

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bronchitol 40 mg prašak inhalata, tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg manitola.

Prosječna isporučena doza po kapsuli iznosi 32,2 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak inhalata, tvrda kapsula.

Prozirne, bezbojne tvrde kapsule s oznakom „PXS 40 mg” koje sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bronchitol je indiciran za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih u dobi od 18 i više godina kao dodatna terapija uz najbolje standardno liječenje.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Procjena početne doze

Prije početka liječenja Bronchitolom u svakog bolesnika treba procijeniti bronhijalnu hiperreaktivnost na inhalirani manitol tijekom primjene početne doze (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Početna doza Bronchitola bolesniku se morabolesnik dati pod nadzorom i praćenjem iskusnog liječnika ili drugog zdravstvenog djelatnika koji je prošao odgovarajuću obuku i ima mogućnosti izvođenja spirometrije, praćenja zasićenosti kisikom (SpO_2) i postupanja u slučaju akutnog bronhospazma (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8) uključujući odgovarajuću primjenu opreme za reanimaciju.

Bolesniku treba prethodno dati bronhodilatator 5-15 minuta prije primjene početne doze, ali tek nakon mjerenja početnog FEV_1 i SpO_2 (zasićenost krvi kisikom). Sva mjerenja FEV_1 i praćenje SpO_2 moraju se obaviti 60 sekundi nakon inhalacije doze lijeka.

Tijekom procjene početne doze bolesniku je važno pokazati ispravnu tehniku inhalacije.

Procjena početne doze mora se provesti u skladu sa sljedećim koracima:

1. korak: Prije primjene početne doze bolesniku su izmjerene početne vrijednosti FEV_1 i SpO_2
2. korak: Bolesnik inhalira 40 mg (1 kapsula od 40 mg) i prati se SpO_2
3. korak: Bolesnik inhalira 80 mg (2 kapsule od 40 mg) i prati se SpO_2
4. korak: Bolesnik inhalira 120 mg (3 kapsule od 40 mg), mjeri se FEV_1 i prati se SpO_2
5. korak: Bolesnik inhalira 160 mg (4 kapsule od 40 mg), mjeri se FEV_1 i prati se SpO_2
6. korak: Bolesniku se mjeri FEV_1 15 minuta nakon primjene početne doze.

Nakon što prođu procjenu početne doze, bolesnici s astmom mogu doživjeti reverzibilni privremeni blagi bronhospazam, zbog čega sve bolesnike treba nadzirati dok im se vrijednost FEV₁ ne vrati na razinu početne vrijednosti.

Režim primjene terapijske doze

Režim primjene terapijske doze ne smije se propisivati dok se ne provede procjena početne doze. Bolesnik mora dovršiti i proći procjenu početne doze prije nego što započne tretman Bronchitolom.

Bronhodilator se mora uzimati 5-15 minuta prije svake doze Bronchitol.

Preporučena doza Bronchitola je 400 mg dva puta dnevno. To zahtijeva inhalaciju sadržaja deset kapsula putem inhalatora dva puta dnevno.

Doza se mora uzeti ujutro i navečer, s tim da se večernja doza mora uzeti 2-3 sata prije spavanja.

Za bolesnike koji primaju nekoliko respiratornih terapija preporučen je sljedeći redoslijed:

1. Bronhodilator
2. Bronchitol
3. Fizioterapija/tjelovježba
4. Dornaza alfa (ako je primjenjivo)
5. Inhalacijski antibiotici (ako je primjenjivo)

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nema dovoljno podataka za ovu populaciju koji bi ukazivali na to bi li dozu trebalo prilagoditi.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Bronchitol nije formalno ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Dostupni podaci ispitivanja DPM-CF-301 i 302 pokazuju da za te populacije bolesnika nije potrebno izvršiti prilagodbu doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bronchitol u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bronchitol u djece mlađe od 6 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Bronchitol se koristi za inhalaciju, pomoću inhalatora isporučenog u pakiranju. Ne smije se primjenjivati bilo kojim drugim putem uz pomoć bilo kojeg drugog inhalatora. Kapsule se ne smiju progutati.

Svaka kapsula mora se zasebno umetnuti u uređaj. Sadržaj kapsule inhalira se putem inhalatora u jednom ili dva udaha. Nakon inhalacije, praznu je kapsulu potrebno baciti prije umetanja nove kapsule u inhalator, uz što je moguće manji vremenski razmak između dviju kapsula.

Inhalator se mora zamijeniti nakon jednog tjedna uporabe. Ako inhalator zahtijeva čišćenje, mora se provjeriti je li uređaj prazan, potom se treba operati toplom vodom i pustiti da se temeljito osuši na zraku prije ponovne uporabe.

Detaljne upute o načinu uporabe inhalatora mogu se potražiti u uputi za bolesnika. Bolesnike treba savjetovati da pažljivo pročitaju uputu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

Bronhijalna hiperreaktivnost na inhalirani manitol (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperreaktivnost na manitol

Bolesnike se mora nadzirati zbog hiperreaktivnosti na inhalirani manitol tijekom procjenjivanja učinka početne doze, a prije nego se započne s uzimanjem terapijske doze Bronchitola. Bolesniku koji ne može podnijeti spirometriju ili dovršiti procjenu početne doze ne smije se propisati Bronchitol. Hiperreaktivnim bolesnicima ne smije se propisati terapijska doza Bronchitola (vidi dio 4.3.). Primjenjuju se uobičajene mjere opreza u vezi s praćenjem bronhijalne hiperreaktivnosti (vidi dio 4.2.).

Smatra se da u bolesnika postoji hiperreaktivnost na inhalirani manitol te mu se ne smije propisati terapijska doza ako tijekom uzimanja početne doze u bilo kojem od sljedećih slučajeva:

- smanjenje vrijednosti SpO_2 za $\geq 10\%$ u odnosu na početnu vrijednost u bilo kojem trenutku procjene
- smanjenje vrijednosti FEV_1 za $\geq 20\%$ u odnosu na početnu vrijednost pri kumulativnoj dozi od 240 mg
- vrijednost FEV_1 pala je za $20 - < 50\%$ (u odnosu na početnu vrijednost) na kraju procjene i nije se vratila na $< 20\%$ unutar 15 minuta
- smanjenje vrijednosti FEV_1 za $\geq 50\%$ (u odnosu na početnu vrijednost) na kraju procjene.

Kod sumnje na hiperreaktivnu reakciju uzrokovanu terapijom, prestati uzimati Bronchitol.

Sve bolesnike treba pratiti dok im se FEV_1 ne vrati na početne vrijednosti.

Bronhospazam

Kao i pri inhalacijskoj terapiji drugim lijekovima, klinička ispitivanja pokazala su da inhalacija Bronchitola može uzrokovati bronhospazam, čak i u bolesnika u kojih nije došlo do hiperreaktivnosti na početnu dozu inhaliranog manitola (vidjeti dio 4.8). Bronhospazam je potrebno tretirati bronhodilatatorom ili na drugi medicinski prihvatljiv način.

U slučaju dokaza o postojanju terapijom induciranog bronhospazma, liječnik mora pažljivo procijeniti odnos koristi i mogućih komplikacija za bolesnika u slučaju daljnje primjene Bronchitola.

Svi bolesnici moraju biti pregledani nakon približno šest tjedana terapije Bronchitolom kako bi se utvrdilo postojanje znakova i simptoma bronhospazma induciranog aktivnom supstancom. U slučaju nesigurnosti, potrebno je ponoviti procjenu početne doze opisane u dijelu 4.2.

Astma

Sigurnost/djelotvornost Bronchitola u bolesnika s astmom nije formalno ispitana. Bolesnike s astmom mora se pažljivo nadzirati kako bi se primjetili znaci i simptomi pogoršanja astme nakon uzimanja početne doze Bronchitola.

Bolesnike se mora savjetovati da svom liječniku prijave znakove i simptome pogoršanja astme tijekom terapije lijekom. U slučaju dokaza o postojanju terapijom induciranog bronhospazma, liječnik mora pažljivo procijeniti odnos koristi i mogućih komplikacija za bolesnika u slučaju daljnje primjene Bronchitola. Bronhospazam je potrebno tretirati bronhodilatatorom ili na drugi medicinski prihvatljiv način.

Hemoptiza

Klinička ispitivanja pokazala su učestalu pojavu hemoptize kod primjene Bronchitola. Bronchitol nije ispitan u bolesnika s anamnezom značajnih epizoda hemoptize (> 60 ml) u prethodna tri mjeseca.

Stoga, te bolesnike treba pažljivo nadzirati te prekinuti primjenu Bronchitola u slučaju obilne hemoptize. Smatra se da je obilna/teška hemoptiza:

- akutno krvarenje ≥ 240 ml tijekom razdoblja od 24 sata
- opetovano krvarenje ≥ 100 ml/dan tijekom nekoliko dana

Ponovno uvođenje ili prekid primjene Bronchitola nakon manjih epizoda hemoptize treba se temeljiti na kliničkoj procjeni.

Kašalj

Klinička ispitivanja pokazala su učestalu pojavu kašlja kod primjene Bronchitola (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je važno naučiti ispravnoj tehnici inhalacije tijekom liječenja te ih treba savjetovati da svom liječniku prijave slučajeve trajnog kašlja tijekom primjene Bronchitola.

Oslabljena funkcija pluća

Sigurnost i djelotvornost nisu utvrđene u bolesnika čija je vrijednost FEV₁ 30% niža od procijenjene (vidjeti dio 5.1). U tih bolesnika nije preporučena primjena Bronchitola.

Bronhiektazije nepovezane s cističnom fibrozom

Sigurnost i djelotvornost lijeka nisu utvrđene u bolesnika s bronhiektazijama nepovezanim s cističnom fibrozom. Iz tog razloga, liječenje Bronchitolom nije preporučeno.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Međutim, u kliničkim ispitivanjima Bronchitol je korišten zajedno sa standardnim lijekovima za liječenje cistične fibroze, kao što su mukolitici, antibiotici (uključujući tobramicin i natrijev kolistimetat), bronhodilatatori, enzimi gušterače, vitamini, inhalacijski i sistemski kortikosteroidi i analgetici.

Nema podataka o istodobnoj primjeni hipertonične otopine natrijevog klorida s Bronchitolom jer je izuzeta iz ispitivanja faze III.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni manitola u trudnica ograničeni su. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Budući da učinci moguće hiperreaktivne reakcije na majku i/ili fetus nisu poznati, potreban je oprez pri propisivanju Bronchitola trudnicama. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene lijeka Bronchitol tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se manitol u majčino mlijeko u ljudi. Nema podataka o izlučivanju manitola u mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Mora se odlučiti treba li prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Bronchitol uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja Bronchitolom za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju manitola na plodnost. Ispitivanja učinka inhalacije manitola na reprodukciju u životinja nisu provedena. Međutim, ispitivanja provedena s peroralnom primjenom manitola pokazala su da nema učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Bronchitol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Sigurnosni profil Bronchitola procijenjen je u kliničkim ispitivanjima koja uključuju više od 1200 bolesnika. (vidi tablicu 1).

Procjena početne doze

Najčešća zabilježena nuspojava povezana s primjenom Bronchitola tijekom procjene početne doze je kašalj (2,9 % bolesnika) (vidjeti dio 4.4).

Najvažnija zabilježena nuspojava povezana s uporabom Bronchitola tijekom procjene početne doze je bronhospazam (vidjeti dio 4.4).

Terapijska doza

Najčešća zabilježena nuspojava povezana s primjenom Bronchitola je kašalj (vidjeti dio 4.4). Kašalj je primijećen u 8,3 % bolesnika u odnosu na 4,0 % bolesnika iz kontrolne skupine. Učestala pojava bio je i kašalj koji je uzrokovao prekid terapije, a primijećen je u 4,0 % bolesnika iz skupine koja je liječena Bronchitolom.

Najvažnija zabilježena nuspojava povezana s primjenom Bronchitola je hemoptiza. Udio bolesnika u ispitivanjima 301, 302 i 303 u kojih je kao nuspojava zabilježena hemoptiza bio je 7,3 %, 3,3 % i 3,4 % u skupini liječenoj Bronchitolom u odnosu na 3,4 %, 0 % i 5,6 % u kontrolnoj skupini. Udio bolesnika u kojih je zabilježena hemoptiza, uključujući hemoptizu prijavljenu tijekom egzacerbacije, iznosio je 7,0 % u skupini koja je uzimala manitol i 7,7 % u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil Bronchitola temelji se na sigurnosnim podacima iz kliničkih ispitivanja faze III (uključujući podatke iz procjene početne doze).

Učestalosti su definirane kako slijedi:

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($\geq 1/100\,000$ i $< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Učestalost nuspojava Bronchitola u ispitivanjima faze III (procjena početne doze i/ili faza liječenja)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	kliconoša bakterijskih bolesti, bronhitis, bronhopneumonija, infekcija pluća, oralna kandidijaza, faringitis, infekcija uzrokovana stafilokokom, infekcija gornjih dišnih puteva
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	smanjen apetit, dijabetes povezan s cističnom fibrozom, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	početna nesanica, morbidne misli
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja
	Manje često	omaglica
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	bol u uhu
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	kašalj, hemoptiza, orofaringealna bol, piskanje
	Manje često	produktivni kašalj, nadražnost grla, astma, bronhospazam, smanjen forsirani ekspiracijski volumen zraka, rinoreja, dispneja, disfonija, hiperventilacija, opstruktivni poremećaj dišnih putova, kongestija dišnih puteva, promijenjena boja sputuma, hipoksija
Poremećaji probavnog sustava	Često	povraćanje uzrokovano kašljem, povraćanje
	Manje često	mučnina, proljev, podrigivanje, flatulencija, gastroezofagealna refluksna bolest, glosodinija, dizanje želuca, stomatitis, bol u gornjem dijelu abdomena, aftozni stomatitis, odinofagija,
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	akne, hladan znoj, pruritus, osip, pruritički osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	mišićno-koštana bol prsišta, artralgiya, bol u leđima, ukočenost zglobova, mišićno-koštana bol
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	inkontinencija mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	pogoršanje stanja, nelagoda u prsištu
	Manje često	pireksija, umor, bolest nalik gripi, bol zbog hernije, malaksalost, bol u prsištu
Pretrage	Manje često	povišenje alkalne fosfataze u krvi, sputum pozitivan na bakterije ili gljivice ¹

Nuspojave koje su se pojavile samo kod procjene početne doze (procjene tolerancije na manitol, engl. *Mannitol Tolerance Test*, MTT) jesu dehidracija, smanjen forsirani ekspiracijski volumen zraka, hipoksija, proljev, bol u gornjem dijelu abdomena, aftozni stomatitis, odinofagija, bol u prsištu te povišenje alkalne fosfataze u krvi.

Opis odabranih nuspojava

Dvadeset i sedam (7,1 %) bolesnika od 378 podvrgnutih testu tolerancije na manitol (MTT) u ispitivanju 301, 18 (5,3 %) bolesnika od 341 uključenog u ispitivanje 302 i 25 (5,1 %) bolesnika od 486 uključenih u ispitivanje 303 imali su pozitivan MTT. U ispitivanju 301, najučestalije nuspojave zabilježene tijekom MTT-a bile su kašalj u 20 (5,3 %) ispitanika, piskanje/bronhospazam u sedam (1,9 %) ispitanika i nelagoda u prsištu u šest (1,6 %) ispitanika. U ispitivanju 302, najučestalija nuspojava zabilježena tijekom MTT-a bio je kašalj u sedam bolesnika (2,1 %), a u ispitivanju 303 najučestalija nuspojava zabilježena tijekom MTT-a bio je također kašalj u osam bolesnika (1,6 %).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 do 17 godina)

Učestalost, vrsta i intenzitet nuspojava u djece slični su onima zabilježenima u odraslih.

Početna doza (u dobi od 6 do 17 godina)

Najčešća zabilježena nuspojava povezana s uporabom Bronchitola tijekom procjene početne doze među pedijatrijskom populacijom je kašalj (4,8% bolesnika).

Najvažnija zabilježena nuspojava povezana s primjenom Bronchitola tijekom procjene početne doze među pedijatrijskom populacijom je bronhospazam.

Režim primjene terapijske doze (u dobi od 6 do 17 godina)

Najčešća zabilježena nuspojava povezana s uporabom Bronchitola je kašalj. Kašalj je primijećen u 7,8% bolesnika u odnosu na 3,8% bolesnika iz kontrolne skupine.

Najvažnija zabilježena nuspojava povezana s uporabom Bronchitola je hemoptiza.

Tablica 2: Učestalost nuspojava Bronchitola u ispitivanjima faze III (procjena početne doze i/ili faza liječenja) – pedijatrijska populacija (u dobi od 6 do 17 godina)		
Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	početna nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja
	Manje često	omaglica
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	bol u uhu
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	kašalj, pogoršanje stanja, hemoptiza, orofaringealna bol, nelagoda u prsištu, piskanje, astma, produktivni kašalj
	Manje često	bronhitis, bronhopneumonija, disfonija, hiperventilacija, promjena boje sputuma, nadraženost grla, faringitis, infekcija gornjih dišnih putova, bronhospazam, dispneja, bol u prsištu
Poremećaji probavnog sustava	Često	povraćanje, povraćanje uzrokovano kašljem
	Manje često	mučnina, odinofagija, dizanje želuca
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	pruritus, pruritički osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	mišićno-koštana bol prsišta
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	inkontinencija mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	pireksija
Pretrage	Često	nalaz bakterije u sputumu

Nuspojave koje su se pojavile samo kod procjene početne doze (MTT) jesu bronhospazam, bol u prsištu, odinofagija i dizanje želuca

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U osjetljivih osoba može doći do sužavanja bronhija u slučaju prekomjerne inhalacije. U slučaju pretjeranog kašlja i bronhokonstrikcije treba dati beta₂ agonist te kisik, po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje kašlja i prehlade, mukolitici. ATK oznaka: R05CB16

Mehanizam djelovanja

Bronchitol je lijek za inhalaciju s hiperosmotskim učinkom. Iako točan mehanizam djelovanja nije poznat, inhalirani manitol može promijeniti viskoelastična svojstva sluznice, povećati hidraciju

pericilijarnog tekućeg sloja te doprinijeti pojačanom uklanjanju zaostalog sekreta iz sluznice putem mukocilijarne aktivnosti. Produktivni kašalj može doprinijeti uklanjanju sputuma.

Farmakodinamički učinci

U otvorenom ispitivanju reakcije na dozu u ITT populacije (populacije predviđene za liječenje), DPM-CF-202, srednja (SD) postotna promjena vrijednosti FEV₁ za dozu od 400 mg iznosila je 8,75 (SD: 12,4) te -1,569 (SD: 9,0) za dozu od 40 mg ($p < 0,0001$).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su tri dvostruko slijepa, randomizirana, paralelna, kontrolirana, intervencijska ispitivanja faze 3 u trajanju od 26 tjedana (DPM-CF-301, DPM-CF-302 i DPM-CF-303) u kojima su 324 (DPM-CF-301) i 318 (DPM-CF-302) bolesnika u dobi od 6 godina i više randomizirana u omjeru 3 : 2 u skupinu koja dva puta dnevno provodi inhalaciju manitolom od 400 mg i kontrolnu skupinu (inhalacija manitolom od 50 mg dva puta dnevno). U trećoj studiji (DPM-CF-303) 423 odrasla bolesnika randomizirana u omjeru 1:1 u skupinu koja dva puta dnevno provodi inhalaciju manitolom od 400 mg ili u kontrolnu skupinu. Dvadeset sedam (7,1 %) od 378 bolesnika podvrgnutih testu tolerancije na manitol (MTT) u ispitivanju 301 i 18 (5,3 %) od 341 bolesnika u ispitivanju 302 i 25 (5,1 %) od 486 u studiji 303 su imali pozitivan test MTT, koja se definira kao 1) smanjenje vrijednosti FEV₁ za > 20% u odnosu na početnu vrijednost u središnjoj točki (4. korak); ili 2) smanjenje početne vrijednosti za > 20 % u odnosu na početnu vrijednost na kraju testa te nemogućnost vraćanja na < 20% unutar 15 minuta; ili 3) smanjenje vrijednosti FEV₁ za > 50% u odnosu na srednju vrijednost na kraju testa (6. korak); ili 4) smanjenje vrijednosti SpO₂ na < 89% tijekom postupka. Testovi tolerancije na manitol (MTT) za dodatnih 2,8 % (n = 34) bolesnika iz tri ispitivanja nisu bili potpuni te ti bolesnici također nisu bili randomizirani.

Srednja vrijednost (SD) postotka predviđenog FEV₁ na početku ispitivanja DPM-CF-301 (sigurnosna populacija, N = 295) iznosila je 62,4 (SD: 16,45) za skupinu koja je uzimala manitol i 61,4 (SD: 16,3) za kontrolnu skupinu. Ti su podaci za ispitivanje DPM-CF-302 (N = 305) sljedeći: 65,24 (SD: 13,90) i 64,35 (SD: 15,29). U ispitivanju DPM-CF-303 (N = 423), početna vrijednost postotka predviđenog FEV₁ iznosila je 63,17 (SD: 15,15) i 62,98 (SD: 13,65). U ispitivanju DPM-CF-301, 64,4 % populacije bolesnika činile su odrasle osobe, dok je ta brojka u ispitivanju DPM-CF-302 bila 49,5 %. U ispitivanju DPM-CF-303 bili su samo odrasli bolesnici. Pedeset pet posto (%) bolesnika u ispitivanju DPM-CF-301 primalo je rekombinantnu humanu deoksiribonukleazu I (rhDNase), dok je ta brojka u ispitivanju DPM-CF-302 bila 75 %, a u ispitivanju DPM-CF-303 iznosila je 67,6 %. Postotak bolesnika koji su primali inhalacijske antibiotike iznosio je 55 % u ispitivanju DPM-CF-301, 56 % u ispitivanju DPM-CF-302 i 52 % u ispitivanju DPM-CF-303. Istodobna primjena hipertonične otopine natrijevog klorida nije bila dopuštena u tim ispitivanjima.

Primarna prethodno specificirana mjera ishoda tj. promjena FEV₁ (ml) u odnosu na početnu vrijednost u modificirane ITT (mITT) populacije (n = 269, 297 i 423 u ispitivanjima DPM-CF-301, DPM-CF-302 i DPM-CF-303) uspoređena s kontrolom tijekom razdoblja od 26 tjedana prikazana je u tablici 3, zajedno s vrijednosti FEV₁ prikazanoj u obliku apsolutne i relativne promjene postotka predviđene vrijednosti (%).

Tablica 3: Promjena vrijednosti FEV₁ u odnosu na početnu vrijednost tijekom 26 tjedana u mITT i odrasle populacije

	Procjena veličine učinka					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95 % CI)	p vrijednost	FEV ₁ (95 % CI)	p vrijednost	FEV ₁ (95 % CI)	p vrijednost
	Ukupna populacija					
	N = 269		N = 297		N = 423	
Apsolutni ml	94,5 (46,2; 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97; 110,3)	0,059	54 (8; 100)	0,020
Apsolutna promjena % predviđene vrijednosti	2,4 (0,9; 3,9)	0,001	1,9 (-0,02; 3,8)	0,052	1,2 (0,07; 2,4)	0,037
Relativna promjena % predviđene vrijednosti	3,5 (1,0; 6,1)	0,007	3,6 (0,3; 6,9)	0,033	2,3 (0,3; 4,2)	0,024
	Odrasla populacija					
	N = 171		N = 144		N = 423	
Apsolutni ml	108,5 (47,6; 169,4)	<0,001	85,9 (4,6; 167,3)	0,038	54 (8; 100)	0,020
Apsolutna promjena % predviđene vrijednosti	2,7 (0,9; 4,5)	0,004	2,3 (-0,4; 5,1)	0,095	1,2 (0,07; 2,4)	0,037
Relativna promjena % predviđene vrijednosti	4,3 (1,1; 7,5)	0,008	5,0 (0,2; 9,8)	0,040	2,3 (0,3; 4,2)	0,024

Napomena: postojale su neke razlike u metodama analize u 3 ispitivanja. U DPM-CF-303 nedostajućih podaci imputirani su korištenjem prenošenja podataka s početka promatranja (engl. *baseline observation carried forward*, BOCF), dok u DPM-CF-301 ili DPM-CF-302 nije proveda imputacija.

Učinak liječenja Bronchitolom na FEV₁ bio je manje izražen u podskupini bolesnika koji su istodobno primali rhDNase. Za osobe koje uzimaju rhDNase u ispitivanju 301, procijenjena relativna postotna promjena FEV₁ % u odnosu na početnu vrijednost tijekom 26 tjedana iznosila je 2,83 (95% CI -0,62, 6,27). Relativna promjena za osobe koje ne uzimaju rhDNase iznosila je 4,30 (95% CI 0,53, 8,07). U ispitivanju 302, relativna promjena (95% CI) za osobe koje uzimaju rhDNase iznosila je 3,21 (-0,61, 7,03) te 4,73 (-1,93, 11,40) za osobe koje ne uzimaju rhDNase. U ispitivanju 303, relativna promjena (95 % CI) za osobe koje uzimaju rhDNase iznosila je 1,30 (-0,91, 3,51) te 4,45 (0,52, 8,38) za osobe koje ne uzimaju rhDNase.

Ispitivanje 303 nije pokazalo bolji učinak liječenja Bronchitolom na FEV₁ za ženske bolesnike kod kojih tijekom bolesti cistične fibroze može biti lošiji nego kod muškaraca iz razloga koji nisu u potpunosti razjašnjeni. Kod ženskih bolesnika, prilagođena srednja vrijednost promjene u FEV₁ bila je 27 ml za Bronchitol i 44 ml za kontrolnu skupinu, što ukazuje na potencijalno manju korist za funkciju pluća s Bronchitolom u usporedbi s kontrolom, premda razlika nije bila statistički značajna (p = 0,480).

Broj ispitanika s barem jednom protokolom definiranim pulmonalnom egzacerbacijom (PDPE, definiran prisustvom barem 4 simptoma i znaka te uporabom intravenskih antibiotika) iznosio je 18,1% u skupini koja je uzimala manitol te 28% u kontrolnoj skupini ispitivanja 301 (ITT populacija). U ispitivanju 302, PDPE je imalo 15,2% ispitanika iz skupine koja je uzimala manitol i 19% ispitanika iz kontrolne skupine. U ispitivanju 303, PDPE je imalo 13,4 % ispitanika iz skupine koja je uzimala manitol i 13,6 % ispitanika iz kontrolne skupine.

Procijenjeni učinak liječenja (srednja vrijednost promjene i 95% CI u odnosu na početnu vrijednost tijekom 26 tjedana, mITT populacija) na FVC iznosio je 108,78 ml (95% CI: 49,21, 168,35) u ispitivanju 301, 71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) u ispitivanju 302 i 40 ml (95 % CI: -12,92) u ispitivanju 303.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bronchitol u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene (vidi dio 4.2).

U ispitivanjima DPM-CF-301 i 302, procijenjeni relativni % FEV₁ u odnosu na kontrolnu skupinu u djece (u dobi od 6 do 11 godina) poboljšao je za 0,44% (95% CI -5,90, 6,77, N = 43) te 6,1% (95% CI -1,28, 13,54, N = 59) tijekom 26 tjedana (p = 0,892 i 0,104).

U usporedbi s kontrolnom skupinom, procijenjena relativna promjena % FEV₁ u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) poboljšala se za 3,31% (95% CI -2,29, 8,90, N = 55) i 0,42% (95% CI -5,45, 6,29, N = 94) tijekom 26 tjedana (p = 0,245 i 0,888).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U ispitivanju provedenom na 18 zdravih odraslih muških dobrovoljaca, apsolutna bioraspoloživost manitola u obliku praška za inhalaciju u usporedbi s manitolom koji se uzima intravenski iznosila je 0,59% ± 0,15.

Stopa i opseg apsorpcije manitola nakon inhalacije bili su vrlo slični onima koji su zabilježeni nakon peroralne primjene. T_{max} nakon inhalacije iznosio je 1,5 ± 0,5 sati.

U ispitivanju provedenom na 9 bolesnika s cističnom fibrozom (6 odraslih, 3 adolescenata), primjenom jedne doze od 400 mg manitola za inhalaciju (1. dan), a potom dva puta dnevno tijekom 7 dana (2.-7. dan), farmakokinetički parametri bili su slični za odrasle i adolescente, osim dužeg prosječnog prividnog poluvijeka u adolescenata (1. dan = 7,29 sati, 7. dan = 6,52 sata) u odnosu na odrasle osobe (1. dan = 6,10 sati, 7. dan = 5,42 sata). Usporedba AUC između 1. i 7. dana pokazala je neovisnost farmakokinetike o vremenu, ukazujući na linearnost pri razini doze koja je korištena u ovom ispitivanju.

Biotransformacija

Mali postotak sistemski apsorbiranog manitola metabolizira se u jetri na glikogen i ugljični dioksid. Ispitivanja provedena na štakorima, miševima i ljudima pokazala su da manitol ne sadrži toksične metabolite. Metabolitički put inhaliranog manitola nije istražen u farmakokinetičkim ispitivanjima.

Distribucija

Ispitivanja depozicije lijeka u plućima pokazala su depoziciju inhaliranog manitola od 24,7%, čime je potvrđena njegova distribucija do ciljnog organa. Neklinička toksikološka ispitivanja pokazuju da se manitol inhaliran u pluća apsorbira u krvotok, uz postizanje maksimalne koncentracije seruma nakon 1 sata. Nema dokaza da se manitol nakuplja u tijelu, zbog čega distribucija inhaliranog manitola nije istraжена u PK ispitivanjima.

Eliminacija

Kumulativna količina manitola koji se izlučuje u urin tijekom razdoblja od 24 sata bila je slična za inhalirani (55%) i oralno uzet (54%) manitol. Pri intravenskoj primjeni, manitol se gotovo nepromijenjen eliminira glomerularnom filtracijom te se tijekom 24 sata u urin izluči 87% doze. Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka u odraslih osoba iznosila je približno 4 do 5 sati iz seruma te približno 3,66 sati iz urina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bronchitol u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina nisu ustanovljene.

Ograničeni podaci dostupni za adolescente u dobi od 12 do 17 godina pokazuju da su farmakokinetička svojstva inhaliranog manitola slična onima u odraslih osoba. Nema dostupnih podataka za djecu mlađu od 12 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon 13 tjedana primjene inhalacijskog manitola na štakorima, primijećen je povećan broj cirkulirajućih limfocita i plazmocitoza mandibularnih limfnih čvorova pri dozama koje su 9,3 puta veće od maksimalne doze. Povećan broj limfocita bio je unutar povijesnih kontrolnih vrijednosti, nije se povećavao te je u osnovi razriješen do završetka faze ispitivanja na živim životinjama i nakon ukidanja tretmana. Taj učinak nije primijećen u drugih vrsta i nije rezultirao kliničkim znakovima.

U pasa je primijećena povećana pojava kašlja tijekom i odmah nakon primjene doze za niske i visoke inhalirane doze manitola. Nije bilo nuspojava povezanih s liječenjem nakon uzimanja doze koja je 13 puta veća od maksimalne terapijske doze.

U standardnom nizu testova genotoksičnosti nisu otkriveni mutageni ni genotoksični učinci manitola.

Manitol nije imao nadražujuća svojstva nakon izoliranog ispitivanja u oku goveda, kao ni nakon dospijevanja u oko kunića.

Nakon davanja prehranbenog manitola ($\leq 5\%$) miševima i štakorima tijekom 2 godine nije bilo dokaza o kancerogenosti. Ispitivanja kancerogenosti inhalacijskog manitola nisu provedena.

Ispitivanja toksičnosti inhalacijskog manitola na reprodukciju i razvoj nisu provedena. Međutim, ispitivanja koja su uključivala druge načine primjene manitola pokazala su da nema štetnih učinaka na preživljavanje fetusa u miševa, štakora i hrčaka, kao ni na razvoj embrija i fetusa u štakora i kunića.

Ispitivanja učinka inhalacije manitola na reprodukciju u životinja nisu provedena. Međutim, ispitivanjima koja su uključivala peroralnu primjenu manitola nisu dokazani teratogeni učinci na miševe ili štakore pri dozama do 1,6 g/kg, kao ni na hrčke pri dozi od 1,2 g/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Inhalator i njegov zatvarač baciti 1 tjedan nakon prve uporabe.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage. Kapsule se smiju izvaditi iz blistera isključivo netom prije uporabe.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/poliamid/PVC/aluminij blisteri. Kutije sadrže 10 kapsula za početno doziranje ili 280 kapsula za terapijsku primjenu.

Kutija za početnu dozu sadrži 1 blister (s 10 kapsula) i jedan inhalator.

Kutija za 2 tjedna sadrži 28 blistera (s 10 kapsula u svakom) i dva inhalatora.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/760/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. travanj 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

MIAS Pharma Limited
Suite 1, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
Co. Dublin, D13WC83
Irska

Or

Arvato Supply Chain Solutions SE
Gottlieb-Daimler Straße 1
33428 Harsewinkel
North Rhine-Westphalia
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja usuglasit će sadržaj i format edukativnih materijala s nadležnim nacionalnim tijelom.

Nositelj odobrenja mora, prilikom stavljanja lijeka u promet, osigurati edukativni paket svim zdravstvenim djelatnicima koji bi trebali primjenjivati i/ili propisivati Bronchitol.

Edukativni paket mora sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku
- Edukativne materijale za zdravstvene djelatnike

Edukativni materijali za zdravstvene djelatnike moraju biti u obliku uputa s informacijama o sljedećim ključnim elementima:

- Rizik od bronhospazma tijekom terapije
 - Potreba za provođenjem procjene početne doze Bronchitola radi identifikacije bolesnika koji pokazuju bronhijalnu hiperreaktivnost nakon inhalacije manitola, mjerenjem stupnja bronhokonstrikcije do kojeg dolazi nakon uzastopne primjene manitola.
 - Način sigurnog provođenja procjene početne doze Bronchitola te potrebno vrijeme nadzora bolesnika.
 - Interpretacija rezultata procjene početne doze Bronchitola kao Uspjelo, Neuspjelo ili Nedovršeno.
 - Terapijske doze Bronchitola smiju se propisati samo ako je bolesnik prošao procjenu početne doze.
 - Potreba za premedikacijom bronhodilatatorom 5 – 15 minuta prije procjene početne doze Bronchitola te prije svake terapijske primjene Bronchitola.
 - Potreba da se provjeri zna li bolesnik ispravno koristiti bronhodilatator.
 - Potreba za pregledom bolesnika nakon približno šest tjedana radi procjene znakova i simptoma bronhospazma.
 - Rizik od nastanka bronhospazma tijekom dugotrajne terapije čak i ako je bolesnik prošao procjenu početne doze Bronchitola te potreba za ponavljanjem procjene u slučaju nedoumice.
- Rizik od hemoptize tijekom terapije
 - Bronchitol nije ispitan u bolesnika s anamnezom znatne hemoptize (> 60 ml) u prethodna tri mjeseca.
 - Potreba za nadzorom i okolnosti u kojima treba ukinuti terapiju.
- Potencijalni rizik od sekvele povezane s kašljem tijekom terapije.
 - Potreba da se bolesnika nauči kako smanjiti kašalj tijekom primjene lijeka korištenjem ispravne tehnike inhalacije.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – PAKIRANJE ZA POČETNU DOZU

1. NAZIV LIJEKA

Bronchitol 40 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
manitol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg manitola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula.

10 tvrdih kapsula i 1 inhalator

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Početna doza mora se koristiti pod nadzorom liječnika i mora uključivati praćenje funkcije pluća.

Primijeniti prema uputi liječnika.

Upute o inhalatoru potražiti u uputi o lijeku.

Kapsule sadrže prašak za inhalaciju kroz usta uz pomoć priloženog inhalatora.

Kapsule iz blistera izvaditi isključivo neposredno prije primjene.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

Samo za inhalaciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, (AKO JE POTREBNO)

Kapsule se ne smiju progutati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/760/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bronchitol 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA – PAKIRANJE ZA 2-TJEDNO LIJEČENJE

1. NAZIV LIJEKA

Bronchitol 40 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
manitol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg manitola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak inhalata, tvrda kapsula.

Pakiranje za 2-tjedno liječenje s 280 tvrdih kapsula i 2 inhalatora

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primijeniti prema uputi liječnika.

Upute o inhalatoru potražiti u priloženoj uputi o lijeku.

Kapsule sadrže prašak za inhalaciju kroz usta uz pomoć priloženog inhalatora.

Kapsule iz blistera izvaditi isključivo netom prije primjene.

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.

Samo za inhalaciju.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, (AKO JE POTREBNO)

Kapsule se ne smiju progutati.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/760/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Bronchitol 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Bronchitol 40 mg prašak inhalata, tvrde kapsule
manitol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmaxis

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bronchitol 40 mg prašak inhalata, tvrde kapsule manitol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bronchitol i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bronchitol
3. Kako primjenjivati Bronchitol
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bronchitol
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bronchitol i za što se koristi

Što je Bronchitol

Bronchitol sadrži lijek manitol koji je mukolitički agens.

Za što se koristi Bronchitol

Bronchitol je namijenjen odraslim osobama u dobi od 18 godina i starijih. Uz Bronchitol, nastaviti ćete s primjenom drugih lijekova koje uzimate za cističnu fibrozu.

Način djelovanja Bronchitola

Bronchitol se inhalira u pluća kako bi pomogao kod cistične fibroze, prirođene bolesti koja pogađa žlijezde u plućima, crijevima i gušterači koje luče tekućine poput sluzi i probavnih sokova.

Bronchitol pomaže pri povećanju količine vode na površini dišnih puteva i u sluzi. Na taj način pluća mogu lakše uklanjati sluz. Također pomaže u poboljšanju funkcije pluća i disanja. Kao rezultat toga, može se pojaviti 'produktivni kašalj', koji također pomaže pri uklanjanju sluzi iz pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bronchitol

Nemojte primjenjivati Bronchitol

- ako ste alergični na manitol
- ako ste osjetljivi na manitol. Prije nego što počnete uzimati Bronchitol, liječnik će provjeriti jesu li Vaši dišni putevi preosjetljivi na manitol. Ako ste preosjetljivi na manitol, Vaši će dišni putevi postati uži i možete otežano disati.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), prije primjene lijeka posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Bronchitol:

- ako imate astmu;
- ako ste ikada iskašljavali krv ili ste imali krvi u iskašljaju;
- ako imate teški oblik cistične fibroze, posebice ako Vam je funkcija pluća izmjerena forsiranim ekspiracijskim volumenom zraka u prvoj sekundi izdisaja (FEV₁) obično manja od 30%.

Lijekovi za inhalaciju mogu uzrokovati stezanje u prsištu i piskanje (pri disanju), do čega može doći odmah nakon uzimanja lijeka. Liječnik će Vam pomoći da uzmete prvu dozu Bronchitola te će Vam provjeriti funkciju pluća prije, za vrijeme i nakon uzimanja lijeka. Liječnik može zatražiti da prije uzimanja Bronchitola uzmete druge lijekove, kao što je bronhodilatator.

Lijekovi za inhalaciju također mogu uzrokovati kašalj, što je slučaj i kod Bronchitola. Posavjetujte se s liječnikom ako kašalj ne prestaje ili ako ste zabrinuti.

Djeca i adolescenti

Bronchitol ne smiju upotrebljavati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina. Razlog tome su ograničeni podaci za tu skupinu osoba.

Drugi lijekovi i Bronchitol

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uz Bronchitol možete nastaviti koristiti druge lijekove za cističnu fibrozu, uključujući antibiotike za inhalaciju poput tobramicina i natrijeva kolistimetata. Ako niste sigurni, prije primjene Bronchitola posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete lijek. Trebali biste izbjegavati primjenu lijeka tijekom trudnoće.
- Ako dojite ili planirate dojit, posavjetujte se s liječnikom prije nego uzmete ovaj lijek. Nije poznato dopijeva li lijek u u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bronchitol ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

3. Kako primjenjivati Bronchitol

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Prije uzimanja Bronchitola, uvijek uzmite bronhodilatator

Doziranje lijeka

Odrasle osobe u dobi od 18 godina i više

Početna doza

Prije nego što Vam propiše Bronchitol, liječnik će Vam pomoći da uzmete prvu dozu Bronchitola i provjerit će Vam funkciju pluća u svakom koraku kako bi bio siguran da niste osjetljivi na manitol. Prva doza uzima se u 4 koraka:

1. korak – 1 kapsula (40 mg)
2. korak – 2 kapsule (80 mg)
3. korak – 3 kapsule (120 mg)
4. korak – 4 kapsule (160 mg)

Na kraju početne doze, uzet ćete 10 kapsula (400 mg), što je jednako uobičajenoj dozi.

Terapijska doza (kutije za 2 tjedna)

- Bronchitol morate uzimati svaki dan.
- Uobičajena doza je 10 kapsula (400 mg) inhaliranih ujutro i 10 kapsula inhaliranih uvečer.
- Večernju dozu uzmite barem 2 do 3 sata prije odlaska na spavanje.
- Za najbolje rezultate kapsule inhalirajte jednu za drugom kako bi vremenski razmak između dviju kapsula bio što manji.

Redoslijed uzimanja ovog lijeka

Bronchitol uzimajte u sklopu svoje uobičajene dnevne terapije. Preporučeno je sljedeći redoslijed, osim ako Vas liječnik nije drugačije savjetovao:

1. Uzmite bronhodilatator.
2. Pričekajte 5 do 15 minuta.
3. Uzmite Bronchitol prije fizioterapije, ako je to dio Vaše uobičajene terapije.
4. Dornaza alfa (Pulmozyme), ako je dio Vaše uobičajene terapije.
5. Antibiotici za inhalaciju, ako su dio Vaše uobičajene terapije.

Kako uzimati lijek

- Bronchitol se udiše (inhalira) u obliku praška iz kapsule uz pomoć inhalatora isporučenog u paketu. On je isključivo namijenjen za inhalaciju i ne smije se davati na bilo koji drugi način. Kapsule se ne smiju gutati.
- Prašak iz kapsula smije se samo inhalirati uz pomoć inhalatora isporučenog u paketu.
- Svaki tjedan upotrijebite novi inhalator.
- Svaku od deset kapsula stavljajte u inhalator jednu po jednu.
- Udahnite sadržaj kapsule uz pomoć inhalatora u jednom ili dva udaha.

Upute o uporabi inhalatora potražite na kraju Upute.

Ako uzmete više Bronchitola nego što ste trebali

Ako mislite da ste uzeli previše lijeka, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Možete:

- osjećati da ne možete disati
- početi piskati (pri disanju)
- mnogo kašljati.

Liječnik će Vam možda dati kisik i lijekove za pomoć pri disanju.

Ako ste zaboravili uzeti Bronchitol

- Ako ste zaboravili uzeti lijek, uzmite ga čim se sjetite i nastavite s uobičajenom terapijom. Međutim, ako se bliži vrijeme za sljedeću dozu, preskočite zaboravljenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Bronchitol

Ako prestanete uzimati Bronchitol, simptomi bi Vam se mogli pogoršati. Ne prekidajte terapiju Bronchitolom bez da se prethodno ne posavjetujete s liječnikom, čak ni ako se osjećate bolje. Liječnik će Vam reći koliko dugo morate uzimati lijek.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, prestanite uzimati Bronchitol i odmah se obratite liječniku:

- otežano disanje, što može biti posljedica sužavanja dišnih puteva, pogoršanje simptoma astme ili piskanje (pri disanju). To je česta pojava koja se javlja u do 1 na 10 osoba.
- Iskašljavanje krvi ili krv u sputumu. To je česta pojava.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah se obratite liječniku:

- Teški kašalj. To je česta pojava.
- Pogoršanje simptoma. To je česta pojava.

Ostale nuspojave uključuju:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Kašalj
- Nelagoda u prsištu
- Glavobolja
- Bol u stražnjem dijelu usta i grlu te nelagoda pri gutanju
- Povraćanje, povraćanje nakon kašlja

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Žarenje ili osjećaj boli na jeziku
- Dijabetes povezan s cističnom fibrozom
- Bol u prsištu i trbuhu
- Promjena glasa
- Hladan znoj
- Pojačana prokrvljenost
- Dehidracija
- Smanjen apetit
- Proljev
- Bol u uhu
- Umor
- Omaglica
- Mučnina
- Loše osjećanje
- Prehlada i vrućica
- Vjetrovi
- Žgaravica
- Bol zbog kile
- Neuobičajeno brzo i duboko disanje
- Svrbež, osip, akne
- Ukočenost zglobova i bol
- Morbidne misli
- Ranice u ustima
- Infekcija dišnih puteva
- Curenje nosa
- Infekcija iskašljaja
- Nadraženost grla
- Poteškoće sa spavanjem
- Gljivična upala sluznice usta (mlječac)
- Nekomolirano mokrenje

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i sve moguće nuspojave koje nisu navedene u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bronchitol

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i blisteru iza oznake "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Kapsula se mora upotrijebiti odmah nakon vađenja iz blistera.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bronchitol sadrži:

Djelatna tvar je manitol. Svaka kapsula sadrži 40 miligrama manitola. Prosječna inhalirana doza po kapsuli iznosi 32,2 miligrama manitola.

Kako Bronchitol izgleda i sadržaj pakiranja:

Bronchitol je prašak za inhalaciju smješten u tvrde kapsule. Bronchitol prašak za inhalaciju od 40 mg, tvrde kapsule sadrže bijeli ili gotovo bijeli prašak unutar prozirne, bezbojne, tvrde kapsule s oznakom "PXS 40 mg". Prašak se inhalira u pluća uz pomoć inhalatora priloženog u pakiranju.

Jedno pakiranje Bronchitola za početnu dozu sadrži 1 blister s 10 kapsula i 1 inhalator. Pakiranje za početnu dozu koristi se kod liječnika tijekom procjene početne doze.

Jedno pakiranje Bronchitola za 2-tjedno liječenje sadrži 28 blistera s 10 kapsula u svakom (ukupno 280 kapsula) i 2 inhalatora. Pakiranje za 2-tjedno liječenje namijenjeno je liječenju (nakon procjene početne doze).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

MIAS Pharma Limited, Suite 1, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, D13WC83, Irska or Arvato Supply Chain Solutions SE, Gottlieb-Daimler Straße 1, 33428 Harsewinkel, North Rhine-Westphalia, Njemačka.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: +49 (0) 40 897 240

Eesti

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

Ελλάδα

Chiesi Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30.210.617.97.63

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: +34 93 494 8000

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

Ísland

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

Italia

Chiesi Italia S.p.A.
Tel: +39 0521 2791

Κύπρος

Chiesi Hellas A.E.B.E.
Τηλ: + 30.210.617.97.63

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

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

Polska

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9618

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

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: + 46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Tel: + 39 0521 2791

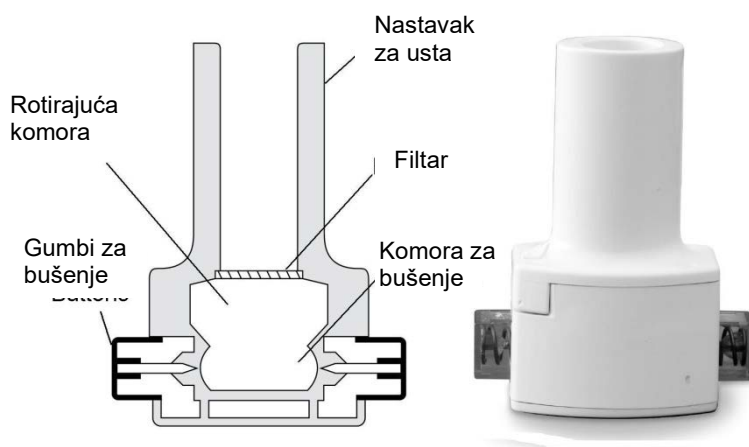
Uputa je zadnji puta revidirana MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>. Tamo se također nalaze poveznice na druge web stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Kako koristiti inhalator

U nastavku se nalazi dijagram inhalatora. Bronchitol kapsule smiju se rabiti isključivo uz pomoć inhalatora priloženog u pakiranju.



Inhalator

U sljedećim koracima objašnjen je način uporabe inhalatora. Savjete o održavanju inhalatora potražite na kraju uputa.

1. Skinite zatvarač

- Držite inhalator u uspravnom položaju objema rukama i skinite zatvarač.



2. Otvorite inhalator

- Čvrsto držite donji dio inhalatora jednom rukom.
- Inhalator biste trebali držati sasvim pri dnu kako ne biste pritisnuli gumbe za bušenje.
- Okrenite nastavak za usta u smjeru strelice na inhalatoru kako biste otvorili inhalator.



3. Umetnite kapsulu

- Ruke Vam moraju biti potpuno suhe.
- Izvadite kapsulu iz blistera (kapsulu izvadite samo netom prije primjene).
- Stavite kapsulu u oblikovani utor za kapsulu na dnu inhalatora.



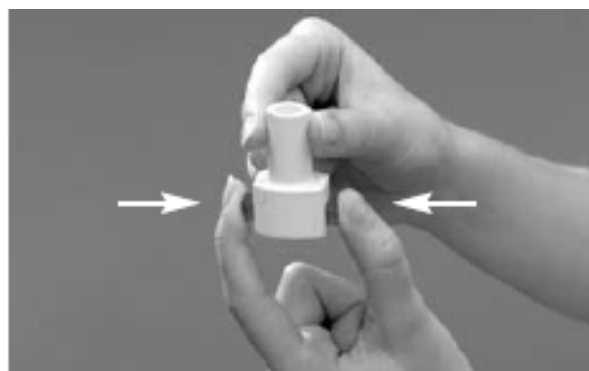
4. Zatvorite inhalator

- Držite inhalator u uspravnom položaju.
- Okrenite nastavak za usta u zatvoreni položaj – kada bude zatvoren, čut ćete ‘škljocaj’.



5. Probijte otvor na kapsuli

- To omogućuje da se tijekom udisanja oslobodi prašak iz kapsule. U ovoj uputi, probijanje otvora nazivamo ‘bušenje’.
- Držite inhalator uspravno i istodobno pritisnite do kraja oba gumba za ‘bušenje’ sa strane inhalatora, a zatim ih otpustite. Učinite to samo jednom. Ako probušite kapsulu više puta, mogla bi se razdvojiti ili slomiti.



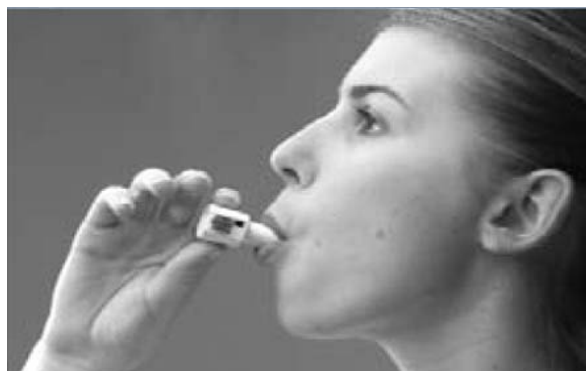
6. Pripremite se za inhalaciju

- Nagnite inhalator tako da nastavak za usta bude okrenut malo prema dolje.
- To će omogućiti kapsuli da se pomakne naprijed u rotirajuću komoru.
- Držite inhalator u tom položaju i izdahnite do kraja (dalje od inhalatora).



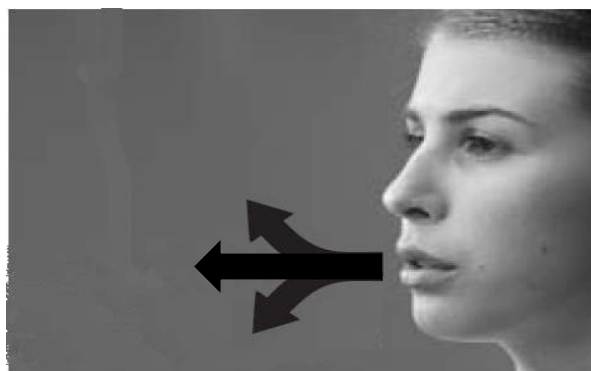
7. Udahnite

- Blago nagnite glavu prema natrag.
- Držeći inhalator nagnut prema dolje, stavite ga u usta i čvrsto zatvorite usne oko nastavka za usta.
- Ravnomjerno i duboko udahnite kako biste napunili pluća – zatim zadržite dah 5 sekundi. Tijekom udisanja trebali biste čuti ‘zvečanje’ dok se kapsula vrti u inhalatoru. Ako se to ne dogodi, kapsula je možda zapela.
- Ako ne čujete zvečanje, držite inhalator s nastavkom za usta okrenutim prema dolje i snažno kucnite po dnu inhalatora. Ne pokušavajte otpustiti kapsulu ponovnim pritiskanjem gumba za bušenje. Ponovno udahnite da biste uzeli cijelu dozu.



8. Izdahnite

- Odmaknite inhalator od usta.
- Izdahnite, a zatim počnite ponovno disati.



9. Provjerite kapsulu

- Provjerite je li kapsula prazna – kapsula se mora vrtjeti u inhalatoru kako bi se ispraznila. Ako kapsula nije prazna, možda ćete morati ponoviti korake od 6 do 8.



10. Izvadite iskorištenu kapsulu

- Preokrenite inhalator naopako, kucnite po dnu i bacite praznu kapsulu.

11. Ponovite korake od 3 do 10 za svaku kapsulu

- Izvedite te korake za svaku od deset kapsula.
- Da bi Bronchitol dao najbolje rezultate, sve kapsule udahnite jednu za drugom.

Dodatne informacije o održavanju inhalatora

- Inhalator mora biti suh i uvijek provjerite jesu li Vam ruke suhe prije uporabe inhalatora.
- Nikada ne dišite i ne kašljate u inhalator.
- Nikada ne rastavljajte inhalator.
- Nikada ne stavljajte kapsulu izravno u nastavak za usta na inhalatoru.
- Nikada ne ostavljajte iskorištenu kapsulu u komori inhalatora.
- Svaki tjedan upotrijebite novi inhalator.
- Ako se inhalator razbije, upotrijebite drugi inhalator iz paketa i obratite se liječniku.

Čišćenje inhalatora - Inhalator će Vam obično točno dozirati lijek tijekom 7 dana bez potrebe za čišćenjem. Međutim, ako morate očistiti inhalator, postupite na sljedeći način:

1. Potvrdite da je inhalator prazan.
2. Operite inhalator s otvorenim nastavkom za usta toplom vodom.
3. Protresite ga dok iz njega ne iziđu sve veće kapi vode.
4. Pustite da se osuši na zraku – položite ga na bok s otvorenim nastavkom za usta.
5. Morate ga pustiti da se potpuno osuši. To može potrajati do 24 sata. Dok se suši, koristite drugi inhalator.