

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bronchitol 40 mg inhalaatiojauhe, kova kapseli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 40 mg mannitolia.

Keskimääräinen annos kapselia kohti on 32,2 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kova kapseli.

Kirkas, väritön kova kapseli, jossa on merkintä ”PXS 40 mg” ja joka sisältää valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bronchitol on tarkoitettu vähintään 18-vuotiaiden aikuisten kystisen fibroosin hoitoon parhaan vakiohoidon liitännäishoitona.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannoksen arviointi

Ennen Bronchitol-hoidon aloittamista kaikilta potilailta tulee arvioida keuhkoputken hyperreaktiivisuus sisään hengitetylle mannitolille aloitusannoksen antamisen aikana (katso kohdat 4.4 ja 5.1).

Potilaan Bronchitol-hoidon aloitusannos tulee ottaa sellaisen kokeneen lääkärin tai muun terveydenhoidon ammattilaisen valvonnassa ja seurannassa, jolla on asianmukainen koulutus ja varusteet spirometrian tekemiseen, happisaturaation (SpO₂) seuraamiseen ja akuutin bronkospasmin hoitoon (katso kohdat 4.4 ja 4.8), mukaan luettuna elvytysvarusteiden asianmukainen käyttö.

Potilaalle tulee antaa esilääkityksenä bronkodilataattoria 5–15 minuuttia ennen aloitusannosta mutta lähtötason FEV₁- ja SpO₂ (veren happisaturaatio) -mittausten jälkeen. Kaikki FEV₁-mittaukset ja SpO₂-seuranta tulee tehdä 60 sekuntia annoksen inhaloinnin jälkeen.

On tärkeää opettaa potilaalle inhalaattorin oikea käyttötekniikka aloitusannoksen arvioinnin yhteydessä.

Aloitusannoksen arviointi tulee tehdä seuraavassa järjestyksessä:

Vaihe 1: Potilaan lähtötason FEV₁ ja SpO₂ mitataan ennen aloitusannosta

Vaihe 2: Potilas inhaloi 40 mg (1x40 mg kapseli) ja SpO₂:ta seurataan

Vaihe 3: Potilas inhaloi 80 mg (2x40 mg kapselia) ja SpO₂:ta seurataan

Vaihe 4: Potilas inhaloi 120 mg (3x40 mg kapselia), FEV₁ mitataan ja SpO₂:ta seurataan

Vaihe 5: Potilas inhaloi 160 mg (4x40 mg kapselia), FEV₁ mitataan ja SpO₂:ta seurataan

Vaihe 6: Potilaan FEV₁ mitataan 15 minuuttia aloitusannoksen jälkeen.

Astmapotilailla saattaa ilmetä ohimenevä lievä bronkospasmi aloitusannoksen jälkeen, minkä vuoksi kaikkia potilaita tulee seurata, kunnes heidän FEV₁-arvonsa on palannut lähtötasolle.

Hoitoannos

Hoitoannostusta ei pidä määrätä ennen kuin aloitusannoksen arviointi on tehty. Potilaan tulee läpikäydä ja läpäistä aloitusannos ennen arviointi on tehty Bronchitol-hoidon aloittamista.

Bronkodilaattori on annettava 5 - 15 minuuttia ennen jokaista Bronchitol-annosta.

Suosittelun Bronchitol-annos on 400 mg kahdesti päivässä. Tämä tarkoittaa, että inhalaattorilla on hengitettävä sisään kymmenen kapselin sisältö kahdesti päivässä.

Annokset tulee ottaa aamulla ja illalla siten, että ilta-annos otetaan 2–3 tuntia ennen nukkumaanmenoa.

Potilaille, jotka saavat useita hoitoja keuhkosairauteen, suositeltu järjestys on seuraava:

1. Keuhkoputkia laajentava lääke
2. Bronchitol
3. Fysioterapia/liikunta
4. Dornaasialfa (tarvittaessa)
5. Sisään hengitettävät antibiootit (tarvittaessa)

Erityispotilasryhmät

Läkkäät potilaat (≥65-vuotiaat)

Tämän potilasryhmän osalta saatavissa olevat tiedot eivät riitä tukemaan suositusta annoksen muuttamisesta tai sitä, ettei annoksen muuttamista tarvita.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa:

Bronchitolia ei ole virallisesti tutkittu potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa. Tutkimusten DPM-CF-301 ja -302 tulokset viittaavat siihen, ettei näiden potilasryhmien annostusta ole tarpeen muuttaa.

Pediatriset potilaat

Bronchitolin turvallisuutta ja tehoa 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä vahvistettu. Kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2 kuvataan tällä hetkellä saatavissa olevia tietoja, mutta niiden perusteella ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Bronchitolin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavissa.

Antotapa

Bronchitol on tarkoitettu inhalaatiokäyttöön käyttäen pakkauksessa olevaa inhalaattoria. Lääkettä ei saa ottaa mitään muuta kautta eikä minkään muun inhalaattorin avulla. Kapseleita ei saa niellä.

Jokainen kapseli ladataan laitteeseen erikseen. Kapselien sisältö hengitetään inhalaattorilla yhdellä tai kahdella sisäänhengityksellä. Inhalaation jälkeen tyhjä kapseli otetaan aina pois ennen seuraavan kapselin asettamista inhalaattoriin, ja kapselien sisään hengittämisen välillä tulee olla mahdollisimman lyhyt viive.

Inhalaattori tulee vaihtaa viikon käytön jälkeen. Jos inhalaattori on tarpeen puhdistaa, on varmistettava, että laite on tyhjä, ja pestävä se sitten lämpimässä vedessä. Inhalaattorin tulee antaa kuivua kokonaan ennen seuraavaa käyttökertaa.

Yksityiskohtaiset ohjeet inhalaattorin käytöstä ovat pakkausselosteessa. Potilasta on kehoitettava lukemaan ne huolellisesti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

Keuhkoputken hyperreaktiivisuus sisään hengitetylle mannitolille (katso kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperreaktiivisuus mannitolille

Potilaita on tarkkailtava hengitetyn mannitolin aiheuttaman keuhkoputken yliherkkyyden varalta aloitusannoksen arvioinnin aikana ennen Bronchitolin hoitoannoksen aloittamista. Jos potilas ei pysty suorittamaan spirometriaa tai saamaan hengitettävän annoksen arviointia valmiiksi, hänelle ei tule määrätä Bronchitolia. Yliherkille potilaille ei tule määrätä hoitoannosta Bronchitolia (ks. kohta 4.3). Tavallisia keuhkoputken yliherkkyyden valvontaan liittyviä varotoimia sovelletaan (ks. kohta 4.2).

Potilaan määritellään olevan yliherkkä hengitetylle mannitolille ja hoitoannosta ei tule määrätä, jos mitä tahansa seuraavista havaitaan aloitusannoksen arvioinnissa:

- SpO₂ laskee ≥ 10 prosenttia lähtötasosta missä tahansa arvioinnin vaiheessa
- FEV₁ laskee lähtötasosta ≥ 20 prosenttia kumulatiivisella 240 mg:n annoksella
- FEV₁ on laskenut 20–<50 prosenttia (lähtötasosta) arvioinnin lopussa eikä palaudu <20 prosenttiin 15 minuutin kuluessa
- FEV₁ on laskenut ≥ 50 prosenttia (lähtötasosta) arvioinnin lopussa.

Jos on aihetta epäillä hoidon aiheuttamaa hyperreaktiivisuusreaktiota, Bronchitolin käyttö tulee lopettaa.

Kaikkia potilaita on tarkkailtava, kunnes heidän FEV₁ on palannut lähtötasolle.

Bronkospasmi

Lääkkeitä inhaloitaessa voi esiintyä bronkospasmia, ja kliinisissä tutkimuksissa sitä on raportoitu esiintyneen Bronchitolia käytettäessä myös potilailla, jotka eivät olleet hyperreaktiivisia sisään hengitettävän mannitolin aloitusannokselle (katso kohta 4.8). Bronkospasmi tulee hoitaa bronkodilataattorilla tai tilanteen mukaan lääketieteellisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

Jos näyttää, että hoito aiheuttaa bronkospasmia, lääkärin on arvioitava huolellisesti, onko Bronchitol-hoidon jatkamisesta saatava hyöty potilaalle aiheutuvia riskejä suurempi.

Kaikkien potilaiden tila tulee arvioida perusteellisesti noin kuusi viikkoa jatkuneen Bronchitol-hoidon jälkeen vaikuttavan aineen aiheuttamaan bronkospasmiin viittaavien merkkien ja oireiden varalta. Kohdassa 4.2 kuvattu aloitusannoksen arviointi tulee uusien epävarmoissa tapauksissa.

Astma

Bronchitolin turvallisuutta ja tehoa astmapotilaiden käytössä ei ole tutkittu virallisesti. Astmapotilaita tulee seurata huolellisesti astman merkkien ja oireiden pahenemisen varalta Bronchitolin aloitusannoksen jälkeen.

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkärilleen hoidon aikana pahenevista astman merkeistä ja oireista. Jos näyttää, että hoito aiheuttaa bronkospasmia, lääkärin on arvioitava huolellisesti, onko Bronchitol-hoidon jatkamisesta saatava hyöty potilaalle aiheutuvia riskejä suurempi. Bronkospasmi tulee hoitaa bronkodilataattorilla tai tilanteen mukaan lääketieteellisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

Veriyskä

Veriyskää on raportoitu yleisesti Bronchitolin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa. Bronchitolia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut merkittäviä veriyskäjaksoja (>60 ml) edellisten kolmen kuukauden aikana. Siksi näitä potilaita tulee seurata huolellisesti, ja Bronchitolin käyttö tulee lopettaa, mikäli massiivista veriyskää ilmenee. Massiivisen/vakavan veriyskän määritelmä on seuraava:

- akuutti verenvuoto ≥ 240 ml 24 tunnin aikana
- toistuva verenvuoto ≥ 100 ml/vrk usean päivän ajan.

Bronchitolin käytön jatkamisen tai lopettamisen lievempien veriyskäjaksojen jälkeen tulee perustua kliiniseen arviointiin.

Yskä

Yskää raportoitiin esiintyneen yleisesti Bronchitolin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa (katso kohta 4.8).

Potilaille tulee opettaa oikea inhalaatiotekniikka hoidon aikana, ja heitä tulee kehottaa ilmoittamaan lääkärilleen sitkeästä yskästä Bronchitolin käytön yhteydessä.

Keuhkojen vajaatoiminta

Turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joiden FEV₁ on alle 30 prosenttia ennakoidusta (katso kohta 5.1). Bronchitolin käyttöä ei suositella näille potilaille.

Muu kuin kystiseen fibroosiin liittyvä bronkiektasiatauti

Turvallisuutta ja tehoa ei ole vahvistettu potilailla, joilla on muu kuin kystiseen fibroosiin liittyvä bronkiektasiatauti. Tämän vuoksi Bronchitol-hoitoa ei suositella näille potilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Bronchitolia on kuitenkin käytetty kliinisissä tutkimuksissa yhdessä tavanomaisten kystisen fibroosin hoidossa käytettyjen lääkkeiden kanssa, joita ovat mukolyytit, antibiootit (mukaan luettuina tobramysiini ja kolistimetaattinatrium), bronkodilataattorit, haimaentsyymit, vitamiinit, sisään hengitettävät ja systeemiset kortikosteroidit sekä kipulääkkeet.

Tietoja hypertonisen suolaliuoksen samanaikaisesta käytöstä Bronchitolin kanssa ei ole tietoa, koska se jätettiin pois vaiheen 3 tutkimuksista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mannitolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Koska mahdollisen hyperreaktiivisen reaktion vaikutukset äitiin ja/tai sikiöön eivät ole tiedossa, Bronchitolin määräämisessä raskaana oleville naisille on noudatettava varovaisuutta. Varmuuden vuoksi Bronchitolin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei ole tiedossa, erittykö mannitoli ihmisen rintamaitoon. Mannitolin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Vastasyntyneisiin/imeväisiin lapsiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Bronchitol-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuva hyöty lapselle ja Bronchitol-hoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Mannitolin vaikutuksista hedelmällisyyteen ei ole saatavissa kliinistä tietoa. Inhaloitavaa mannitolia ei ole tutkittu eläinten lisääntymistutkimuksissa. Suun kautta annettulla mannitolilla tehdyissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole saatu viitteitä sen vaikutuksista hedelmällisyyteen (katso kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bronchitolilla ei ole vaikutusta tai sillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Bronchitolin turvallisuusprofiili on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yli 1 200 potilasta.
(katso taulukko 1).

Aloitusannoksen arviointi

Yleisimmin Bronchitolin käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus aloitusannoksen arvioinnin aikana on yskä (2,9 prosentilla potilaista) (katso kohta 4.4).

Tärkein Bronchitolin käytön yhteydessä havaittu haittavaikutus aloitusannoksen arvioinnin yhteydessä on bronkospasmi (katso kohta 4.4).

Hoitoannos

Yleisimmin havaittu haittavaikutus Bronchitolin käytön yhteydessä on yskä (katso kohta 4.4). Sitä ilmeni 8,3 prosentilla potilaista, kun verrokkiryhmässä sitä ilmeni 4,0 prosentilla potilaista. Myös hoidon keskeyttämiseen johtanutta yskää ilmeni yleisesti, 4,0 prosentilla Bronchitol-hoitoryhmän potilaista.

Tärkein Bronchitolin käyttöön liittyvä haittavaikutus on veriyskä. Niiden Bronchitol-ryhmän tutkittavien osuus, joilla ilmeni haittavaikutuksena veriyskä, oli 301-tutkimuksessa 7,3 prosenttia, 302-tutkimuksessa 3,3 prosenttia ja 303-tutkimuksessa 3,4 prosenttia. Verrokkiryhmässä osuus oli 301-tutkimuksessa 3,4 prosenttia, 302-tutkimuksessa 0 prosenttia ja 303-tutkimuksessa 5,6 prosenttia. Niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni veriyskää, mukaan lukien oireiden pahenemisen aikana ilmenevää veriyskää, oli mannitoliryhmässä 7,0 prosenttia ja verrokkiryhmässä 7,7 prosenttia (katso kohta 4.4).

Taulukko haittavaikutuksista

Bronchitolin turvallisuusprofiili perustuu III-vaiheen kliinisten tutkimusten turvallisuustietoihin (mukaan lukien alustavan annoksen arviointi).

Yleisyyssluokat ovat:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyyssluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutusten esiintymistiheys Bronchitolin osalta vaiheen 3 tutkimuksissa
(aloitusannoksen arviointi ja / tai hoitovaihe)

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Bakteeritaudin kantaja Keuhkoputkitulehdus Pesäkekeuhkokuume Keuhkoinfektio Suun kandidiaasi Nielutulehdus Stafylokokki-infektio Ylähengitystieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Heikentynyt ruokahalu Kystiseen fibroosiin liittyvä diabetes Kuivuminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Nukahtamisvaikeudet Itsetuhoajatukset
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Korvakipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä Veriyskä Suunielun kipu Vinkuva hengitys
	Melko harvinainen	Limainen yskä Kurkun ärsytys Astma Bronkospasmi Heikentynyt uloshengityksen sekuntikapasiteetti Voimakas nuha Hengenahdistus Dysfonia Hyperventilaatio Keuhkohtaumatauti Hengitysteiden kongestio Värjäytyneet yskökset Hypoksia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Yskimisen jälkeinen oksentelu Oksentelu
	Melko harvinainen	Pahoinvointi Ripuli Röyhtäily Ilmavaivat Gastroesofageaalinen refluksitauti Kielikipu Yökkäily Suutulehdus Ylävatsakipu Aftoosinen suutulehdus Nielemiskipu
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Akne Kylmä hiki Kutina Ihottuma Kutiava ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Rintakehän luu- ja lihaskipu Nivelkipu Selkäkipu Nivelten jäykkyys Luusto- ja lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsankarkailu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Tilan paheneminen Epämiellyttävä tunne rinnassa
	Melko harvinainen	Kuume Väsymys Influenssan kaltainen sairaus Tyräkipu Huonovointisuus Rintakipu
Tutkimukset	Melko harvinainen	Veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen, bakteerit tai ysköksen sieniviljelyn tulos positiivinen

Haittavaikutukset, jotka ilmenivät-vain-aloitusannoksen-arvioinnin (MTT) yhteydessä ovat dehydraatio, heikentynyt uloshengityksen sekuntikapasiteetti, hypoksia, ripuli, ylävatsan kipu, aftainen stomatiitti, nielemiskipu, rintakipu ja kohonnut veren alkalinen fosfataasi.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Tutkimuksessa 301 mannitolirasituskokeen (MTT) suorittaneesta 378 potilaasta 27:llä (7,1 prosenttia), tutkimuksessa 302 kokeen suorittaneesta 341 potilaasta 18:lla (5,3 prosenttia) ja tutkimuksessa 303 kokeen suorittaneesta 486 potilaasta 25:llä (5,1 prosenttia) oli positiivinen MTT. Tutkimuksessa 301 kokonaisuutena yleisimmin MTT:n yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia olivat yskä 20 (5,3 prosenttia) tutkittavalla, vinkuva hengitys/bronkospasmi seitsemällä (1,9 prosenttia) tutkittavalla ja epämiellyttävä tunne rinnassa kuudella (1,6 prosenttia) tutkittavalla. Tutkimuksessa 302 yleisin MTT:n yhteydessä raportoitu haittavaikutus oli yskä seitsemällä potilaalla (2,1 prosenttia), ja tutkimuksessa 303 yleisin MTT:n yhteydessä raportoitu haittavaikutus oli myös yskä kahdeksalla potilaalla (1,6 prosenttia).

Pediatriset potilaat (6–17-vuotiaat)

Lapsilla haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vakavuusaste olivat aikuisilla havaitun kaltaisia.

Aloituseros (6–17-vuotiaat)

Yleisimmin Bronchitolin käytön yhteydessä pediatriassa potilailla havaittu haittavaikutus aloitusannoksen arvioinnin aikana on yskä (4,8 prosentilla potilaista).

Tärkein Bronchitolin käytön yhteydessä pediatriassa potilailla havaittu haittavaikutus aloitusannoksen arvioinnin aikana on bronkospasmi.

Hoitoseros

Yleisimmin havaittu Bronchitolin käyttöön liittyvä haittavaikutus on yskä. Sitä ilmeni 7,8 prosentilla potilaista, kun verrokkiryhmässä sitä ilmeni 3,8 prosentilla potilaista.

Tärkein Bronchitolin käyttöön liittyvä haittavaikutus on veriyskä.

Taulukko 2: Haittavaikutusten esiintymistiheys Bronchitolin osalta vaiheen 3 tutkimuksissa (aloitusannoksen arviointi ja / tai hoitovaihe) – lapset (6 - 17 ikävuotta).

Elinluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Nukahtamisvaikeudet
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Korvakipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Yskä Tilan paheneminen Veriyskä Suunielun kipu Epämiellyttävä tunne rinnassa Vinkuva hengitys Astma Limainen yskä
	Melko harvinainen	Keuhkoputkitulehdus Pesäkekeuhkokuume Dysfonia Hyperventilointi Värjäytyneet yskökset Kurkun ärsytys Nielutulehdus Ylähengitystieinfektio Bronkospasmi Hengenahdistus Rintakipu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Oksentelu Yskimisen jälkeinen oksentelu
	Melko harvinainen	Pahoinvointi Nielemiskipu Yökkäily
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Kutina Kutiava ihottuma.
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Rintakehän luu- ja lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsankarkailu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Kuume
Tutkimukset	Yleinen	Ysköksestä löydettyt bakteerit

Haittavaikutukset jotka ilmenivät vain-aloitusannoksen arvioinnissa (MTT) ovat bronkospasmi, rintakipu, nielemiskivut ja yökkäily.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Herkillä ihmisillä voi ilmetä keuhkoputkien supistumista sisään hengitettävän lääkkeen yliannostuksen yhteydessä. Liiallisen yskimisen ja keuhkoputkien supistumisen ilmetessä potilaalle tulee antaa beeta-2-agonistia ja tarvittaessa happea.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yskänlääkkeet ja vilustumislääkkeet, mukolyytit ATC-koodi: R05CB16

Vaikutusmekanismi

Bronchitol on inhaloitava hyperosmoottinen lääkevalmiste. Vaikka sen tarkka vaikutusmekanismi ei ole tiedossa, inhaloitava mannitoli voi muuttaa liman viskoelastisia ominaisuuksia, lisätä perisiliaarimesteröityksen kosteutta ja edistää eritteiden puhdistuman lisääntymistä mukosiliaarisen vaikutuksen kautta. Limainen yskä voi edistää yskösten poistumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Avoimen annoksen vastetutkimuksen DPM-CF-202 ITT-populaatiossa keskimääräinen (SD) prosentuaalinen muutos FEV₁:ssä oli 400 mg:n annoksella 8,75 (SD: 12,4) ja 40 mg:n annoksella -1,569 (SD: 9,0) (p < 0,0001).

Kliininen teho ja turvallisuus

Lääkevalmisteella on tehty kolme vaiheen 3 kaksoissokkoutettua satunnaistettua ja kontrolloitua interventiotutkimusta (DPM-CF-301, DPM-CF-302 ja DPM-CF-303), jotka kestivät 26 viikkoa. Tutkimuksissa oli rinnakkaisryhmät, ja niissä satunnaistettiin 324 (DPM-CF-301) ja 318 (DPM-CF-302) vähintään 6-vuotiasta potilasta suhteessa 3:2 saamaan sisään hengitettävää mannitolia 400 mg kahdesti päivässä tai verrokkia (sisään hengitettävä mannitoli 50 mg kahdesti päivässä). Kolmannessa tutkimuksessa (DPM-CF-303) 423 aikuispotilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan sisään hengitettävää mannitolia 400 mg kahdesti päivässä tai verrokkia. 301-tutkimuksessa mannitolirasituskokeen (MTT) suorittaneesta 378 potilaasta 27:llä (7,1 prosenttia), 302-tutkimuksessa 341 potilaasta 18:llä (5,3 prosenttia) ja 303-tutkimuksessa 486 potilaasta 25:llä (5,1 prosenttia) oli positiivinen MTT, jonka määritelmänä oli 1) FEV₁:n pieneneminen > 20 prosenttia lähtötasoon verrattuna puolivälissä (vaihe 4) tai 2) arvon pieneneminen testin loppuvaiheessa > 20 prosenttia ilman arvon palautumista < 20 prosenttiin 15 minuutin kuluessa tai 3) FEV₁:n pieneneminen > 50 % lähtötasosta testin lopussa (vaihe 6) tai 4) SpO₂-arvon pieneneminen < 89 prosenttiin toimenpiteen aikana. Lisäksi näissä kolmessa tutkimuksessa 2,84 prosentilla (n=34) potilaista MTT-koe oli puutteellinen, eikä heitä satunnaistettu.

Tutkimuksessa DPM-CF-301 (turvallisuuspopulaatio, N=295) ennakoitu keskimääräinen (SD) lähtötason FEV₁-prosentti oli mannitoliryhmässä 62,4 (SD:16,45) ja verrokkiryhmässä 61,4 (SD:16,13). Tutkimuksen DPM-CF-302 (N=305) vastaavat luvut olivat 65,24 (SD:13,90) ja 64,35 (SD:15,29). Tutkimuksessa DPM-CF-303 (N=423) ennakoitu lähtötason FEV₁-prosentti oli 63,17 (SD: 15,15) ja 62,98 (SD: 13,65). Tutkimuksessa DPM-CF-301 potilasjoukosta 64,4 prosenttia oli aikuisia ja tutkimuksessa DPM-CF-302 puolestaan 49,5 prosenttia. Tutkimuksessa DPM-CF-303 oli ainoastaan aikuispotilaita. Tutkimuksessa DPM-CF-301 potilaista 55 prosenttia sai rhDNAasia, tutkimuksessa DPM-CF-302 sitä sai 75 prosenttia ja tutkimuksessa DPM-CF-303 sitä sai 67,6 prosenttia. Tutkimuksessa DPM-CF-301 inhaloitavia antibiootteja saaneiden potilaiden osuus oli 55 prosenttia, tutkimuksessa DPM-CF-302 se oli 56 prosenttia ja tutkimuksessa DPM-CF-303 se oli 52 prosenttia. Samanaikainen hypertonisen suolaliuoksen anto ei ollut sallittua näissä tutkimuksissa.

Ensisijainen ennalta määritetty päätetapahtuma, FEV₁:n (ml) muutos lähtötasosta muokatussa ITT-populaatiossa (mITT) (tutkimuksessa DPM-CF-301 n=269, tutkimuksessa DPM-CF-302 n=297 ja tutkimuksessa DPM-CF-303 n=423) verrattuna verrokkiin 26 viikon aikana on esitetty taulukossa 3 yhdessä FEV₁:n kanssa, joka on esitetty absoluuttisena ja ennustettuna suhteellisenä muutosprosenttina.

Taulukko 3 – FEV₁:n muutos lähtötasosta 26 viikon aikana mITT- ja aikuispopulaatioissa

	Vaikutuksen suuruuden arvio					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95 % luottamusväli)	p-arvo	FEV ₁ (95 % luottamusväli)	p-arvo	FEV ₁ (95 % luottamusväli)	p-arvo
	Koko populaatio					
	N=269		N=297		N=423	
Absoluuttinen, ml	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059	54 (8, 100)	0,020
Absoluuttinen %, ennustettu	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Suhteellinen %, ennustettu	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	Aikuispopulaatio					
	N=171		N=144		N=423	
Absoluuttinen, ml	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
Absoluuttinen %, ennustettu	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Suhteellinen %, ennustettu	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

Huomautus: Kolmen tutkimuksen analyysimenetelmissä oli joitakin eroja. Tutkimuksessa DPM-CF-303 puuttuvien tietojen imputointi tehtiin käyttämällä lähtötason mittausta (baseline observation carried forward, BOCF), kun taas tutkimuksissa DPM-CF-301 ja DPM-CF-302 ei tehty imputointia.

Bronchitol-hoidon vaikutus FEV₁arvoon oli vähemmän ilmeistä potilasryhmällä, joka sai yhtä aikaa lrhDNasea. Tutkimuksessa 301 rhDNAasin käyttäjillä lähtötasosta ennustettu FEV₁-prosentin suhteellinen muutos 26 viikon hoidon aikana oli 2,83 (95 prosentin luottamusväli -0,62, 6,27). Muilla kuin käyttäjillä suhteellinen muutos oli 4,30 (95 prosentin luottamusväli 0,53, 8,08). Tutkimuksessa 302 suhteellinen muutos (95 prosentin luottamusväli) oli rhDNAasin käyttäjillä 3,21 (-0,61, 7,03) ja muilla 4,73 (-1,93, 11,40). Tutkimuksessa 303 suhteellinen muutos (95 prosentin luottamusväli) rhDNAasin käyttäjillä oli 1,30 (-0,91, 3,51) ja muilla oli 4,45 (0,52, 8,38),

Tutkimus 303 ei osoittanut parempia hoitotuloksia FEV arvossa käytettäessä Bronchitolia naispotilailla, jotka kärsivät kystisestä fibroosista. Heillä sairauden eteneminen voi olla pahempaa kuin miehillä syistä, joita ei ymmärretä täysin. Naispotilailla säädetty muutoskeskiarvo FEV₁:ssä oli 27ml Bronchitolilla ja 44 ml vertailuryhmällä, mikä saattaa tarkoittaa, että Bronchitolin kanssa hyöty keuhkojen toiminnalle on vähäisempää kontrolliryhmään verrattuna, vaikka ero ei ollut tilastollisesti merkityksellinen (p=0,480).

Niiden tutkittavien määrä, joilla ilmeni vähintään yksi tutkimussuunnitelmassa määritetty pulmonaarinen pahaneminen (PDPE, jonka määritelmänä oli vähintään neljän oireen ja merkin ilmeneminen sekä laskimonsisäisten antibioottien käyttö), oli 18,1 prosenttia mannitoliryhmässä ja 28 prosenttia verrokkiryhmässä tutkimuksessa 301 (ITT-populaatio). Tutkimuksessa 302 mannitoliryhmän tutkittavista 15,2 prosentilla ja verrokkiryhmän tutkittavista 19 prosentilla ilmeni PDPE. Tutkimuksessa 303 mannitoliryhmän tutkittavista 13,4 prosentilla ja verrokkiryhmän tutkittavista 13,6 prosentilla ilmeni PDPE.

Arvioitu hoitovaikutus (keskimääräinen muutos ja 95 prosentin luottamusväli 26 viikon aikana, mITT-populaatio) nopeaan vitaalikapasiteettiin oli 108,78 ml (95 %:n luottamusväli: 49,21, 168,35) tutkimuksessa 301, 71,4 ml (95 %:n luottamusväli: 10,57, 132,13) tutkimuksessa 302 ja 40 ml (95 %:n luottamusväli: -12, 92) tutkimuksessa 303.

Pediatriset potilaat

Bronchitolin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä vahvistettu (katso kohta 4.2).

Tutkimuksessa DPM-CF-301 lapsista (6–11-vuotiaat) mitattu suhteellinen prosentuaalinen osuus ennustetusta FEV₁:stä verrattuna verrokkiryhmään parani 0,44 prosenttia (95 prosentin luottamusväli -5,90, 6,77, N=43) ja tutkimuksessa 302 se parani 6,1 prosenttia (95 prosentin luottamusväli -1,28, 13,54, N=59) 26 viikon aikana (p=0,892 ja 0,104).

Nuorista (12–17-vuotiaat) mitattu suhteellinen muutos prosentteina ennustetusta FEV₁:stä verrokkiryhmään verrattuna parani 3,31 prosenttia (95 prosentin luottamusväli -2,29, 8,90, N=55) ja 0,42 prosenttia (95 prosentin luottamusväli -5,45, 6,29, N=94) 26 viikon aikana (p=0,245 ja 0,888).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tutkimuksessa, johon osallistui 18 vapaaehtoista aikuista miestä, mannitolin inhalaatiojauheen absoluuttinen hyötyosuus oli laskimoon annettuun mannitoliin verrattuna $0,59 \pm 0,15$ prosenttia. Mannitolin imeytymisnopeus ja imeytyneen mannitolin määrä inhalaation jälkeen oli hyvin samanlainen kuin mitä suun kautta ottamisen jälkeen on havaittu. T_{max} inhaloinnin jälkeen oli $1,5 \pm 0,5$ tuntia.

Tutkimuksessa, johon osallistui yhdeksän kystistä fibroosia sairastavaa potilasta (6 aikuista, 3 nuorta), ja jossa tutkimusvalmisteena oli 400 mg inhaloitavaa mannitolia kerta-annoksena (päivä 1) ja sen jälkeen kahdesti päivässä 7 päivän ajan (päivät 2–7), farmakokinetiikka oli samankaltainen aikuisten ja nuorten elimistössä lukuun ottamatta sitä, että nuorista mitattu terminaalinen näennäinen puoliintumisaika oli keskimäärin pidempi (päivä 1 = 7,29 tuntia, päivä 7 = 6,52 tuntia) kuin aikuisista mitattu (päivä 1 = 6,10 tuntia, päivä 7 = 5,42 tuntia). Yleisesti ottaen AUC-arvojen vertailu päivän 1 ja päivän 7 välillä osoitti farmakokinetiikan olevan riippumaton ajasta, mikä viittaa lineaarisuuteen tässä tutkimuksessa käytetyllä annoksella.

Biotransformaatio

Pieni osuus systeemisesti imeytyneestä mannitolista metaboloituu maksassa glykokeeniksi ja hiilidioksidiksi. Rotilla, hiirillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, ettei mannitolilla ole myrkyllisiä metaboliitteja. Inhaloitavan mannitolin metaboliareittejä ei ole tutkittu farmakokineettisissä tutkimuksissa.

Jakautuminen

Keuhkodepositiotutkimuksissa on osoitettu, että inhaloidun mannitolin depositio on 24,7 prosenttia, mikä vahvistaa sen jakautumisen kohde-elimeen. Prekliiniset toksikologiset tutkimukset osoittavat keuhkoihin inhaloidun mannitolin imeytyvän verenkiertoon, ja seerumin enimmäispitoisuus saavutetaan 1 tunnin kohdalla. Ei ole viitteitä siitä, että mannitoli kertyisi elimistöön, minkä vuoksi inhaloidun mannitolin jakautumista ei tutkittu farmakokineettisissä tutkimuksissa.

Eliminaatio

Virtsaan 24 tunnin keräysajan kuluessa suodattuneen mannitolin kumulatiivinen määrä oli samankaltainen inhaloidulla (55 prosenttia) ja suun kautta otetulla (54 prosenttia) mannitolilla. Laskimoon annettuna mannitoli eliminoituu pitkälti muuttumattomana glomerulaarisen suodattumisen kautta, ja annoksesta 87 prosenttia erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa. Keskimääräinen loppuvaiheen puoliintumisaika aikuisissa oli noin 4–5 tuntia seerumista ja noin 3,66 tuntia virtsasta mitattuna.

Pediatriset potilaat

Bronchitolin turvallisuutta ja tehoa 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

12–17-vuotiaista nuorista saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että inhaloidun mannitolin farmakokineettiset ominaisuudet ovat samankaltaiset kuin aikuispopulaatiossa. Alle 12-vuotiaiden lasten osalta tietoja ei ole saatavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Urosrotilla 13 viikkoa kestäneen inhaloitavan mannitolin antamisen jälkeen havaittiin veressä kiertävien lymfosyyttien määrän lisääntymistä ja alaleuan imusolmukkeen plasmasytoosia annoksilla, jotka olivat yli 9,3-kertaisia enimmäisannokseen nähden. Lymfosyyttien määrän kasvu oli historiallisten kontrolliarvojen rajoissa, se ei jatkunut ja olennaisilta osin loppui tutkimuksen loppuun mennessä ja hoidon lopettamisen jälkeen. Tätä vaikutusta ei havaittu millään muulla lajilla, eikä se aiheuttanut kliinisiä merkkejä.

Koirilla yskimisen lisääntymistä havaittiin sekä annon yhteydessä että heti sen jälkeen sekä pienten että suurten inhaloidun mannitolin annosten antamisen yhteydessä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ei ilmennyt annoksista, jotka olivat yli 13-kertaisesti suurimman hoitoannoksen suuruisia.

Genotoksisuuden vakiotutkimuksissa mannitolin ei havaittu vaikuttavan mutageenisesti tai genotoksisesti.

Mannitolin osoitettiin olevan ärsyttämätön eristetyillä naudan silmillä tehdyssä kokeessa tai kanin silmiin laitettuna.

Näyttöä karsinogeenisuudesta ei havaittu, kun mannitolia annettiin ravinnon kautta ($\leq 5\%$) hiirille ja rotille kahden vuoden ajan. Inhaloitavaa mannitolia ei ole tutkittu karsinogeenisuustutkimuksissa.

Inhaloitavaa mannitolia ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa. Muiden antoreittien kautta annetulla mannitolilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutusta sikiön eloonjäämiseen hiirissä, rotissa ja hamstereissa eikä alkion ja sikiön kehitykseen rotissa ja kaneissa.

Inhaloitavaa mannitolia ei ole tutkittu eläinten lisääntymistutkimuksissa. Suun kautta annetulla mannitolilla tehdyissä tutkimuksissa hiirissä ja rotissa ei kuitenkaan ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia annoksilla, jotka ovat olleet enintään 1,6 g/kg, tai hamstereille 1,2 g/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellu.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Hävitä inhalaattori ja sen korkki viikon kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Kapselit tulee ottaa pois pakkauksestaan vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/polyamidi/PVC/-läpipainoliuskat. Pahvipakkaukset sisältävät joko 10 kapselia hoidon aloitus varten tai 280 kapselia varsinaista hoitoa varten.

Aloitusannospakkaus sisältää yhden läpipainoliuskan (10 kapselia) ja yhden inhalaattorin.

Kahden viikon pahvipakkaus sisältää 28 läpipainoliuskaa (kussakin 10 kapselia) ja kaksi inhalaattoria.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmaxis Europe Limited
108 Q House,
Furze Road,
Sandyford,
Dublin 18, D18AY29,
Irlande

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/760/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. huhtikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. tammikuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

MIAS Pharma Limited
Suite 1, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
Co. Dublin, D13 WC83
Irlande

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS – ALOITUSANNOSPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bronchitol 40 mg, inhalaatiojauhe, kova kapseli
mannitoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 40 mg mannitolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, kova kapseli.

10 kovaa kapselia ja yksi inhalaattori

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Aloitusannos tulee ottaa lääkärin valvonnassa, ja samalla on seurattava keuhkojen toimintaa.

Käytä lääkärin ohjeiden mukaan.

Katso inhalaattorin käyttöohjeet pakkausselosteesta.

Kapselit sisältävät jauhetta, joka hengitetään sisään suun kautta pakkauksessa olevan inhalaattorin avulla.

Irrota kapselit läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kapseleita ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä lämpöpainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmaxis Europe Limited
108 Q House,
Furze Road,
Sandyford,
Dublin 18, D18AY29,
Irlande

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/760/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Bronchitol 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Sisältää 2D-viivakoodin, jossa on yksilöllinen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS – KAHDEN VIIKON HOITOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Bronchitol 40 mg, inhalaatiojauhe, kova kapseli
mannitoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kova kapseli sisältää 40 mg mannitolia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Inhalaatiojauhe, kova kapseli.

Kahden viikon hoitopakkaus, 280 kovaa kapselia ja kaksi inhalaattoria

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käytä lääkärin ohjeiden mukaan.

Katso inhalaattorin käyttöohjeet mukana olevasta selosteesta.

Kapselit sisältävät jauhetta, joka hengitetään sisään suun kautta pakkauksessa olevan inhalaattorin avulla.

Irrota kapselit läpipainopakkauksesta vasta juuri ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain inhalaatioon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kapseleita ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pharmaxis Europe Limited
108 Q House,
Furze Road,
Sandyford,
Dublin 18, D18AY29,
Irlande

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/760/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Bronchitol 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Sisältää 2D-viivakoodin, jossa on yksilöllinen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bronchitol 40 mg inhalaatiojauhe, kova kapseli
Mannitoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pharmaxis

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOA KÄYTTÄJÄLLE

Bronchitol 40 mg, inhalaatiojauhe, kova kapseli Mannitoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset sivuvaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi sivuvaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bronchitol on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bronchitolia
3. Miten Bronchitolia käytetään
4. Mahdolliset sivuvaikutukset
5. Bronchitolin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bronchitol on ja mihin sitä käytetään

Mitä Bronchitol on

Bronchitol sisältää mannitoli-nimistä lääkettä, joka on limaa irrottava aine.

Mihin Bronchitolia käytetään

Bronchitol on tarkoitettu vähintään 18-vuotiaiden aikuisten käytettäväksi. Bronchitolin käytön lisäksi jatkat tavallisesti muiden kystisen fibroosin hoidossa käyttämiesi lääkkeiden ottamista.

Miten Bronchitol toimii

Bronchitol hengitetään sisään keuhkoihin helpottamaan kystistä fibroosia. Se on perinnöllinen sairaus, joka vaikuttaa keuhkojen, suoliston ja haiman nesteitä, kuten limaa ja ruoansulatusnesteitä, erittäviin rauhasiin.

Bronchitol vaikuttaa lisäämällä hengitysteiden pinnalla ja limassa olevan veden määrää. Näin keuhkot pystyvät poistamaan limaa helpommin. Se parantaa myös keuhkojen toimintakykyä ja helpottaa hengitystä. Tämän seurauksena sinulla voi olla limaista yskää, mikä myös auttaa poistamaan limaa keuhkoista.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät Bronchitolia

Älä käytä Bronchitolia

- jos olet allerginen mannitolille
- jos olet yliherkkä mannitolille. Ennen Bronchitolin käytön aloittamista lääkäri tarkistaa, ovatko hengitystiesi yliherkät mannitolille. Jos olet yliherkkä mannitolille, hengitystiesi supistuvat ja hengittäminen voi vaikeutua.

Jos jompikumpi edellä mainituista vaihtoehdoista koskee sinua (tai jos et ole varma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen lääkkeen käyttämistä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät tätä lääkettä:

- jos sinulla on astma
- jos olet joskus yskinyt verta tai ysköksissäsi on ollut verta

- jos sinulla on vaikea kystinen fibroosi, erityisesti jos keuhkojesi toiminta uloshengityksen sekuntikapasiteetilla mitattuna (FEV₁) on yleensä alle 30 prosenttia.

Sisään hengitettävät lääkkeet voivat aiheuttaa kiristävää tunnetta rinnassa ja vinkuvaa hengitystä, ja tämä saattaa ilmetä heti tämän lääkkeen ottamisen jälkeen. Lääkäri auttaa sinua ottamaan ensimmäisen Bronchitol-annoksesi ja tutkii keuhkojesi toiminnan ennen lääkkeen antamista, sen aikana ja sen jälkeen. Lääkäri voi pyytää sinua käyttämään muita lääkkeitä, kuten keuhkoputkia laajentavaa lääkettä, ennen Bronchitolin ottamista.

Sisään hengitettävät lääkkeet voivat aiheuttaa myös yskää, ja tätä saattaa tapahtua Bronchitolin käytön yhteydessä. Keskustele lääkärin kanssa, jos yskä ei parane tai jos olet siitä huolissasi.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei tule käyttää Bronchitolia. Tämä johtuu siitä, että lääkkeen käyttämisestä tässä ihmisryhmässä on vain vähän tietoa.

Muut lääkevalmisteet ja Bronchitol

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Voit jatkaa muiden kystisen fibroosin hoitoon määrättyjen lääkkeiden käyttöä Bronchitol-hoidon aikana, mukaan luettuina sisään hengitettävät antibiootit, kuten tobramysiini ja kolistimetaattinatrium. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Bronchitolin käyttämistä.

Raskaus ja imetys

- Kysy neuvoa lääkäriltä ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos olet raskaana, arvelet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista. Vältä tämän lääkkeen käyttöä, jos olet raskaana.
- Kysy neuvoa lääkäriltä ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Bronchitol ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

3. Miten Bronchitolia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota keuhkoputkia laajentavaa lääkettä aina ennen Bronchitolin käyttöä.

Miten paljon tätä lääkettä otetaan

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Aloitusannos

Ennen Bronchitolin määräämistä lääkäri auttaa sinua ottamaan ensimmäisen Bronchitol-annoksen ja tutkii keuhkojesi toiminnan jokaisessa vaiheessa sen varmistamiseksi, ettet ole yliherkkä manniitolille. Ensimmäinen annos otetaan neljässä vaiheessa:

Vaihe 1 – 1 kapseli (40 mg)

Vaihe 2 – 2 kapselia (80 mg)

Vaihe 3 – 3 kapselia (120 mg)

Vaihe 4 – 4 kapselia (160 mg)

Aloitusannoksen aikana otat 10 kapselia (400 mg), mikä on sama kuin tavanomainen annos.

Hoitoannos (kahden viikon pakkaukset)

- Bronchitolia on käytettävä joka päivä.
- Tavanomainen annos on 10 kapselia (400 mg) aamulla sisään hengitettynä ja 10 kapselia illalla sisään hengitettynä.
- Ilta-annos otetaan vähintään 2–3 tuntia ennen nukkumaanmenoa.
- Parhaan hoitotuloksen saavuttamiseksi hengitä kapselit sisään yksi kerrallaan peräkkäin siten, että kapselien sisään hengityksen välillä on mahdollisimman lyhyt viive.

Missä järjestyksessä tätä lääkettä käytetään

Käytä Bronchitolia osana tavallista jokapäiväistä hoitorutiiniasi. Suositeltu järjestys on seuraava, ellei lääkäri ole määrännyt toisin:

1. Ota keuhkoputkia laajentava lääke.
2. Odota 5–15 minuuttia.
3. Ota Bronchitol ennen fysioterapiaa, jos se kuuluu hoitoosi.
4. Ota dornaasialfaa (Pulmozyme), jos se kuuluu hoitoosi.
5. Ota hengitettävä antibiootti, jos se kuuluu hoitoosi.

Miten lääkettä käytetään

- Bronchitol hengitetään (inhaloidaan) jauheena kapselista pakkauksessa olevan inhalaattorin avulla. Se on tarkoitettu vain inhalaatiokäyttöön eikä sitä saa antaa mitään muuta kautta. Kapseleita ei saa niellä.
- Kapselien sisältämä jauhe tulee hengittää sisään pakkauksessa mukana olevan inhalaattorin avulla.
- Käytä joka viikko uutta inhalaattoria.
- Kukin kymmenestä kapselista laitetaan inhalaattoriin yksi kerrallaan.
- Hengitä kapselin sisältö sisään inhalaattorin avulla yhdellä tai kahdella sisäänhengityksellä.

Katso inhalaattorin käyttöä koskevat ohjeet selosteen lopusta.

Jos käytät enemmän Bronchitolia kuin sinun pitäisi

Jos epäilet ottaneesi liian paljon lääkettä, kerro siitä heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Mahdollisia seurauksia ovat

- hengenahdistus
- hengityksen vinkuminen
- voimakas yskiminen.

Lääkäri voi antaa sinulle happea ja lääkkeitä, jotka auttavat hengittämistä.

Jos unohdat ottaa Bronchitolia

- Jos unohdat annoksen, ota se heti muistaessasi ja jatka käyttöä tavalliseen tapaan. Jos seuraavan annoksen ottamisen aika on kuitenkin lähellä, jätä unohtunut annos väliin.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Bronchitolin käytön

Jos lopetat Bronchitolin käytön, oireesi saattavat pahentua. Älä lopeta Bronchitolin käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa, vaikka vointisi olisi parempi. Lääkäri kertoo, kuinka pitkään tätä lääkettä käytetään.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Bronchitolin käyttö ja mene heti lääkärille, jos havaitset seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- Hengitysvaikeudet, joiden syynä voi olla hengitysteiden supistuminen, astmaoireiden paheneminen tai hengityksen vinkuna. Tämä on yleistä, ja sitä ilmenee harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä.
- Veren yskiminen tai ysköksessä oleva veri. Tämä on yleistä.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

- Vaikea yskä. Tämä on yleistä.
- Oireiden paheneminen. Tämä on yleistä.

Muita haittavaikutuksia:

Yleiset (harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä)

- Yskä
- Epämiellyttävä tunne rinnassa
- Päänsärky
- Kipu suun takaosassa ja kurkussa sekä epämiellyttävä tunne niellessä
- Oksentelu, oksentelu yskimisen jälkeen

Melko harvinaiset (harvemmalla kuin yhdellä sadasta)

- Polttava tunne tai kipu kielessä
- Kystiseen fibroosiin liittyvä diabetes
- Rinta- ja vatsakipu
- Äänenmuutos
- Kylmä hiki
- Liman kertyminen
- Kuivuminen
- Heikentynyt ruokahalu
- Ripuli
- Korvakipu
- Väsymys
- Huimaus
- Pahoinvointi (oksettava olo)
- Huonovointisuus
- Flunssa ja kuume
- Ilmavaivat
- Närästys
- Tyräkipu
- Hyperventilaatio
- Kutina, ihottuma, akne
- Nivelten jäykkyys ja kipu
- Itsetuhoajatukset
- Suun haavaumat
- Hengitystieinfektio
- Nenän vuotaminen
- Yskökset
- Kurkun ärsytys
- Nukkumisvaikeudet
- Suun hiivatulehdus (sammass)
- Virtsankarkailu

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset mitä tahansa sivuvaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi sivuvaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. . Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bronchitolin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvipakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C:ssa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkauksesta irrottamisen jälkeen kapseli on käytettävä heti.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bronchitol sisältää:

Vaikuttava aine on mannitoli. Jokainen kapseli sisältää 40 milligrammaa mannitolia. Keskimääräinen sisään hengitettävä annos kapselia kohti on 32,2 milligrammaa mannitolia.

Bronchitolin kuvaus ja pakkauskoko:

Bronchitol on koviin kapseleihin täytetty inhalaatiojauhe. Bronchitol 40 mg inhalaatiojauhe, kovat kapselit, sisältää valkoista tai melkein valkoista jauhetta, joka on täytetty kirkkaksiin, värittömiin, koviin kapseleihin, joissa on painatus ”PXS 40 mg”. Jauhe hengitetään keuhkoihin pakkauksessa olevan inhalaattorin avulla.

Yksi aloitusannospakkaus Bronchitolia sisältää yhden läpipainoliuskan, jossa on 10 kapselia, ja yhden inhalaattorin. Aloitusannospakkausta käytetään aloitusannoksen arvioinnin yhteydessä lääkärin kanssa.

Yksi kahden viikon hoitopakkaus Bronchitolia sisältää 28 läpipainoliuskaa, joista jokaisessa on 10 kapselia (yhteensä 280 kapselia), sekä kaksi inhalaattoria. Kahden viikon hoitopakkaus on tarkoitettu varsinaiseen hoitoon.

Myyntiluvan haltija

Pharmaxis Europe Limited, 108 Q House, Furze Road, Sandyford, Dublin 18, D18AY29, Irlande.

Valmistaja

MIAS Pharma Limited, Suite 1, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, D13 WC83, Irlande.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Lietuva
Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

България

Pharmaxis Europe Limited
Тел.: + 353 (0) 1431 9816

Česká republika

4 Life Pharma CZ, s.r.o.
Tel: +420 244 403 003

Danmark

Pharmaxis Europe Limited
Tlf: + 353 (0) 1431 9816

Deutschland

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Eesti

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Ελλάδα

Pharmaxis Europe Limited
Τηλ: + 353 (0) 1431 9816

España

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

France

Pharmaxis Europe Limited
Tél: + 353 (0) 1431 9816

Hrvatska

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Ireland

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Ísland

Pharmaxis Europe Limited
Sími: +353 (0) 1431 9816

Italia

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Κύπρος

Pharmaxis Europe Limited
Τηλ: + 353 (0) 1431 9816

Latvija

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Luxembourg/Luxemburg

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Magyarország

Pharmaxis Europe Limited
Tel.: +353 (0) 1431 9816

Malta

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Nederland

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Norge

Pharmaxis Europe Limited
Tlf: + 353 (0) 1431 9816

Österreich

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Polska

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Portugal

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

România

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

Slovenija

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Slovenská republika

4 Life Pharma SK, s.r.o.
Tel: + 420 244 403 003

Suomi/Finland

Pharmaxis Europe Limited
Puh/Tel: + 353 (0) 1431 9816

Sverige

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

United Kingdom (Northern Ireland)

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

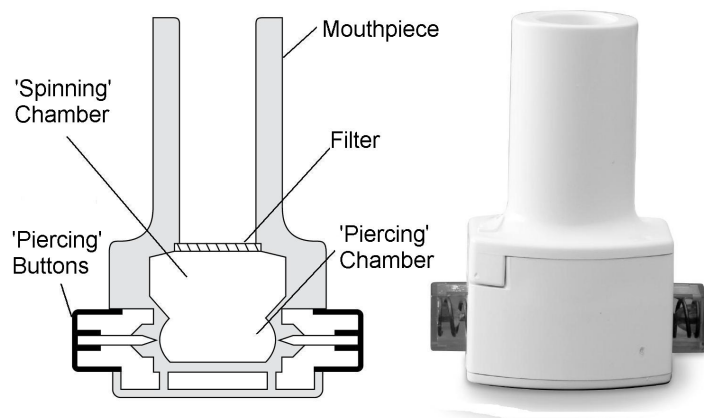
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Inhalaattorin käyttö

Alla on kuva inhalaattorista. Bronchitol-kapseleita voi käyttää ainoastaan pakkauksen mukana tulleella inhalaattorilla.



English	Suomi
„Spinning” chamber	Pyörivä kammio
Mouthpiece	Suukappale
Filter	Suodatin
„Piercing” Chamber	Lävistyskammio
„Piercing” Buttons	Lävistyspainikkeet

Inhalaattori

Seuraavissa ohjeissa kerrotaan, miten inhalaattoria käytetään. Lisätietoa inhalaattorin hoidosta on ohjeiden lopussa.

1. Ota korkki pois

- Pidä inhalaattori molemmin käsin pystyasennossa ja ota korkki pois.



2. Avaa inhalaattori

- Pidä inhalaattorin alaosa lujasti kiinni yhdellä kädellä.
- Pitele inhalaattoria pohjan suuntaisesti, jotta et paina lävistuspainikkeita.
- Avaa inhalaattori kääntämällä suukappaletta inhalaattorissa olevan nuolen suuntaan.



3. Laita kapseli sisään

- Tarkista ensin, että kätesi ovat kuivat.
- Ota sen jälkeen kapseli läpipainopakkauksesta (irrota kapseli vasta juuri ennen käyttöä).
- Laita kapseli kapselin muotoiseen tilaan inhalaattorin alaosaan.



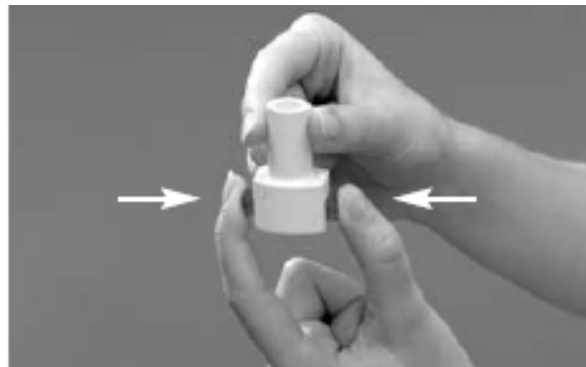
4. Sulje inhalaattori

- Pidä inhalaattori pystyasennossa.
- Käännä sitten suukappale kiinni-asentoon – kuulet naksahduksen, kun se lukkiutuu.



5. Tee reikä kapseliin

- Näin kapselissa oleva jauhe pääsee vapautumaan, kun hengität sisään. Tässä selosteessa reiän tekemistä sanotaan lävistämiseksi.
- Pidä inhalaattori pystyasennossa ja paina molemmat inhalaattorin kyljissä olevat lävistuspainikkeet kokonaan sisään yhtä aikaa ja vapauta ne sitten. Tee tämä vain kerran. Jos kapseli lävistetään useamman kerran, se voi haljeta tai hajota.



6. Valmistaudu hengittämään lääke sisään

- Kallista inhalaattoria siten, että suukappale osoittaa hieman alaspäin.
- Näin kapseli pääsee putoamaan eteenpäin pyörivään kammioon.
- Pidä inhalaattori tällä tavoin kallistettuna ja hengitä syvään ulos (poispäin inhalaattorista).



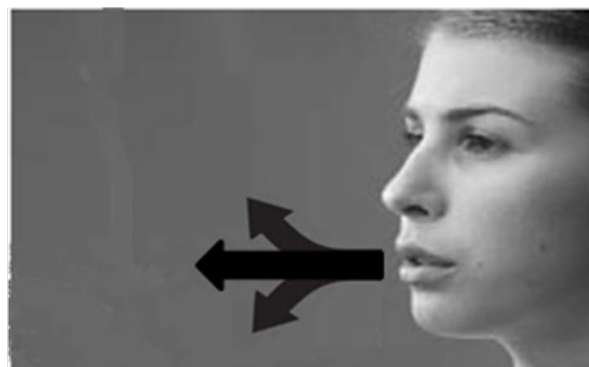
7. Inhaloi

- Taivuta päätäsi hieman taaksepäin.
- Pidä inhalaattori hieman alaspäin kallistettuna, laita inhalaattori suuhusi ja purista huulesi tiukasti suukappaleen ympärille.
- Vedä syvään ja tasaisesti henkeä sisään, jotta keuhkot täyttyvät, ja pidätä sitten hengitystäsi viiden sekunnin ajan. Hengittäessäsi sisään sinun pitäisi kuulla rahiseva ääni, kun kapseli pyörii inhalaattorissa. Jos näin ei käy, kapseli saattaa olla jumissa.
- Jos et kuule rahinaa, käännä inhalaattori suukappale alaspäin ja kopauta pohjaa napakasti. Älä yritä irrottaa kapselia painamalla lävistuspainikkeita uudelleen. Toista sisäänhengitys, jotta saat tarvittavan annoksen lääkettä.



8. Hengitä ulos

- Ota inhalaattori pois suustasi.
- Hengitä ulos ja jatka sitten hengittämistä tavalliseen tapaan.



9. Tarkista kapseli

- Tarkista, onko kapseli tyhjä – kapselin pitää pyöriä inhalaattorissa, jotta se tyhjentäisi. Jos kapseli ei ole tyhjentynyt, voi olla, että vaiheet 6–8 on toistettava uudelleen.



10. Ota käytetty kapseli pois

- Käännä inhalaattori ylösalaisin, kopauta pohjaa ja ota tyhjä kapseli pois.

11. Toista vaiheet 3–10 jokaisen kapselin kohdalla

- Tee nämä vaiheet jokaisen kymmenen kapselin kanssa.
- Parhaan hoitotuloksen saavuttamiseksi Bronchitol-lääkkeestä hengitä sisään kaikki kapselit peräkkäin.

Lisätietoja inhalaattorin hoidosta

- Pidä inhalaattori kuivana ja varmista aina, että kätesi ovat kuivat, ennen kuin käytät sitä.
- Älä koskaan hengitä tai yski inhalaattoriin.
- Älä koskaan pura inhalaattoria.
- Älä koskaan laita kapselia suoraan inhalaattorin suukappaleeseen.
- Älä koskaan jätä käytettyä kapselia inhalaattorin kammioon.
- Käytä joka viikko uutta inhalaattoria.
- Jos inhalaattori hajoaa, käytä toista inhalaattoria ja käänny lääkärin puoleen.

Inhalaattorin puhdistaminen – Tavallisesti inhalaattori annostelee oikean lääkeannoksen seitsemän päivän ajan ilman että sitä pitää puhdistaa. Jos inhalaattori on kuitenkin tarpeen puhdistaa, toimi seuraavasti:

1. Tarkista, että inhalaattori on tyhjä.
2. Pese inhalaattori lämpimässä vedessä suukappale auki.
3. Ravista inhalaattoria, kunnes siinä ei ole enää suuria vesipisaroita.
4. Jätä se kuivumaan kyljelleen suukappale auki.
5. Inhalaattorin pitää antaa kuivua täysin, mikä voi kestää jopa 24 tuntia. Käytä sillä välin toista inhalaattoria.

Liite IV

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon PRACin arviointiraportin mannitolin (käyttöaihe kystinen fibroosi) määräaikaaisista turvallisuusraporteista (PSUR), PRACin tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot bronkospasmin, hemoptyyisin ja yskään liittyvien jälkiseurausten riskistä sekä viimeisen vuosikymmenen aikana kertyneen kokemuksen mannitolin (käyttöaihe kystinen fibroosi) turvallisuusprofiilista ja koska riskienminimoinnin lisatoimenpiteissä (aRMM) olevat tiedot sisältyvät myös valmisteyhteenvedoon, PRAC katsoi, että aRMM voidaan poistaa liitteestä II.D. PRAC totesi, että mannitolia (käyttöaihe kystinen fibroosi) sisältävien valmisteiden myyntilupien ehtoja olisi muutettava vastaavasti.

Tarkasteltuaan PRACin suositusta lääkevalmistekomitea on samaa mieltä PRACin yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muutoksen perusteet

Mannitolia (käyttöaihe kystinen fibroosi) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että mannitolia (käyttöaihe kystinen fibroosi) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) ehtojen muuttamista.