

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bronchitol 40 mg inhalasjonspulver, harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 40 mg mannitol.

Gjennomsnittlig distribuert dose per kapsel er 32,2 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel.

Klare, fargeløse, harde kapsler som er merket med "PXS 40 mg" og som inneholder et hvitt eller nesten hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bronchitol er indisert for behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdoseevaluering

Før behandlingen med Brochitol starter, skal alle pasienter evalueres for bronkial overfølsomhet overfor inhalert mannitol under administrasjonen av deres første dose (se punkt 4.4 og 5.1).

Pasientens første dose Bronchitol må tas under tilsyn og overvåking av en erfaren lege eller annet helsepersonell, som har den nødvendige opplæringen og som er utstyrt for å kunne utføre spirometri, overvåke oksygenmetning (SpO_2), og som kan håndtere akutte bronkiespasmer (se punkt 4.4 og 4.8) i tillegg til å ha kunnskap om bruk av gjenopplivingsutstyr.

Pasienten skal være pre-medisinert med en bronkodilator 5-15 minutter før første dose, etter måling av baseline- FEV_1 og SpO_2 (oksygenmetning i blodet). Alle målinger av FEV_1 og overvåking av SpO_2 skal foretas 60 sekunder etter doseinhalering.

Det er viktig å lære pasienten å praktisere korrekt inhaleringsteknikk under doseevalueringen.

Evalueringen av startdosen må utføres i samsvar med følgende trinn:

- Trinn 1: Pasientens baseline- FEV_1 og SpO_2 måles før første dose
- Trinn 2: Pasienten inhalerer 40 mg (1x40 mg kapsler) og SpO_2 overvåkes
- Trinn 3: Pasienten inhalerer 80 mg (2x40 mg kapsler) og SpO_2 overvåkes
- Trinn 4: Pasienten inhalerer 120 mg (3x40 mg kapsler), FEV_1 måles og SpO_2 overvåkes
- Trinn 5: Pasienten inhalerer 160 mg (4x40 mg kapsler), FEV_1 måles og SpO_2 overvåkes
- Trinn 6: Pasientens FEV_1 måles 15 minutter etter første dose.

Pasienter med astma kan oppleve reversible, midlertidige, milde bronkiespasmer etter startdoseevalueringen, og derfor skal alle pasienter overvåkes helt til deres FEV₁ er tilbake på baseline-nivå.

Terapeutiske doseregimer

Det terapeutiske doseregimet skal ikke forskrives før startdoseevalueringen har blitt utført. Pasienten må fullføre og bestå startdoseevalueringen før behandling med Bronchitol initieres.

Et bronkodilaterende legemiddel må gis 5-15 minutter før hver dose av Bronchitol.

Den anbefalte dosen Bronchitol er 400 mg to ganger per dag. Dette betyr inhalering av innholdet av ti kapsler via inhalator to ganger om dagen.

Dosene skal tas morgen og kveld, og kveldsdosen skal tas 2–3 timer før leggetid.

For pasienter som får flere typer respirasjonsbehandling, anbefales følgende rekkefølge:

1. Bronkodilator
2. Bronchitol
3. Fysioterapi / trening
4. Dornase alfa (hvis aktuelt)
5. Inhalerte antibiotika (hvis aktuelt)

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Det foreligger ikke tilstrekkelige data for denne populasjonen til støtte for en anbefaling for eller mot dosejustering.

Svekket nyre- eller leverfunksjon

Bronchitol har ikke blitt studert formelt hos pasienter med svekket nyre- eller leverfunksjon.

Tilgjengelige data fra studiene DPM-CF-301 og 302 tyder på at det ikke er nødvendig med noen dosejustering for disse pasientpopulasjonene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Bronchitol hos barn og ungdom i alderen 6 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Aktuelle tilgjengelige data er beskrevet under punkt 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen anbefalinger om dosering er gitt.

Sikkerhet og effekt av Bronchitol hos barn under 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon.

Administrasjonsmåte

Bronchitol er ment for inhalasjon med inhalatoren som følger med i pakken. Det må ikke gis på noen annen måte eller med en annen inhalator. Kapslene må ikke svelges.

Hver av kapslene settes separat inn i inhalatoren. Innholdet i kapslene inhaleres via inhalatoren med ett eller to innpust. Etter inhalering fjernes den tomme kapselen før en ny kapsel settes inn i inhalatoren med så kort tidsrom som mulig mellom kapslene.

Inhalatoren skal skiftes ut etter en ukes bruk. Dersom inhalatoren må rengjøres, må det sørges for at apparatet er tomt før det vaskes i varmt vann. La inhalatoren lufttørke godt før den brukes igjen. Detaljerte instruksjoner om bruk av inhalatoren står i siste del av pakningsvedlegget. Pasienter bør rådes til å lese det nøye.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet.

Bronkial overfølsomhet overfor inhalert mannitol (se punkt 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet overfor mannitol

Under vurdering av dose i innledningsfasen og før det startes en behandlingskur med Bronchitol, må pasienter undersøkes for bronkial hyperreaktivitet overfor inhalert mannitol. Hvis pasienten ikke er i stand til å utføre spirometri eller fullføre startdoseevalueringen, må det ikke foreskrives Bronchitol. Overfølsomme pasienter skal ikke foreskrives behandlingskur med Bronchitol (se punkt 4.3). De vanlige forholdsreglene som angår undersøkelse av pasienter for bronkial hyperreaktivitet gjelder (se punkt 4.2).

En pasient defineres som hyperreaktiv overfor inhalert mannitol og må ikke foreskrives behandlingskuren dersom vedkommende opplever noen av punktene listet nedenfor under startdoseevalueringen:

- ≥ 10 % fall fra baseline-SpO₂ når som helst i løpet av evalueringen;
- FEV₁-fall fra baseline ≥ 20 % ved 240 mg kumulativ dose;
- FEV₁ har falt 20- <50 % (fra baseline) ved slutten av evalueringen og ikke er tilbake på <20 % innen 15 minutter;
- FEV₁ har falt ≥ 50 % (fra baseline) ved slutten av evalueringen.

Hvis det mistenkes behandlingsindusert hyperresponsiv reaksjon, skal bruk av Bronchitol opphøre.

Alle pasienter bør overvåkes frem til deres FEV₁ har returnert til baseline.

Bronkospasme

Bronkospasme kan forekomme ved inhalering av legemiddel og er rapportert for Bronchitol i kliniske studier, til og med hos pasienter som ikke var overfølsomme overfor startdosen av inhalert mannitol (se punkt 4.8). Bronkospasme skal behandles med bronkodilator eller på medisinsk hensiktsmessig måte.

Ved tegn til behandlingsindusert bronkospasme, skal legen vurdere nøye om fordelene med fortsatt bruk av Bronchitol oppveier risikoen for pasienten.

Alle pasienter skal gjennomgå en konvensjonell undersøkelse etter ca. seks ukers behandling med Bronchitol med tanke på tegn og symptomer på bronkospasme induert av det aktive stoffet. Startdosevurderingen som er beskrevet i punkt 4.2 skal gjentas hvis det foreligger usikkerhet.

Astma

Sikkerheten/effekten av Bronchitol hos pasienter med astma er ikke formelt studert. Pasienter med astma må følges nøye med tanke på forverring av tegn og symptomer på astma etter startdosen med Bronchitol.

Pasienter må rådes til å rapportere tegn og symptomer på forverret astma til legen ved terapeutisk bruk. Hvis det er tegn til behandlingsindusert bronkospasme, skal legen vurdere nøye om fordelene med fortsatt bruk av Bronchitol oppveier risikoen for pasienten. Bronkospasme skal behandles med bronkodilator eller på medisinsk hensiktsmessig måte.

Hemoptyse

Rapporter om hemoptyse ved bruk av Bronchitol er vanlig i kliniske studier. Bronchitol er ikke studert hos pasienter med signifikante episoder av hemoptyse (>60 ml) i de foregående tre månedene. Derfor

skal disse pasientene overvåkes nøye, og Bronchitol skal ikke gis dersom det oppstår massiv hemoptyse. En massiv/alvorlig hemoptyse anses å være:

- akutt blødning ≥ 240 ml over en 24-timers periode
- tilbakevendende blødninger ≥ 100 ml/dag over flere dager

Gjenopptagelse eller tilbakeholdelse av Bronchitol etter mindre episoder av hemoptyse skal baseres på en klinisk vurdering.

Hoste

Det var vanlig at hoste ble rapportert ved bruk av Bronchitol i kliniske studier (se punkt 4.8).

Pasienter skal læres opp til å praktisere riktig inhalasjonsteknikk under behandling og skal rådes til å informere legen om vedvarende hoste ved bruk av Bronchitol.

Svekket lungefunksjon

Sikkerhet og effekt er ikke påvist hos pasienter med FEV₁ på mindre enn 30 % av det som er predikert (se punkt 5.1). Bruk av Bronchitol anbefales ikke hos disse pasientene.

Ikke-CF bronkiektasi

Sikkerhet og effekt har ennå ikke blitt fastslått hos pasienter med ikke-CP bronkiektasi. Derfor er ikke behandling med Bronchitol anbefalt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke blitt utført noen konvensjonelle interaksjonsstudier.

Imidlertid har Bronchitol vært brukt i kliniske studier sammen med standard cystisk fibrose-behandlinger, som mukolytika, antibiotika (inkludert tobramycin og kolistimetatnatrium), bronkodilatorer, pankreatiske enzymer, vitaminer, inhalerte og systemiske kortikosteroider og analgetika.

Det foreligger ingen data om samtidig bruk av hypertonsk saltvann med Bronchitol da det ble utelukket fra fase 3-studien.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes begrensede data fra bruk av mannitol hos gravide kvinner. Studier på dyr indikerer ikke at det er noen direkte eller indirekte skadelige effekter når det gjelder reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Ettersom effektene av en mulig overfølsom reaksjon hos mor og/eller foster er ukjente bør man være forsiktig når man forskriver Bronchitol til gravide kvinner. Som et forebyggende tiltak er det foretrukket å unngå bruk av Bronchitol under graviditeten.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt mannitol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Utskilling av mannitol i morsmelk har ikke blitt studert hos dyr. Man kan ikke utelukke en risiko for nyfødte/spedbarn. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Bronchitol skal avslutte/avstås fra.

Fertilitet

For mannitol finnes det ingen tilgjengelige kliniske data om fertilitet. Reproduksjonsstudier med dyr har blitt utført med inhalert mannitol. Men studier med oralt administrert mannitol indikerer ingen effekter på fertilitet (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og andre maskiner

Bronchitol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til Bronchitol har blitt evaluert i kliniske studier som involverte mer enn 1200 pasienter (se tabell 1).

Startdoseevaluering

Den vanligst observerte bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol under startdoseevalueringen er hoste (2,9 % av pasientene), (se punkt 4.4).

Den viktigste bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol under startdoseevalueringen er bronkiespasmer (se punkt 4.4).

Terapeutisk doseregime

Den vanligst observerte bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hoste (se punkt 4.4). Det ble observert hos 8,3 % av pasientene sammenlignet med 4,0 % av pasientene i kontrollgruppen. Hoste som førte til avsluttet behandling var også vanlig og ble observert hos 4,0 % av pasientene i gruppen som fikk Bronchitol-behandling.

Den viktigste bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hemoptyse. Andelen av pasienter som opplevde hemoptyse som bivirkning var 7,3 %, 3,3 % og 3,4 % i Bronchitol-gruppene i henholdsvis studie 301, 302 og 303, kontra 3,4 %, 0 % og 5,6 % i kontrollgruppene. Antall pasienter som opplevde hemoptyse, inkludert hemoptyse også ved forverring, var 7,0 % i mannitolgruppen og 7,7 % i kontrollgruppen (se punkt 4.4).

Bivirkninger i tabellform

Sikkerhetsprofilen til Bronchitol er basert på sikkerhetsdata fra kliniske fase 3-studier (inkludert data fra startdoseevalueringen).

Frekvensene er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($\geq 1/100\ 000$ til $< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter avtakende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Frekvens av bivirkninger med Bronchitol i fase 3-studien (startdoseevaluering og/eller behandlingsfase)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Bakteriell sykdomsbærer, bronkitt, bronkopneumoni, lungeinfeksjon, oral candidiasis, faryngitt, stafylokokkinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Svekket appetitt, CF-relatert diabetes, dehydrering ¹
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnløshet i starten av behandlingen, morbiditet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresmerter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste, hemoptyse, orofaryngeale smerter, tungpustethet
	Mindre vanlige	Produktiv hoste, halsirritasjon, astma, bronkospasme, redusert forsert ekspirasjonsvolum, rhinoré, dyspné, dysfoni, hyperventilering, obstruktiv luftveissykdom, kongestion i luftveier, misfarget sputum, hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Oppkast etter hosting, oppkast
	Mindre vanlige	Kvalme, diaré ¹ , eruktasjon, flatulens, gastroøsofageal reflukssykdom, glossodyn, brekninger, stomatitt, smerter i øvre abdomen, aftøs stomatitt, odynofagi, g
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Akne, kaldsvetting, kløe, utslett, kløende utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskel- og skjelettsmerter i brystet, artralgi, ryggmerter, stivhet i ledd, smerter i muskler og skjelett
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Forverret tilstand, ubehag i brystet
	Mindre vanlige	Pyreksi, fatigue, influensalignende sykdom, brokksmerter, ubehag, brystmerter
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blodet, bakterier eller sopp i sputum test positive

Bivirkninger som oppstod kun med startdoseevalueringen (MTT) er dehydrering, redusert forsert ekspirasjonsvolum, hypoksi, diaré, smerter i øvre abdomen, aftøs stomatitt, odynofagi, brystmerter og økt alkalisk fosfatase i blodet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tjuesju (7,1 %) av 378 pasienter som gjennomførte mannitoltoleransetesten (MTT) i studie 301, og 18 (5,3 %) av 341 pasienter i studie 302 og 25 (5,1 %) av 486 pasienter i studie 303 hadde en positiv MTT. I studie 301 var de hyppigst rapporterte bivirkningene under MTT hoste hos 20 (5,3 %) pasienter, tungpustethet/bronkospasme hos syv (1,9 %) av pasientene og ubehag i brystet hos seks (1,6 %) av pasientene. I studie 302 var hoste den hyppigste bivirkningen rapportert under MTT (7,9 %) for syv pasienter (2,1%), og i studie 303 var den hyppigste bivirkningen også hoste under MTT for åtte pasienter (1,6%).

Pediatriisk populasjon (6 til 17 år)

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er omtrent som observert hos voksne.

Startdose (6 til 17 år)

Den vanligst observerte bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol under startdoseevalueringen i den pediatriiske populasjonen er hoste (4,8 % av pasientene).

Den alvorligste bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol under startdoseevaluering i den pediatriiske populasjonen er bronkospasmer.

Terapeutisk doseregime (6 til 17 år)

Den vanligst observerte bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hoste. Det ble observert hos 7,8 % av pasientene sammenlignet med 3,8 % av pasientene i kontrollgruppen.

Den alvorligste bivirkningen forbundet med bruk av Bronchitol er hemoptyse.

Tabell 2: Frekvens av bivirkninger med Bronchitol i fase 3-studien (startdoseevaluering og/eller behandlingsfase) - pediatriisk populasjon (6 til 17 år).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnløshet i starten av behandlingen
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet
Sykdommer i øre- og labyrint	Mindre vanlige	Øresmerter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hoste, forverret tilstand, hemoptyse, orofaryngeale smerter, , , brystubehag, tungpustethet, astma, produktiv hoste
	Mindre vanlige	Bronkitt, bronkopneumoni, dysfoni, hyperventilering, misfarget sputum , halsirritasjon, faryngitt, infeksjon i øvre luftveier, bronkospasmer, dyspné, brystmerter
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Oppkast, Oppkast etter hosting
	Mindre vanlige	Kvalme, odynofagi, brekninger
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Kløe, kløende utslett
Lidelser i muskler, skjelett og bindevev	Mindre vanlige	Muskel- og skjelettsmerter i brystet
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Urininkontinens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Pyreksi
Undersøkelser	Vanlige	Bakterie sputum identifisert

Bivirkninger som kun oppstod med-startdoseevaluering (MTT) er bronkospasme, brystmerter, odynofagi og brekninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Sensitive personer kan oppleve bronkokonstriksjon når de inhalerer en overdose. Dersom overdreven hosting og bronkokonstriksjon skulle oppstå, skal det administreres en beta₂-agonist, og oksygen hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hoste og forkjøleelsesmidler, mukolytika. ATC-kode: R05CB16

Virkningsmekanisme

Bronchitol er et hyperosmotisk legemiddel for inhalasjon. Den eksakte virkningsmekanismen er ukjent, men inhalert mannitol kan endre de viskoelastiske egenskapene til mucus, øke hydreringen av væskelaget rundt cilien og bidra til økt fjerning av oppsamlet sekret gjennom mucociliær aktivitet. Produktiv hoste kan bidra til fjerning av sputum.

Farmakodynamiske effekter

I ITT-populasjonen i en åpen doseresponsstudie, DPM-CF-202, var gjennomsnittlig (SD) prosentvis endring av FEV₁ for dosen på 400 mg 8,75 (SD: 12,4) og - 1,569 (SD: 9,0) for dosen på 40 mg (p < 0,0001).

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er utført tre 26-ukers, dobbeltblindede, randomiserte, kontrollerte fase 3 intervensjonsstudier med parallelle grupper (DPM-CF-301, DPM-CF-302 og DPM-CF-303). I studie DPM-CF-301 og DPM-CF-302 ble henholdsvis 324 og 318 pasienter fra alderen 6 år randomisert i et forhold på 3:2 til inhalert mannitol 400 mg to ganger daglig eller til kontroll (inhalert mannitol 50 mg to ganger daglig). I den tredje studien (DPM-CF-303), ble 423 voksne pasienter randomisert i et forhold på 1:1 til å inhalere mannitol 400 mg to ganger daglig eller til kontroll. Tjuesju (7 %) av 378 pasienter som tok mannitoltoleransetesten (MTT) i studie 301, 18 (5,3 %) av 341 pasienter i studie 302 og 25 av 486 pasienter (5,1 %) i studie 303 hadde en positiv mannitoltoleransetest (MTT), definert som enten 1) et fall i FEV₁ > 20 % fra baseline på midtpunkt (trinn 4) eller 2) fall i baseline > 20 % innen 15 minutter eller 3) et fall i FEV₁ > 50 % fra baseline på slutten av testen (trinn 6) eller 4) fall i SpO₂ til < 89 % under prosedyren. Ytterligere 2,84 % (n=34) av pasientene fra de tre studiene hadde ufullstendige MTT-er og ble ikke randomisert.

Gjennomsnittlig (SD) baseline FEV₁ % predikert i studie DPM-CF-301 (sikkerhetspopulasjon, N= 295) var 62 -4 (SD: 16,45) og 61,4 (SD: 16,13) i henholdsvis mannitol- og kontrollgruppen. Korresponderende tall for studie DPM-CF-302 (N=305) er følgende: 65,24 (SD: 13,90) og 64,35 (SD: 15,29). I studie DPM-CF-303 (N=423) var baseline FEV₁ % predikert å være 63,17 (SD: 15,15) og 62,98 (SD: 13,65). I studie DPM-CF-301 var 64,4 % av pasientpopulasjonen voksne personer, kontra 49,5 % i studie DPM-CF-302. I studie DPM-CF-303 var det kun voksne pasienter. Femtifem % av pasientene ble gitt rhDNase i studie DPM-CF-301, kontra 75 % i studie DPM-CF-302 og for DPM-CF-303 var det 67,7 %. Prosentandelen av pasienter som ble gitt antibiotika for inhalasjon var 55 % i studie DPM-CF-301 og 56 % i studie DPM-CF-302 og 52 % i studie DPM-CF-303. Samtidig administrering av hyperton saltoppløsning var ikke tillatt i disse studiene.

Det primære forhåndsspesifiserte endepunktet, dvs. endring av FEV₁ (ml) fra baseline i den modifiserte ITT-populasjonen (mITT, n=269, 297 og 423 i henholdsvis studie DPM-CF-301, DPM-CF-302 og DPM-CF-303) sammenlignet med kontrollgruppen gjennom perioden på 26 uker, er oppgitt i Tabell 1 sammen med FEV₁ presentert som absolutt og relativ % predikert.

Tabell 3: Endring i FEV₁ fra baseline gjennom 26 uker i mITT og voksne populasjoner

	Estimat av effektstørrelse					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95 % KI)	pverdi	FEV ₁ (95 % KI)	pverdi	FEV ₁ (95 % KI)	p verdi
	Samlet populasjon					
	N=269		N=297		N=423	
Absolutt ml	94.5 (46,2, 142,7)	<0.001	54.1 (-1,97, 110,3)	0.059	54 (8, 100)	0.020
Absolutt % predikert	2.4 (0,9, 3,9)	0.001	1.9 (-0,02, 3,8)	0.052	1.2 (0,07, 2,4)	0.037
Relativ % predikert	3.5 (1,0, 6,1)	0.007	3.6 (0,3, 6,9)	0.033	2.3 (0,3, 4,2)	0.024
	Voksen populasjon					
	N=171		N=144		N=423	
Absolutt ml	108.5 (47,6, 169,4)	<0.001	85.9 (4,6, 167,3)	0.038	54 (8, 100)	0.020
Absolutt % predikert	2.7 (0,9, 4,5)	0.004	2.3 (0,4, 5,1)	0.095	1.2 (0,07, 2,4)	0.037
Relativ % predikert	4.3 (1,1, 7,5)	0.008	5.0 (0,2, 9,8)	0.040	2.3 (0,3, 4,2)	0.024

Merk: Det er noen ulikheter i analysemetodene brukt i de 3 studiene. I DPM-CF-303 ble imputering av manglende data utført ved bruk av en baseline observasjon fremført (BOCF) tilnærming, mens ingen imputasjon ble utført i DPM-CF-301 eller DPM-CF-302.

Behandlingseffekten av Bronchitol på FEV₁ var mindre tydelig i undergruppen av pasienter som fikk rhDNase samtidig. Hos rhDNase-brukere i studie 301 var den relative endringen i FEV₁ % predikert fra baseline gjennom 26 ukers behandling 2,83 (95 % KI -0,62 - 6,27). For ikke-brukere var den relative endringen 4,30 (95 % KI 0,53 - 8,07). I studie 302 var den relative endringen (95 % KI) for rhDNase-brukere og ikke-brukere henholdsvis 3,21 (-0,61 - 7,03) og 4,73 (-1,93 - 11,40). I studie 303 var den relative forandringen (95 % KI) hos rhDNase brukere og ikke-brukere henholdsvis 1,30 (-0,91, 3,51) og 4,45 (0,52, 8,39).

Studie 303 viste ikke en overlegen behandlingseffekt av Bronchitol på FEV₁ hos kvinnelige pasienter, hvor den underliggende utviklingen av sykdommen cystisk fibrose kan være verre enn hos menn av grunner som ikke er fullstendig forstått. Hos kvinnelige pasienter var den justerte gjennomsnittlige forandringen i FEV₁ 27 ml for Bronchitol og 44 ml for kontrollarmen, noe som tyder på potensielt svak positiv virkning på lungefunksjonen med Bronchitol sammenlignet med kontrollen, selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant (p = 0,480).

Antallet pasienter med minst én protokolldefinert pulmonær eksaserbasjon (PDPE, definert som forekomst av minst 4 symptomer og tegn inkludert bruk av intravenøs antibiotika) 18,1 % i mannitolgruppen og 28 % i kontrollgruppen i studie 301 (ITT-populasjon). I studie 302 hadde 15,2 % av personene i mannitolgruppen og 19 % i kontrollgruppen PDPE. I studie 303 13,4% av pasientene i mannitolgruppen og 13,6% i kontrollgruppen PDPE.

Den anslåtte effekten av behandling (gjennomsnittsendring 95 % KI fra baseline over 26 uker, mITT-populasjon) på FVC var 108,78 ml (95 % KI: 49,21 - 168,35) i studie 301 og 71,4 ml (95 % KI: 10,57 - 132,13) i studie 302 og 40 ml (95 % KI: -12, 92) i studie 303.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Bronchitol hos barn og unge under 18 år ikke fastslått (se pkt. 4.2).

I studiene DPM-CF-301 og 302 ble relativ % predikert FEV₁ sammenlignet med kontrollgruppen forbedret hos barn (6-11 år) med henholdsvis 0,44 % (95 % KI -5,90 - 6,77, N=43) og 6,1% (95 % KI -1,28 - 13,54, N=59) over 26 uker (p=0,892 og 0,104).

Hos ungdommer (12-17 år) ble den relative endringen i % predikert FEV₁ sammenlignet med kontrollgruppen forbedret med henholdsvis 3,31 % (95 % KI -2,29 - 8,90, N=55) og 0,42 % (95 % KI -5,45 - 6,29, N=94) over 26 uker (p=0,245 og 0,888).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

I en studie av 18 friske, voksne, frivillige menn var den absolutte biotilgjengeligheten av mannitolpulver etter inhalering sammenlignet med mannitol administrert intravenøst 0,59 % ± 0,15. Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av mannitol etter inhalering var veldig lik det som ble observert ved oral administrasjon. T_{max} etter inhalering var 1,5 ± 0,5 timer.

I en studie av 9 cystisk fibrose-pasienter (6 voksne, 3 ungdommer) som brukte 400 mg inhalert mannitol som en enkeltdose (dag 1) og deretter to ganger om dagen i 7 dager (dag 2-7) var de farmakokinetiske parametrene omtrent som for voksne og ungdommer, bortsett fra en lengre gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid for ungdom (dag 1 = 7,29 timer, dag 7 = 6,52 timer) sammenlignet med voksne (dag 1 = 6,10 timer, dag 7 = 5,42 timer). Generelt viste sammenligningen av AUC på dag 1 og dag 7 tidsuavhengig farmakokinetikk, noe som indikerer en linearitet på dosenivået som ble administrert i denne studien.

Biotransformasjon

En liten prosentandel av systematisk absorbert mannitol gjennomgår hepatisk metabolisering til glykogen og karbondioksid. Studier med rotter, mus og mennesker har vist at mannitol ikke har noen toksiske metabolitter. Metaboliseringsmekanismen til inhalert mannitol er ikke undersøkt i farmakokinetiske studier.

Distribusjon

Studier av lungedeponering har vist 24,7 % deponering av inhalert mannitol, noe som bekrefter at det distribueres til målorganet. Ikke-kliniske toksikologistudier indikerer at mannitol som inhaleres i lungene, absorberes i blodet, med maksimal serumkonsentrasjon oppnådd etter 1 time. Det er ingen evidens for at mannitol akkumuleres i kroppen, og derfor ble ikke distribusjonen av inhalert mannitol undersøkt i farmakokinetiske studier.

Eliminasjon

Den kumulative mengden som ble filtrert over i urinen i løpet av innsamlingsperioden på 24 timer var omtrent den samme som for den inhalerte (55 %) og orale (54 %) mannitolen. Når det administreres intravenøst elimineres mannitol i høy grad uforandret ved glomerulær filtrasjon, og 87 % av dosen utskilles i urinen innen 24 timer. Gjennomsnittlig terminal halveringstid hos voksne var omtrent 4 til 5 timer for serum og omtrent 3,66 timer for urin.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Bronchitol hos barn og ungdom i alderen 6 til 18 år har ikke blitt fastslått.

Den begrensede informasjonen som er tilgjengelig for populasjonen, indikerer at farmakokinetiske parametre for inhalert mannitol er omtrent som for den voksne populasjonen. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 12 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos hannrotter som hadde inhalert mannitol i 13 uker ble det observert flere lymfocytter i sirkulasjonen og plasmacytose i mandibulære lymfeknuter ved doser på mer enn 9,3 ganger den maksimale dosen. Det økte antallet lymfocytter var innenfor tidligere kontrollverdier, utviklet seg ikke

og var i stor grad gått tilbake i sluttfasen av studien og etter avsluttet behandling. Denne effekten ble ikke observert hos andre arter og førte ikke til noen kliniske tegn.

Hos hunder ble det observert en økt forekomst av hoste både under og rett etter administrering av små og store doser av inhalert mannitol. Ingen behandlingsrelatert bivirkning oppsto ved mer enn 13 ganger den maksimale behandlingsdosen.

Det ble ikke oppdaget noen mutagen eller gentoksisk effekt når mannitol ble undersøkt i en standardgruppe av gentoksiske tester.

Mannitol viste seg å ikke være et irriterende stoff i et assay med isolert storfeøye, eller når det ble innført i kaninøyne.

Det ble ikke funnet evidens for karsinogenitet når mannitol ($\leq 5\%$) ble gitt i føret til mus og rotter i 2 år. Det har ikke blitt utført karsinogenitetsstudier med inhalert mannitol.

Det har ikke blitt utført toksisitetsstudier med tanke på reproduksjon og utvikling med inhalert mannitol. Men studier hvor mannitol administreres på andre måter indikerer at det ikke har noen effekt på fosteroverlevelse hos mus, rotter og hamstere og på foster og forsterutvikling hos rotter og kaniner.

Det har ikke blitt utført reproduksjonsstudier med dyr og inhalert mannitol. Derimot har studier med oralt administrert mannitol indikert at det ikke har noen teratogen effekt på mus eller rotter ved doser på opp til 1,6 g/kg, eller på hamstere ved 1,2 g/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Kast inhalatoren og lokket 1 uke etter første gangs bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i den opprinnelige blisterpakningen for å beskyttes mot fuktighet. Kapslene skal bare tas ut like før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiums-/polyamid/PVC/aluminium-blisterark. Esker inneholder 10 eller 280 kapsler for henholdsvis startdose og behandling.

Startpakningen inneholder 1 blisterark (med 10 kapsler) og en inhalator.

2-ukerspakningen inneholder 28 blisterark (med 10 kapsler i hver) og to inhalatorer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)N

EU/1/12/760/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. april 2012

Dato for siste fornyelse: 11. januar 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet finnes på nettsiden til European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release.

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

Or

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERING OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før legemidlet lanseres i hvert medlemsland, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen samtykke i innhold og format av instruksjonsmaterialet med det nasjonale gjeldende organet.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonale som forventes å bruke og/eller foreskrive Bronchitol får en slik informasjonspakke ved lansering.

Informasjonspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg
- Informasjonsmateriale for helsepersonell

Informasjonsmaterialet for helsepersonell skal være en brosjyre som inkluderer informasjon på følgende hovedelementer:

- Risikoen for bronkospasme under behandling
 - Behovet for å utføre vurderingen av startdosen med Bronchitol for å identifisere pasienter som har bronkial hyperrespons på inhalert mannitol ved å måle graden av bronkokonstriksjon som skjer etter påfølgende administrasjoner av mannitol.
 - Hvordan utføre vurdering av første dose med Bronchitol på en trygg måte og hvor lenge pasienten skal overvåkes.
 - Hvordan tolke resultatene av vurderingen av startdosen av Bronchitol som Bestått, Ikke bestått eller Ufullstendig.
 - De terapeutiske dosene med Bronchitol skal bare forskrives hvis pasienten har bestått vurderingen av startdosen.
 - Behovet for premedisinering med bronkodilator 5-15 minutter før vurdering av startdosen med Bronchitol og før hver terapeutiske administrasjon av Bronchitol.
 - Behovet for å sjekke at pasienten vet hvordan bronkodilatoren skal brukes riktig.
 - Behovet for å sjekke pasienten etter ca. seks uker med tanke på tegn og symptomer på bronkospasme.
 - Risikoen for bronkospasme under langsiktig behandling selv om vurderingen av startdosen med Bronchitol først var bestått og behovet for å gjenta dersom man er i tvil.
- Risikoen for hemoptyse under behandling
 - At Bronchitol ikke er studert hos pasienter med signifikant hemoptyse (>60 ml) i de foregående tre månedene.
 - Behovet for oppfølging og når behandlingen skal stanses.
- Den potensielle risikoen for hosterelatert sekvele under behandling
 - Behovet for å lære pasienten hvordan bruk av riktig inhalasjonsteknikk kan minimere hoste under administrering.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE – STARTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bronchitol 40 mg, inhalasjonspulver, harde kapsler
mannitol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 40 mg mannitol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, harde kapsler.
10 harde kapsler og 1 inhalator

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Startdosen må inntas under legetilsyn og overvåking av lungefunksjonen.

Brukes som beskrevet av lege.

Les pakningsvedlegget for instruksjoner for inhalatoren.

Kapslene inneholder pulver for oral inhalering ved hjelp av medfølgende inhalator.

Kapslene skal tas ut rett før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kapslene må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

Oppbevares i den opprinnelige blisterpakningen for å beskyttes mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/12/760/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE – 2-UKERSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bronchitol 40 mg, inhalasjonspulver, harde kapsler
mannitol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 40 mg mannitol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Inhalasjonspulver, harde kapsler.
2-ukerspakning med 280 harde kapsler og 2 inhalatorer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Brukes som beskrevet av lege.

Se pakningsvedlegget for instruksjoner for inhalatoren.

Kapslene inneholder pulver for oral inhalering ved hjelp av medfølgende inhalator.

Fjern kapslene fra blisteren rett før de skal brukes.

Les pakningsvedlegget.

Kun til inhalasjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kapslene må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C
Oppbevar kapslene i blisterpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/12/760/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bronchitol 40 mg, inhalasjonspulver, harde kapsler
mannitol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pharmaxis

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bronchitol 40 mg, inhaleringspulver, harde kapsler Mannitol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bronchitol er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bronchitol
3. Hvordan du bruker Bronchitol
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bronchitol
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Bronchitol er og hva det brukes mot

Hva er Bronchitol

Bronchitol inneholder et legemiddel som heter mannitol, som er et slimløsende middel.

Hva brukes Bronchitol til

Bronchitol er ment for bruk hos voksne fra 18 år og eldre. I tillegg til å bruke Bronchitol vil du vanligvis fortsette å ta andre medisiner som du tar for cystisk fibrose.

Hvordan Bronchitol virker

Bronchitol inhaleres inn i lungene for å lindre cystisk fibrose, en arvelig sykdom som rammer kjertlene i lungene, tarmene og bukspyttkjertelen som utskiller væsker som slim og fordøyelsesvæske.

Bronchitol hjelper ved å øke mengden vann på overflaten av luftveiene og på slimhinnen. Det hjelper lungene dine med lettere å fjerne slim. Det forbedrer tilstanden til lungene dine og pusten din. Som resultat av dette kan du få en "produktiv hoste", som også hjelper deg med å fjerne slim fra lungene.

2. Hva du må vite før du bruker Bronchitol

Bruk ikke Bronchitol

- dersom du er allergisk overfor mannitol
- dersom du reagerer på mannitol. Før du begynner å bruke Bronchitol, vil legen din undersøke om luftveiene dine er for følsomme for mannitol. Hvis det er tilfellet, vil luftveiene dine bli innsnevret og du kan oppleve at det er vanskeligere å puste.

Dersom ett av de tre punktene over angår deg (eller du ikke er sikker), snakk med legen eller apotek før du begynner å bruke dette legemidlet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Bronchitol

- dersom du har astma;
- dersom du noengang har hostet opp blod eller hatt blod i oppspytt;

- dersom du har alvorlig cystisk fibrose, spesielt hvis lungefunksjonen din målt med forsert ekspirasjonsvolum i første sekund av utpust (FEV₁) vanligvis er lavere enn 30 %.

Legemidler til inhalering kan føre til tetthet i brystet og pipende pust. Dette kan skje umiddelbart etter at legemidlet er tatt. Legen vil hjelpe deg å ta den første dosen med Bronchitol og vil sjekke lungefunksjonen før, under og etter dosering. Det er mulig legen ber deg bruke andre legemidler, for eksempel en bronkodilator, før du tar Bronchitol.

Legemidler til inhalering kan også forårsake hoste. Dette kan skje med Bronchitol. Snakk med legen hvis ikke hosten gir seg eller det gjør at du bekymrer deg.

Barn og ungdom

Bronchitol bør ikke brukes av barn og unge under 18 år. Det er fordi det finnes begrenset informasjon om denne gruppen.

Andre legemidler og Bronchitol

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du kan fortsette å bruke legemidlene dine mot cystisk fibrose når du bruker Bronchitol, dette inkluderer inhalerte antibiotika som tobramycin og kolistimetatnatrium. Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du begynner å bruke Bronchitol.

Graviditet og amming

- Dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, snakk med lege før du bruker dette legemidlet. Du bør unngå å bruke dette legemidlet dersom du er gravid.
- Dersom du ammer eller planlegger å amme, snakk med lege før du bruker dette legemidlet. Det er ikke kjent om dette legemidlet utskilles i brystmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Bronchitol skal ikke kunne påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy og maskiner.

3. Hvordan du bruker Bronchitol

Bruk alltid dette legemiddelet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du skal alltid bruke bronkodilatoren din (utvider luftveiene) før du tar Bronchitol.

Den anbefalte dosen er 400 mg (10 kapsler) to ganger om dagen.

Hvor mye skal brukes

Voksne 18 år eller eldre

Startdose

Før du får foreskrevet Bronchitol vil legen hjelpe deg med å ta din første dose Bronchitol og teste lungefunksjonen din på hvert trinn, for å forsikre seg om at du ikke reagerer på mannitol. Den første dosen tas i 4 trinn:

- Trinn 1 – 1 kapsel (40 mg)
- Trinn 2 – 2 kapsler (80 mg)
- Trinn 3 – 3 kapsler (120 mg)
- Trinn 4 – 4 kapsler (160 mg)

Etter endt startdose har du tatt 10 kapsler (400 mg) som er det samme som en vanlig dose.

Behandlingsdose (2-ukerspakning)

- Du må bruke Bronchitol hver dag.
- Den vanlige dosen er 10 kapsler (400 mg) inhalert om morgenen og 10 kapsler inhalert om kvelden.
- Ta kveldsdosen minst 2 til 3 timer før du legger deg.
- For best resultat, inhaler hver kapsel, én etter én, med så lite tidsrom som mulig mellom hver kapsel.

Rekkefølge ved bruk av legemidlet

Bruk Bronchitol som del av din normale daglige behandlingsrutine. Anbefalt rekkefølge er som følger, med mindre annet er avtalt med legen din:

1. Bruk bronkodilatoren din
2. Vent 5 til 15 minutter
3. Bruk Bronchitol før fysioterapi, dersom det er en del av behandlingsrutinen din
4. Dornase alfa (pulmozym) dersom det er en del av behandlingsrutinen din
5. Inhalert antibiotika dersom det er en del av behandlingsrutinen din

Hvordan bruker legemidlet

- Bronchitol pustes inn (inhaleres) som pulver fra kapselen ved hjelp av inhalatoren som er i pakningen. Kapslene er kun til inhalasjon og skal ikke tas på noen annen måte og må ikke svelges.
- Pulveret i kapslene skal kun inhaleres ved hjelp av den medfølgende inhalatoren.
- Bruk en ny inhalator hver uke.
- Hver av de ti kapslene skal puttes inn i inhalatoren én av gangen.
- Inhaler innholdet i kapselen ved hjelp av inhalatoren, med ett eller to innpust.

For instruksjoner om hvordan inhalatoren skal brukes, se siste del av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av Bronchitol

Informér lege eller apotek umiddelbart dersom du tror du har tatt for mye av legemidlet. Du kan:

- få en følelse av å ikke greie og puste;
- få pipende pust;
- hoste mye.

Legen kan gi deg oksygen og medisiner som hjelper deg med å puste.

Dersom du har glemt å ta Bronchitol

- Dersom du har glemt en dose, ta den igjen med det samme du husker på det og fortsett som vanlig. Hvis det derimot snart er tid for neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen.
- Ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Bronchitol

Hvis du slutter å ta Bronchitol, kan symptomene dine forverres. Ikke slutt å ta Bronchitol uten å ha snakket med legen din først, selv om du føler deg bedre. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du skal bruke legemidlet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det..

Slutt å ta Bronchitol og kontakt lege umiddelbart dersom du opplever følgende alvorlige bivirkninger:

- Pustevansker, som kan komme av innsnevring av luftveiene, forverring av astmasymptomer eller pipende pust. Dette er en vanlig bivirkning som kan ramme opptil 1 av 10 personer.
- Hosting av blod eller blod i oppspytt. Dette er en vanlig bivirkning.

Si ifra til legen din umiddelbart dersom du opplever en av de følgende bivirkningene:

- Kraftig hoste. Dette er en vanlig bivirkning.
- Forverring av symptomer. Dette er en vanlig bivirkning.

Andre bivirkninger er:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

- Hoste
- Brystubehag
- Hodepine
- Smerter bak i munnen og i halsen, og ubehag ved svelging
- Oppkast, oppkast etter hosting

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Sviing eller smerte i tungen
- CF-relatert diabetes
- Smerte i bryst og mage
- Endring av stemme
- Kaldsvette
- Oppsvulmede slimhinner i luftveiene
- Dehydrering (uttørring)
- Nedsatt appetitt
- Diaré
- Øresmerter
- Tretthet (fatigue)
- Svimmelhet
- Føle seg uvel (kvalme)
- Følelse av ubehag
- Influensa og feber
- Luft i magen
- Halsbrann
- Brokksmerter
- Hyperventilering
- Kløe, utslett, kviser
- Stivhet og smerte i ledd
- Sykelige tanker
- Munnsår- Luftveisinfeksjon
- Rennende nese
- Bakterier i oppspytt
- Halsirritasjon
- Søvnproblemer
- Soppinfeksjon i munnen
- Urinlekkasje

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bronchitol

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakning og bilster, etter EXP (Utløpsdato). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Når en kapsel er tatt ut av blisteret, skal den brukes straks.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bronchitol:

Virkestoffet er mannitol. Hver kapsel inneholder 40 milligram mannitol. Gjennomsnittlig inhalert dose per kapsel er 32,2 milligram mannitol.

Hvordan Bronchitol ser ut og innholdet i pakningen:

Bronchitol er et pulver til inhalering som fylles i harde kapsler. Bronchitol 40 mg inhalasjonspulver, harde kapsler, inneholder et hvitt eller nesten hvitt pulver fylt i klare, fargeløse, harde kapsler merket med "PXS 40 mg". Pulveret inhaleres inn i lungene ved hjelp av den medfølgende inhalatoren.

En startpakning med Bronchitol inneholder 1 blister med 10 kapsler og 1 inhalator. Startpakningen skal brukes under startdoseevalueringen hos legen din.

En 2-ukerspakning med Bronchitol inneholder 28 blistere med 10 kapsler i hver (280 kapsler totalt) og 2 inhalatorer. 2-ukerspakningen er for videre behandling.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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 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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/AAAA.

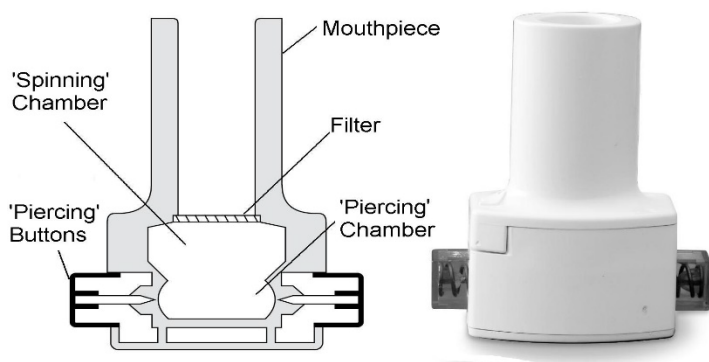
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Hvordan bruke inhalatoren

Diagrammet under viser hvordan inhalatoren ser ut. Bronchitol-kapsler kan kun brukes med inhalatoren som følger med pakningen.

Engelsk	Norsk
Mouthpiece	Munnstykke
'Spinning' Chamber	Dreiekammer
Filter	Filter
'Piercing' Buttons	Perforasjonsknapper
'Piercing' Chamber	Perforasjonskammer



Inhalator

Følgende trinn forklarer hvordan du bruker inhalatoren. For flere råd om hvordan du kan ta vare på inhalatoren, vennligst se siste del av instruksjonene.

1. Ta av hetten
- Bruk begge hender, hold inhalatoren rett opp og ta av hetten.



2. Åpne inhalatoren

- Hold bunnen av inhalatoren fast med én hånd.
- Du skal holde inhalatoren i bunnen for å forsikre deg om at du ikke trykker på gjennomhullingsknappene.
- Deretter åpner du den ved å vri munnstykket i samme retning som pilen på inhalatoren.



3. Sett inn kapselen

- Sørg først for at du er tørr på hendene.
- Deretter tar du ut en kapsel fra blisteren (kapselen tas ut rett før bruk).
- Putt kapselen inn i det kapselformede rommet i bunnen av inhalatoren.



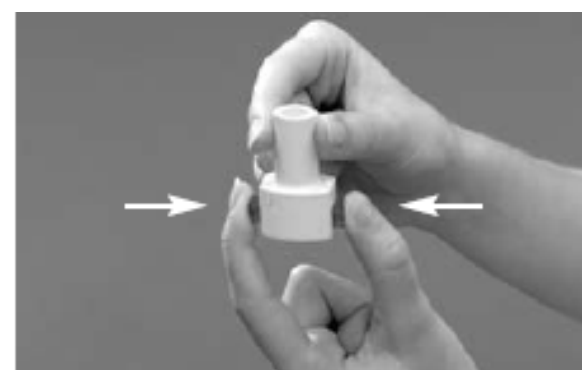
4. Lukk inhalatoren

- Hold inhalatoren rett opp.
- Vri deretter munnstykket inn i lukket posisjon – når den lukkes høres et “klikk”.



5. Lag et hull i kapselen

- Det gjør at pulveret i kapselen frigis når du puster inn. I dette pakningsvedlegget kaller vi det å lage hull for å “gjennomhulle”.
- Hold inhalatoren rett opp og press begge gjennomhullingsknappene på sidene av inhalatoren helt inn, og slipp deretter. Dette skal bare gjøres én gang fordi flere gjennomhullinger av kapselen kan føre til at den sprekker eller går i stykker.



6. Klargjør for inhalering

- Vipp inhalatoren slik at munnstykket er rettet litt nedover.
- Det gjør at kapselen faller framover inn i rotasjonskammeret.
- Hold inhalatoren på skrå på denne måten og pust helt ut (vekk fra inhalatoren).



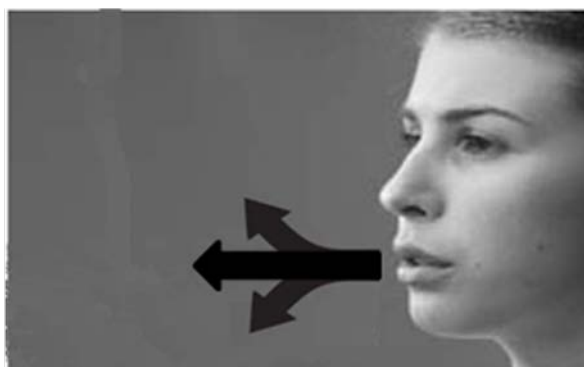
7. Inhalering

- Vipp hodet litt bakover.
- Hold inhalatoren på skrå nedover, putt inhalatoren i munnen og sørg for at leppene dine lukkes tett rundt munnstykket.
- Ta et jevnt og dypt innpust til lungene er fylt – deretter holder du pusten i 5 sekunder. Når du puster inn, skal du høre en skranglelyd når kapselen roterer inne i inhalatoren. Hvis dette ikke skjer, kan kapselen ha satt seg fast.
- Dersom du ikke hører skranglingen, holder du inhalatoren med munnstykket nedover og banker mot bunnen. Ikke prøv å løsne kapselen ved å trykke på gjennomhullingsknappene igjen. Gjenta inhaleringen for å få din dose.



8. Pust ut

- Fjern inhalatoren fra munnen.
- Pust ut, deretter puster du som normalt.



9. Undersøk kapselen

- Se etter om kapselen er tom – kapselen må rotere rundt i inhalatoren for å tømmes. Dersom inhalatoren ikke har blitt tømt, kan du måtte gjenta trinn 6 til 8.



10. Ta ut den brukte kapselen

- Snu inhalatoren opp-ned, bank mot bunnen og kast den brukte kapselen.

11. Gjenta trinn 3 til 10 for hver kapsel

- Utfør disse trinnene for hver av de ti kapslene.
- For å få best resultat av Bronchitol, inhaler hver kapsel, én etter én.

Tilleggsinformasjon om hvordan du tar vare på inhalatoren din

- Hold inhalatoren tørr og sørg alltid for at hendene dine er tørre før du bruker den.
- Du må aldri puste luft eller hoste inn i inhalatoren.
- Du må aldri ta inhalatoren fra hverandre.
- Du må aldri plassere en kapsel direkte i munnstykket på inhalatoren.
- Du må aldri la en brukt kapsel ligge igjen i inhalatorkammeret.
- Skift ut inhalatoren med en ny hver uke.
- Dersom inhalatoren blir ødelagt, bruk ekstrainhalatoren din og ta kontakt med legen din.

Rengjøring av inhalatoren – Normalt administrerer inhalatoren korrekt dose medisin i 7 dager uten at det er nødvendig å rengjøre den. Men dersom det skulle være nødvendig å rengjøre inhalatoren, skal disse trinnene følges:

1. Forsikre deg om at inhalatoren er tom.
2. Vask inhalatoren i varmt vann med munnstykket åpent.
3. Rist på den til det ikke er noen dråper igjen i inhalatoren.
4. La den lufttørke – legg den på siden med munnstykket åpent.
5. Du må la den tørke fullstendig, det kan ta opptil 24 timer. Mens den tørker benytter du den andre inhalatoren.