

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 40 mg mannitol.

Genomsnittlig avgiven dos per kapsel är 32,2 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Klara, färglösa, hårda kapslar märkta med ”PXS 40 mg” som innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Bronchitol är indicerat för behandling av cystisk fibros (CF) hos vuxna från 18 års ålder som tillägg till optimerad standardbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Bedömning av insättningsdos

Innan behandling med Bronchitol påbörjas ska alla patienter testas för bronkiell hyperreaktivitet av inhaled mannitol under administrering av deras insättningsdos (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Patientens insättningsdos av Bronchitol måste sättas in under överinseende och övervakning av en erfaren läkare eller annan sjukvårdspersonal med rätt utbildning och utrustning för att genomföra spirometri, övervaka syremättnad (SpO_2) och hantera akut bronkospasm (se avsnitten 4.4 och 4.8), inklusive lämplig användning av återupplivningsutrustning.

Patienten ska premedicineras med bronkodilaterare 5–15 minuter före insättningsdosen men efter mätning av baslinje- FEV_1 och SpO_2 (syremättnad i blodet). Både FEV_1 -mätningar och SpO_2 -övervakning ska utföras 60 sekunder efter dosinhalering.

Det är viktigt att patienten får öva på korrekt inhalationsteknik vid bedömningen av insättningsdosen.

Bedömningen av insättningsdosen måste göras i följande steg:

- Steg 1: patientens baslinje- FEV_1 och SpO_2 mäts före insättningsdosen.
- Steg 2: patienten inhalerar 40 mg (1x40 mg kapsel) och SpO_2 övervakas.
- Steg 3: patienten inhalerar 80 mg (2x40 mg kapsel) och SpO_2 övervakas.
- Steg 4: patienten inhalerar 120 mg (3x40 mg kapsel), FEV_1 mäts och SpO_2 övervakas.
- Steg 5: patienten inhalerar 160 mg (4x40 mg kapsel), FEV_1 mäts och SpO_2 övervakas.
- Steg 6: patientens FEV_1 mäts 15 minuter efter insättningsdosen.

Patienter med astma kan tillfälligt uppleva en övergående lindrig bronkospasm efter bedömningen av insättningsdosen. Därför ska alla patienter övervakas tills deras FEV_1 har återgått till baslinjenivån.

Dosregim

Dosregimen ska inte förskrivas innan bedömningen av insättningsdosen är klar. Patienten måste slutföra och godkännas för den inledande doseringen bedömningen innan behandling med Bronchitol kan påbörjas.

En bronkodilaterare måste ges 5-15 minuter före varje dos Bronchitol.

Den rekommenderade dosen Bronchitol är 400 mg två gånger om dagen. Detta motsvarar inhalation av innehållet i tio kapslar via inhalatorn två gånger om dagen.

Doserna ska tas morgon och kväll. Kvällsdosen ska tas 2–3 timmar före sänggåendet.

För patienter som får flera respiratoriska behandlingar är den rekommenderade ordningen:

1. Bronkodilaterare
2. Bronchitol
3. Sjukgymnastik/fysisk träning
4. Dornas alfa (i tillämpliga fall)
5. Inhalationsantibiotika (i tillämpliga fall)

Speciella populationer

Äldre patienter (≥65 år)

Data för denna population räcker inte som underlag för att rekommendera dosjustering eller inte.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Bronchitol har inte studerats formellt hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Tillgängliga data från studierna DPM-CF 301 och 302 tyder på att inga dosjusteringar behövs för dessa patientpopulationer.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Bronchitol för barn i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitten 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Säkerhet och effekt för Bronchitol för barn under 6 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Bronchitol är endast avsett för inhalation med användning av den inhalator som medföljer i förpackningen. Läkemedlet får inte administreras via annan administreringsväg eller med någon annan inhalator. Kapslarna får inte sväljas.

Varje kapsel laddas separat i inhalatorn. Kapslarnas innehåll inhaleras via inhalatorn i ett eller två andetag. Efter inhalation ska varje tom kapsel kasseras innan nästa kapsel sätts in i inhalatorn. Det ska gå så kort tid som möjligt mellan kapslarna.

Inhalatorn ska bytas efter en veckas användning. Om inhalatorn behöver rengöras måste du kontrollera att den är tom. Tvätta den sedan i ljummet vatten. Inhalatorn måste torka ordentligt innan den används igen.

Närmare anvisningar om hur inhalatorn används finns i bipacksedeln. Patienterna ska uppmanas att läsa anvisningarna noga.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

Bronkiell hyperreaktivitet mot inhalerad mannitol (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperreaktivitet mot mannitol

Patienten måste övervakas med hänsyn till bronkial hyperraktivitet gentemot inhalerad mannitol under den inledande doseringsbedömningen innan den terapeutiska doseringsregimen med Bronchitol påbörjas. Om patienten inte kan utföra spirometri eller inte kan genomföra den inledande doseringsbedömningen så kan de inte få Bronchitol förskrivet. Hyperreaktiva patienter ska inte förskrivas den terapeutiska doseringsregimen av Bronchitol (se avsnitt 4.3). De vanliga försiktighetsåtgärderna avseende övervakning av bronkial hyperraktivitet gäller (se avsnitt 4.2).

En patient definieras som hyperreaktiv mot inhalerad mannitol och får inte förskrivas den terapeutiska doseringsregimen om de upplever något av följande under den inledande doseringsbedömningen:

- ≥ 10 % minskning från baslinjen av SpO_2 vid något tillfälle under behandlingen.
- Minskningen av FEV_1 från baslinjen är ≥ 20 % vid 240 mg kumulativ dos.
- FEV_1 har minskat 20– <50 % (från baslinjen) i slutet av bedömningen och återgår inte till <20 % inom 15 minuter.
- FEV_1 har minskat ≥ 50 % (från baslinjen) i slutet av bedömningen.

Om en behandlingsutlöst hyperreaktivitet misstänks ska behandlingen med Bronchitol avbrytas.

Alla patienter ska övervakas tills deras FEV_1 har återgått till baslinjenivån.

Bronkospasm

Bronkospasm kan inträffa vid inhalation av läkemedel och har rapporterats för Bronchitol i kliniska studier, även hos patienter som inte visade hyperreaktivitet mot inhalerad mannitol vid insättningsdosen (se avsnitt 4.8). Bronkospasm ska behandlas med en bronkodilaterare eller på medicinskt lämpligt sätt.

Om det finns belägg för behandlingsutlöst bronkospasm ska läkaren noga överväga om nyttan med fortsatt användning av Bronchitol uppväger riskerna för patienten.

Alla patienter ska bedömas formellt efter cirka sex veckors behandling med Bronchitol med avseende på tecken och symtom som tyder på att bronkospasm kan ha utlöst av den aktiva substansen. Den bedömning av insättningsdosen som beskrivs i avsnitt 4.2 ska upprepas vid osäkerhet.

Astma

Ingen formell studie har gjorts av säkerheten/effekten av Bronchitol hos patienter med astma. Patienter med astma måste övervakas noga med avseende på förvärrade tecken och symtom på astma efter insättningsdosen av Bronchitol.

Patienterna ska uppmanas att rapportera förvärrade tecken och symtom på astma under terapeutisk användning till sin läkare. Om det finns belägg för behandlingsutlöst bronkospasm ska läkaren noga överväga om nyttan med fortsatt användning av Bronchitol uppväger riskerna för patienten. Bronkospasm ska behandlas med en bronkodilaterare eller på medicinskt lämpligt sätt.

Hemoptys

Hemoptys har ofta rapporterats med Bronchitol i kliniska studier. Bronchitol har inte studerats hos patienter med en sjukdomshistoria med signifikanta episoder av hemoptys (>60 ml) under de föregående tre månaderna. Därför bör dessa patienter övervakas noga, och Bronchitol ska inte ges vid massiv hemoptys. En massiv/allvarlig hemoptys anses vara

- akut blödning ≥ 240 ml under ett dygn,
- återkommande blödning ≥ 100 ml/dygn under flera dygn.

Återinsättning eller utsättning av Bronchitol efter mindre episoder av hemoptys ska byggas på klinisk bedömning.

Hosta

Hosta har rapporterats ofta vid användning av Bronchitol i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Patienterna ska få träning i att använda korrekt inhalationsteknik under behandlingen och uppmanas att rapportera ihållande hosta med användning av Bronchitol till sin läkare.

Nedsatt lungfunktion

Säkerhet och effekt har ännu inte visats hos patienter med FEV₁ under 30 % av det predicerade värdet (se avsnitt 5.1). Användning av Bronchitol rekommenderas inte för dessa patienter.

Icke-CF-bronkiektasi

Effekt och säkerhet har inte fastställts för patienter med icke-CF-bronkiektasi. Därför rekommenderas inte behandling med Bronchitol.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts.

Bronchitol har dock använts i kliniska studier tillsammans med standardbehandlingar för cystisk fibros såsom mukolytika, antibiotika (inklusive tobramycin och kolistimetatnatrium), bronkodilaterare, pankreasenzymer, vitaminer, inhalationskortikosteroider och systemiska kortikosteroider samt analgetika.

Det finns inga data om samtidig användning av hypertonisk fysiologisk saltlösning med Bronchitol eftersom den uteslöts från fas 3-studierna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data för användning av mannitol hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad avser reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Eftersom effekterna av en möjlig hyperreaktivitetsreaktion hos modern och/eller fostret inte är kända ska försiktighet iaktas vid förskrivning av Bronchitol till gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd ska användning av Bronchitol helst undvikas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om mannitol utsöndras i bröstmjölks hos människa. Utsöndring av mannitol i mjölk har inte studerats hos djur. Det kan inte uteslutas att en risk föreligger för barn som ammas. Ett beslut måste fattas om att avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Bronchitol med hänsyn till amningens nytta för barnet och nyttan av behandlingen med Bronchitol för modern.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet för mannitol. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med mannitol. Studier med oralt administrerad mannitol tyder dock inte på några effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bronchitol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för Bronchitol har utvärderats i kliniska studier med över 1 200 patienter. (se tabell 1).

Bedömning av insättningsdos

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen är hosta (2,9 % av patienterna), (se avsnitt 4.4).

Den mest betydande biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen är bronkospasm (se avsnitt 4.4).

Dosregim

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hosta (se avsnitt 4.4). Hosta observerades hos 8,3 % av patienterna jämfört med hos 4,0 % av patienterna i kontrollarmen. Även hosta som ledde till att behandlingen avbröts var vanlig och observerades hos 4,0 % av patienterna i Bronchitolbehandlingsarmen.

Den viktigaste biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hemoptys. Andelen patienter som upplevde hemoptys som biverkning var 7,3 %, 3,3 % och 3,4 % i Bronchitolarmarna i studierna 301, 302 och 303, jämfört med 3,4 %, 0 % och 5,6 % i kontrollarmarna. Andelen patienter som fick hemoptys inklusive hemoptys under exacerbation var 7,0 % i mannitolarmen och 7,7 % i kontrollarmen (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen för Bronchitol baseras på säkerhetsdata från kliniska fas III-studier (inklusive data från utvärderingen av den inledande studien).

Frekvenser definieras enligt följande:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($\geq 1/100\,000$ till $< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Frekvens för komplikationer och biverkningar av Bronchitol i fas 3-studier (utvärdering av inledande dos och/eller behandlingsfas)

Klassificering av organsystem	Förekomst	Biverkning
Infektioner och infestationer	Ovanlig	Bärare av bakteriell sjukdom, bronkit, bronkopneumoni, lunginfektion oral kandidainfektion, faryngit, stafylokockinfektion, övre luftvägsinfektion
Metabolism och nutrition	Ovanlig	Nedsatt aptit, CF-relaterad diabetes, dehydrering
Psykiska störningar	Ovanlig	Initial insomni, morbida tankar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk
	Ovanlig	Yrsel
Öron- och balansorgan	Ovanlig	Smärta i öronen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig	Hosta, hemoptys, orofaryngeal smärta, väsande andning
	Ovanlig	Produktiv hosta, halsirritation, astma, bronkospasm, sänkt forcerad utandningsvolym, rinorré, dyspné, dysfoni, hyperventilation, kronisk obstruktiv lungsjukdom, kongestion i andningsvägarna, sputummissfärgning, hypoxi
Magtarmkanalen	Vanlig	Posttussiv kräkning, kräkning
	Ovanlig	Illamående, diarré, rapning, gasbildning, gastroesofagal refluxsjukdom, glossodyn, ulkning, stomatit, övre buksmärta, aftös stomatit, odynofagi,
Hud och subkutan vävnad	Ovanlig	Acne, kallsvett, klåda, hudutslag, kliande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ovanlig	Muskuloskeletal bröstsmärta, ledsmärta, ryggsmärta, ledstelhet, muskuloskeletal smärta
Njurar och urinvägar	Ovanlig	Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanlig	Förvärrat tillstånd, obehag i bröstet
	Ovanlig	feber, trötthet, förvärrat tillstånd, influensaliknande sjukdom, bräcksmärta, sjukdomskänsla, bröstsmärta
Undersökningar	Ovanlig	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, bakterier eller positivt testresultat för svamp i sputum

Komplikationer och biverkningar som förekom endast vid utvärderingen av den inledande dosen är uttorkning, minskad forcerad utandningsvolym, hypoxi, diarré, smärta i övre buken, aftös stomatit, odynofagi, bröstsmärtor och ökad alkaliskt fosfatas i blodet.

Beskrivning av valda biverkningar

27 (7,1 %) av de 378 patienter som gjorde mannitoltoleranstestet (MTT) i studie 301 och 18 (5,3 %) av de 341 patienterna i studie 302 samt 25 (5,1 %) av de 486 patienterna i studie 303 fick ett positivt MTT-resultat. I studie 301 var de generellt oftast rapporterade biverkningarna under MTT hosta hos 20 (5,3 %) av deltagarna, väsande andning/bronkospasm hos 7 (1,9 %) och obehagskänsla i bröstet hos 6 (1,6 %). I studie 302 var den vanligaste biverkningen som rapporterades under MTT hosta hos 7 patienter (2,1 %), och i studie 303 var den vanligaste biverkningen som rapporterades under MTT också hosta hos 8 patienter (1,6 %).

Pediatrik population (6 till 17 års ålder)

Biverkningarnas frekvens, typ och svårighetsgrad är desamma för barn som de som observerats hos vuxna.

Insättningsdos (6 till 17 års ålder)

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen hos den pediatrika populationen är hosta (4,8 % av patienterna).

Den viktigaste biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen hos den pediatrika populationen är bronkospasm.

Dosregim (6 till 17 års ålder)

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hosta. Hosta observerades hos 7,8 % av patienterna jämfört med hos 3,8 % av patienterna i kontrollarmen.

Den viktigaste biverkningen i samband med användning av Bronchitol är hemopty.

Tabell 2. Frekvens för komplikationer och biverkningar av Bronchitol i fas 3-studier (utvärdering av inledande dos och/eller behandlingsfas) – pediatrik population (6–17 års ålder)

Klassificering av organsystem	Förekomst	Biverkning
Psykiska störningar	Ovanlig	Initial insomni
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk
	Ovanlig	Yrsel
Öron- och balansorgan	Ovanlig	Smärta i öronen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanlig	Hosta, förvärrat tillstånd, hemopty, orofaryngeal smärta, obehag i bröstet, väsande andning, astma, produktiv hosta
	Ovanlig	Bronkit, bronkopneumoni, dysfoni, hyperventilering, missfärgad sputum, irritation i svalg, faryngit, övre luftvägsinfektion, bronkospasm, dyspné, bröstsmärta
Magtarmkanalen	Vanlig	Kräkning, posttussiv kräkning
	Ovanlig	Illamående, odynofagi, antiperistaltiska rörelser
Hud och subkutan vävnad	Ovanlig	Klåda, kliande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ovanlig	Muskuloskeletal bröstsmärta
Njurar och urinvägar	Ovanlig	Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ovanlig	Feber
Undersökningar	Vanlig	Bakterier identifierade i sputum

Komplikationer och biverkningar som endast förekom vid utvärdering av den inledande dosen är bronkospasm, bröstsmärtor, odynofagi och kräkningsförsök.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosing

Känsliga personer kan uppleva bronkokonstriktion efter överdosing vid inhalation. Vid kraftig hosta och bronkokonstriktion bör en beta₂-agonist ges och vid behov oxygen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot hosta och förkylning, Mukolytika ATC-kod: R05CB16

Verkningsmekanism

Bronchitol är ett hyperosmotiskt läkemedel för inhalation. Den exakta verkningsmekanismen är okänd, men inhalerad mannitol kan förändra de viskoelastiska egenskaperna hos mukos, öka hydreringen av det periciliära vätskeskiktet och bidra till ökad clearance av mukos för retinerat sekret genom mukociliär aktivitet. Produktiv hosta kan bidra till sputumclearance.

Farmakodynamiska effekter

I ITT-populationen i en öppen responsstudie, DPM-CF-202, var den genomsnittliga förändringen (SD) i procent av FEV₁ för dosen 400 mg 8,75 (SD: 12,4) och -1,569 (SD: 9,0) för dosen 40 mg (p <0,0001).

Klinisk effekt och säkerhet

Tre 26 veckor långa, dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade interventionsstudier med parallella armar i fas 3 (DPM-CF-301, DPM-CF-302 och DPM-CF-303) har genomförts vari 324 (DPM-CF-301) och 318 (DPM-CF-302) patienter över 6 års ålder randomiserades i förhållandet 3:2 till inhalerad mannitol 400 mg två gånger om dagen eller till kontroll (inhalerad mannitol 50 mg två gånger om dagen). I den tredje studien (DPM-CF-303) randomiserades 423 vuxna patienter i förhållandet 1:1 till inhalerad mannitol 400 mg två gånger om dagen eller till kontroll. 27 (7,1 %) av de 378 patienter som gjorde mannitoltoleranstestet (MTT) i studie 301, 18 (5,3 %) av de 341 patienterna i studie 302 och 25 av de 486 patienterna i studie 303 fick ett positivt MTT-test definierat antingen som 1) en minskning av FEV₁ >20 % från baslinjen vid mittpunkten (steg 4) eller 2) en minskning från baslinjen >20 % i slutet av testet som inte återgick till <20 % inom 15 minuter eller 3) som hade en minskning av FEV₁ >50 % från baslinjen i slutet av testet (steg 6) eller 4) som hade en minskning av SpO₂ till <89 % under förfarandet. Ytterligare 2,84 % (n=34) av patienterna från de tre studierna hade ofullständiga MTT och randomiserades inte.

Medelvärde för predicerade FEV₁-procent i studien DPM-CF-301 (säkerhetspopulation, N=295) var 62,4 (SD: 16,45) och 61,4 (SD: 16,13) i mannitol- respektive kontrollgruppen. Dessa värden för studien DPM-CF-302 (n=305) är följande: 65,24 (SD: 13,90) och 64,35 (SD: 15,29). I studien DPM-CF-303 (n=423) predicerades ett procentvärde på 63,17 (SD: 15,15) och 62,98 (SD: 13,65) för FEV₁. I studien DPM-CF-301 var 64,4 % av populationen vuxna och i studien DPM-CF-302 var 49,5 % vuxna. I studien DPM-CF-303 var samtliga deltagare vuxna. 55 % av patienterna fick rhDNas i studien DPM-CF-301, i studien DPM-CF-302 fick 75 % rhDNas och i studien DPM-CF-303 var denna siffra 67,6 %. Den andel av patienterna som fick inhalationsantibiotika var 55 % i studien DPM-CF 301, 56 % i studien DPM-CF-302 och 52 % i studien DPM-CF-303. Samtidig administrering av hyperton saltlösning var inte tillåten i dessa prövningar.

Det primära, i förväg angivna effektmåttet, dvs. förändringen från baslinjen av FEV₁ (ml) i den modifierade ITT-populationen (mITT) (n=269 i studie 301, n=297 i studie 302 och n=423 i studie 303) jämfört med kontrollen under 26-veckorsperioden visas i tabell 3 tillsammans med FEV₁ presenterat som absolutvärde och relativ förändring i % av predicerat värde.

Tabell 3: Förändring av FEV₁ från baslinjen under 26 veckor i mITT-populationen och den vuxna populationen.

	Uppskattad effektstorlek					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95 % CI)	p-värde	FEV ₁ (95 % CI)	p-värde	FEV ₁ (95 % CI)	p-värde
	Hela populationen					
	N=269		N=297		N=423	
Absolut ml	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059	54 (8, 100)	0,020
Absolut % predicerat	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativt % predicerat	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	Vuxen population					
	N=171		N=144		N=423	
	Absolut ml		Absolut ml		Absolut ml	
Absolut ml	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
Absolut % predicerat	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativt % predicerat	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

OBS! Det fanns vissa skillnader mellan analysmetoderna i de tre studierna. I DPM-CF-303 utfördes imputation av saknade data med en BOCF-baslinjeobservation, men ingen imputation utfördes i DPM-CF-301 eller DPM-CF-302.

Behandlingseffekten av Bronchitol på FEV₁ var mindre uppenbar i undergruppen patienter som fick samtidig rhDNas. Hos rhDNas-användare i studie 301 var den relativa förändringen i % av predicerat FEV₁ från baslinjen under 26 veckors behandling 2,83 (95 % CI -0,62, 6,27). För icke-användare var den relativa förändringen 4,30 (95 % CI 0,53, 8,07). I studie 302 var den relativa förändringen (95 % CI) för rhDNas-användare och icke-användare 3,21 (-0,61, 7,03) respektive 4,73 (-1,93, 11,40). I studie 303 var den relativa förändringen (95 % CI) för rhDNas-användare och icke-användare 1,30 (-0,91, 3,51) respektive 4,45 (0,52, 8,38).

Studie 303 visade inte en överlägsen behandlingseffekt av Bronchitol på FEV₁ för kvinnliga patienter, i vilka det underliggande cystiska fibrossjukdomsförloppet kan vara sämre än hos män av skäl som inte fullständigt förstås. Hos kvinnliga patienter var den justerade medelförändringen i FEV₁ 27 ml för Bronchitol och 44 ml för kontrollarmen, vilket tyder på potentiellt sämre förbättring på lungfunktionen med Bronchitol jämfört med kontrollen, även om skillnaden inte var statistiskt signifikant (p = 0,480).

Antalet deltagare med minst en protokollsdefinierad pulmonell exacerbation (PDPE, definierat som närvaro av minst fyra symtom och tecken plus användning av intravenösa antibiotika) var 18,1 % i mannitolarmen och 28 % i kontrollarmen i studie 301 (ITT-population). I studie 302 hade 15,2 % av deltagarna i mannitolarmen och 19 % av dem i kontrollarmen en PDPE. I studie 303 hade 13,4 % av deltagarna i mannitolarmen och 13,6 % i kontrollarmen en PDPE.

Den uppskattade effekten av behandlingen (medelförändring och 95 % CI från baslinjen under 26 veckor, mITT-populationen) på FVC var 108,78 ml (95 % CI: 49,21, 168,35) i studie 301, 71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) i studie 302 och 40 ml (95 % CI: -12, 92) i studie 303.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Bronchitol för barn under 18 års ålder har ännu inte fastställts (se avsnitt 4.2).

I studierna DPM-CF-301 och 302 var den relativa förbättringen i % av predicerad FEV₁ jämfört med kontrollen hos barn (6–11 år) 0,44 % (95 % CI -5,90, 6,77, N=43) respektive 6,1 % (95 % CI -1,28, 13,54, N=59) under 26 veckor (p=0,892 respektive 0,104).

Hos ungdomar (12–17 år) var den relativa förbättringen i % av predicerad FEV₁ jämfört med kontrollen 3,31 % (95 % CI -2,29, 8,90, N=55) respektive 0,42 % (95 % CI -5,45, 6,29, N=94) under 26 veckor (p=0,245 respektive 0,888).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

I en studie med 18 friska frivilliga män var den absoluta biotillgängligheten av mannitolpulver för inhalation jämfört med intravenöst administrerad mannitol 0,59 % ± 0,15.

Hastighet och omfattning av absorptionen av mannitol efter inhalationsadministrering var mycket likartad den som observerades efter oral administrering. T_{max} efter inhalationsadministrering var 1,5 ± 0,5 timmar.

I en studie med 9 patienter med cystisk fibros (6 vuxna, 3 ungdomar), med användning av 400 mg inhalerad mannitol som en enkeldos (dag 1) och därefter två gånger om dagen i 7 dagar (dagarna 2–7) var de farmakokinetiska parametrarna likartade för vuxna och ungdomar, förutom en längre genomsnittlig uppenbar halveringstid hos ungdomarna (dag 1 = 7,29 timmar, dag 7 = 6,52 timmar) jämfört med hos vuxna (dag 1 = 6,10 timmar, dag 7 = 5,42 timmar). Sammantaget visade jämförelse av AUC mellan dag 1 och dag 7 en tidsberoende farmakokinetik, vilket tyder på linearitet vid den dosnivån som administrerades i denna studie.

Distribution

Lungdepositionsstudier har visat 24,7 % deposition av inhalerad mannitol, vilket bekräftar distributionen till målorganet. Icke-kliniska toxikologiska studier tyder på att mannitol som inhaleras till lungorna absorberas till blodet med en maximal serumkoncentration efter cirka en timme. Det finns inga belägg för att mannitol ackumuleras i kroppen. Därför undersöktes inte distributionen av inhalerad mannitol i farmakokinetiska studier.

Metabolism

En liten andel av systemiskt absorberad mannitol genomgår levermetabolism till glykogen och koldioxid. Studier på råttor, mus och människa har visat att mannitol inte har några toxiska metaboliter. Den metaboliska reaktionsvägen för inhalerad mannitol har inte undersökts i farmakokinetiska studier.

Eliminering

Den kumulativa mängd mannitol som filtrerades till urinen under uppsamlingsperioden på 24 timmar var likartad för inhalerad (55 %) och oral (54 %) mannitol. När mannitol administrerades intravenöst elimineras det huvudsakligen genom glomerulär filtrering och 87 % av dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar. Den genomsnittliga slutliga halveringstiden hos vuxna var cirka 4–5 timmar från serum och cirka 3,66 timmar från urin.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Bronchitol för barn i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts.

Begränsade data som finns tillgängliga för ungdomar i åldern 12–17 år tyder på att de farmakokinetiska parametrarna för inhalerad mannitol motsvarar dem för den vuxna populationen.

Inga effektdata finns för barn under 12 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos hanrättor observerades efter 13 veckors dosering med inhalerad mannitol förhöjt antal cirkulerande lymfocyter och plasmacytoser i mandibulära lymfknotor vid doser över 9,3 gånger den maximala dosen. Det förhöjda lymfocyttallet låg inom historiska kontrollvärden, ökade inte ytterligare

och hade i princip gått tillbaka i slutet av studiens livsfas och efter att behandlingen hade satts ut. Denna effekt noterades inte hos någon annan art och gav inga kliniska tecken.

Hos hundar observerades ökad frekvens av hosta både under och omedelbart efter dosering vid administrering av låga och höga doser inhalerad mannitol. Inga behandlingsrelaterade biverkningar uppträdde vid mer än 13 gånger den maximala terapeutiska dosen.

Ingen mutagen eller gentoxisk effekt har visat sig när mannitol har analyserats med en standarduppsättning gentoxicitetstester.

Mannitol har visats vara ett ämne som inte irriterar ögonen i ett isolerat bovint ögontest eller vid införande i ögonen på kaniner.

Inga tecken på karcinogenitet observerades när mannitol i kosten ($\leq 5\%$) administrerades till möss och råttor under två år. Inga karcinogenitetsstudier har utförts med inhalerad mannitol.

Inga reproduktionsstudier och utvecklingstoxicitetsstudier på djur har utförts med inhalerad mannitol. Däremot har studier som genomförts med mannitol som administrerats via andra vägar inte visat någon effekt på fosteröverlevnaden hos möss, råttor och hamstrar och på embryo- och fosterutvecklingen hos råttor och kaniner.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med inhalerad mannitol. Däremot visade studier som genomfördes med oralt administrerad mannitol inga teratogena effekter på möss eller råttor vid doser på upp till 1,6 g/kg, eller hos hamstrar vid 1,2 g/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kassera inhalatorn och dess lock 1 vecka efter första användningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalblistret för att skydda dem från fukt. Kapslarna får inte tas ut förrän omedelbart före användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-/polyamid-/PVC-/aluminiumblister i kartonger med 10 eller 280 kapslar för insättningsdos respektive behandling.

Kartongen med insättningsdos innehåller 1 blisterkarta (med 10 kapslar) och en inhalator.

Kartongen för 2 veckors behandling innehåller 28 blisterkartor (med 10 kapslar i varje) och två inhalatorer.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/760/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 13 april 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 11 januari 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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
Nordrein-Westfalen
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan läkemedelsprodukten släpps ut på marknaden i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om innehåll i och format för utbildningsmaterial.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva Bronchitol förses med ett utbildningspaket när läkemedlet släpps ut på marknaden.

Utbildningspaketet ska innehålla

- produktresumé och bipacksedel,
- utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal.

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska vara en broschyr som innehåller information om följande viktiga faktorer:

- Risken för bronkospasm under behandling.
 - Behovet av att göra en bedömning av insättningsdosen av Bronchitol för att identifiera patienter som har bronkiell hyperreaktivitet på inhaled mannitol genom att mäta graden av bronkokonstriktion efter sekventiell administrering av mannitol.
 - Hur en bedömning av insättningsdosen av Bronchitol genomförs på ett säkert sätt och hur länge patienten ska övervakas.
 - Hur resultaten av bedömningen av insättningsdosen av Bronchitol ska tolkas som godkända, underkända eller ofullständiga.
 - Att terapeutiska doser av Bronchitol endast ska förskrivas om patienten har fått godkänt resultat vid bedömningen av insättningsdos.
 - Behovet av att premedicinera med en bronkodilaterare 5–15 minuter före bedömningen av insättningsdosen av Bronchitol och före varje terapeutisk administrering av Bronchitol.
 - Behovet av att kontrollera att patienten vet hur man använder bronkodilateraren på rätt sätt.
 - Behovet av att göra en ny bedömning av patienten efter cirka sex veckor med avseende på tecken och symtom på bronkospasm.
 - Risken för bronkospasm under långtidsbehandling, även om resultatet av bedömningen av insättningsdosen var godkänt, och behovet av att upprepa bedömningen vid tveksamhet.
- Risken för hemoptyx under behandling.
 - Att Bronchitol inte har studerats hos patienter med en sjukdomshistoria med signifikant hemoptyx (>60 ml) under de föregående tre månaderna.
 - Behovet av att övervaka och när behandlingen ska sättas ut.
- Den potentiella risken för följdillstånd av hosta under behandlingen.
 - Behovet av att träna patienten på att minimera hostan under administrering genom användning av rätt inhalationsteknik.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – FÖRPACKNING MED INSÄTTNINGSDOS****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar
mannitol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg mannitol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, hård kapsel.

10 hårda kapslar och 1 inhalator

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Insättningsdosen måste ges under medicinsk övervakning som ska inkludera övervakning av lungfunktionen.

Används enligt läkarens anvisningar.

Se bipacksedeln för bruksanvisning för inhalatorn.

Kapslarna innehåller pulver för oral inhalation med användning av den medföljande inhalatorn.

Ta inte ut kapslarna ur blistret förrän omedelbart före användning.

Läs bipacksedeln före användning

Endast för inhalation.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kapslarna får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalblistern för att skydda mot fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/760/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG – FÖRPACKNING FÖR 2 VECKORS BEHANDLING****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar
mannitol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 40 mg mannitol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Inhalationspulver, hård kapsel.

Förpackning för 2 veckors behandling med 280 hårda kapslar och 2 inhalatorer

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Används enligt läkarens anvisningar.

Se bipacksedeln för bruksanvisning för inhalatorn.

Kapslarna innehåller pulver för oral inhalation med användning av den medföljande inhalatorn.

Ta inte ut kapslarna ur blistret förrän omedelbart före användning.

Läs bipacksedeln före användning

Endast för inhalation.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kapslarna får inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalblistern för att skydda mot fukt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/760/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar
Mannitol

2. NAMN PÅ INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmaxis

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar mannitol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Bronchitol är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Bronchitol
3. Hur du använder Bronchitol
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bronchitol ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Bronchitol är och vad det används för

Vad Bronchitol är

Bronchitol innehåller läkemedlet mannitol, som är mukolytiskt, dvs. slemlösande.

Vad Bronchitol används för

Bronchitol används för vuxna från 18 års ålder. Normalt fortsätter du använda andra läkemedel mot cystisk fibros samtidigt som du använder Bronchitol.

Hur Bronchitol verkar

Bronchitol inhaleras till lungorna för att lindra cystisk fibros, en ärftlig sjukdom som påverkar körtlarna i lungorna, tarmarna och bukspottkörteln så att de utsöndrar vätska som slem och matsmältningsvätskor.

Bronchitol hjälper till att öka mängden vatten på ytan av andningsvägarna och i slemmet. På så sätt blir det lättare för lungorna att göra sig av med slemmet. Dessutom fungerar lungorna och andningen bättre. Det gör att du kan få en ”produktiv hosta”, som också gör att slemmet lättare kommer upp ur lungorna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Bronchitol

Använd inte Bronchitol

- om du är allergisk mot mannitol
- om du är överkänslig mot mannitol. Innan du börjar använda Bronchitol kommer din läkare att pröva om dina andningsvägar är alltför känsliga för mannitol. Om du är alltför känslig för mannitol blir dina luftvägar trängre och det kan bli svårare för dig att andas.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder läkemedlet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Bronchitol.

- om du har astma,
- om du någon gång har hostat upp blod eller haft blod i sputum (upphostat slem),

- om du har svår cystisk fibros, särskilt om din lungfunktion mätt som forcerad utandningsvolym i första sekunden av utandningen (FEV₁) oftast är lägre än 30 %.

Inhalationsläkemedel kan orsaka trångghetskänsla i bröstet och väsande andning. Det kan hända direkt efter att du har tagit läkemedlet. Läkaren hjälper dig ta första dosen av Bronchitol och kontrollerar din lungfunktion före, under och efter dosering. Det kan hända att läkaren säger att du ska använda andra läkemedel, t.ex. bronkodilaterare, innan du använder Bronchitol.

Inhalationsläkemedel kan också orsaka hosta, och det kan hända med Bronchitol. Tala med din läkare om hostan inte går över eller gör dig orolig.

Barn och ungdomar

Bronchitol ska inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder. Det beror på att det finns begränsat med information om läkemedlet för den gruppen.

Andra läkemedel och Bronchitol

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du kan fortsätta använda dina läkemedel mot cystisk fibros när du använder Bronchitol, även inhalationsantibiotika såsom tobramycin och kolistimetatnatrium. Om du är osäker, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Bronchitol.

Graviditet och amning

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Du ska inte använda detta läkemedel om du är gravid.
- Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Det är okänt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Bronchitol påverkar din förmåga att köra och använda maskiner.

3. Hur du använder Bronchitol

Använd alltid läkemedlet exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta alltid din bronkodilaterare innan du använder Bronchitol.

Hur mycket du ska ta

Vuxna från 18 års ålder

Insättningsdos

Innan du får Bronchitol utskrivet hjälper läkaren dig ta första dosen och testar din lungfunktion vid varje steg så att du inte är känslig för mannitol. Den första dosen tas i fyra steg:

- Steg 1 – 1 kapsel (40 mg)
- Steg 2 – 2 kapslar (80 mg)
- Steg 3 – 3 kapslar (120 mg)
- Steg 4 – 4 kapslar (160 mg)

I slutet av insättningsdosen har du tagit 10 kapslar (400 mg), vilket är den vanliga dosen.

Behandlingsdos (förpackning för 2 veckor)

- Du måste använda Bronchitol varje dag.

- Den vanliga dosen är 10 kapslar (400 mg) som inhaleras på morgonen och 10 kapslar som inhaleras på kvällen.
- Ta kvälldosen minst 2–3 timmar innan du går och lägger dig.
- För bästa resultat, inhalera kapsel efter kapsel, så att det går så lite tid som möjligt mellan kapslarna.

Ordningsföljden när du ska ta läkemedlet

Använd Bronchitol som en del av din dagliga behandlingsrutin. Den föreslagna ordningen är den här, om inte din läkare bestämmer något annat:

1. Använd bronkodilateraren (luftvägsvidgande läkemedel).
2. Vänta 5 till 15 minuter.
3. Använd Bronchitol före sjukgymnastik, om det ingår i din behandlingsrutin.
4. Dornas alfa (Pulmozym) om det ingår i din behandlingsrutin.
5. Inhalationsantibiotika, om det ingår i din behandlingsrutin.

Hur du använder läkemedlet

- Bronchitol andas in (inhaleras) som ett pulver från kapseln i den inhalator som följer med i förpackningen. Det är endast avsett för inhalation och får inte administreras på något annat sätt. Kapslarna får inte sväljas.
- Pulvret i kapslarna får bara inhaleras med inhalatorn som följer med i förpackningen.
- Använd en ny inhalator varje vecka.
- Lägg var och en av de tio kapslarna i inhalatorn en i taget.
- Inhalera innehållet i kapseln med inhalatorn, med en eller två inandningar.

En bruksanvisning för inhalatorn finns i slutet av bipacksedeln.

Om du har tagit för stor mängd av Bronchitol

Om du tror att du har använt för mycket läkemedel ska du genast kontakta läkare eller apotekspersonal. Det kan hända att du

- känner att du inte kan andas,
- får väsande andning,
- hostar mycket.

Läkaren kan ge dig syrgas och läkemedel som gör det lättare att andas.

Om du har glömt att ta Bronchitol

- Om du glömmen en dos ska du ta den så fort du kommer på det och sedan fortsätta behandlingen som vanligt. Men om det nästan är dags för nästa dos ska du hoppa över den du glömde.
- Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du slutar att använda Bronchitol

Om du slutar använda Bronchitol kan dina symtom bli värre. Sluta inte ta Bronchitol utan att rådfråga läkaren, även om du känner dig bättre. Läkaren talar om hur länge du ska använda läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta använda Bronchitol och kontakta läkare genast om du får några av följande allvarliga biverkningar:

- Svårt att andas, vilket kan bero på att luftvägarna blir trängre, försämring av astmasymtom eller väsande andning. Detta är vanligt, och kan drabba upp till 1 av 10 personer.
- Hostar upp blod eller har blod i sputum (upphostat slem). Detta är vanligt.

Berätta genast för läkaren om du får någon av följande biverkningar:

- Svår hosta. Detta är vanligt.
- Försämring av symtomen. Detta är vanligt.

Andra biverkningar är bland annat

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10)

- Hosta
- Obehagskänsla i bröstet
- Huvudvärk
- Ont bak i munnen och svalget och obehag när du sväljer
- Kräkning, kräkning efter hosta

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100)

- Brännande eller smärtsam känsla i tungan
- CF-relaterad diabetes
- Smärta i bröst och buk
- Förändrad röst
- Kallsvett
- Kongestion
- Uttorkning
- Nedsatt aptit
- Diarré
- Smärta i öronen
- Trötthet
- Yrsel
- Illamående
- Sjukdomskänsla
- Influensasymtom och feber
- Gaser
- Halsbränna
- Bräcksmärta
- Hyperventilering
- Klåda, hudutslag, acne
- Stelhet och smärta i lederna
- Morbida tankar
- Munsår
- Övre luftvägsinfektioner
- Rinnsnuva
- Infektion av sputum (upphostat slem)
- Irritation i svalg
- Sömnsvårigheter
- Jästinfektion i munnen (torsk)
- Urinläckage

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Bronchitol ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda produkten från fukt.

Kapseln ska användas omedelbart när den har tagits ut från blistret.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är mannitol. Varje kapsel innehåller 40 milligram mannitol. I genomsnitt inhalerar du 32,2 milligram mannitol från varje kapsel.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Bronchitol är ett pulver för inhalation som finns i hårda kapslar. Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårda kapslar, innehåller ett vitt eller nästan vitt pulver som är fyllt i klara, färglösa, hårda kapslar med märkningen ”PXS 40 mg” tryckt på kapslarna. Pulvret inhaleras i lungorna med inhalatorn som följer med i förpackningen.

En förpackning med en insättningsdos Bronchitol innehåller 1 blisterkarta med 10 kapslar och 1 inhalator. Förpackningen med insättningsdos används vid den bedömning av insättningsdosen som du gör tillsammans med läkaren.

En förpackning för 2 veckors behandling med Bronchitol innehåller 28 blisterkartor med 10 kapslar i varje (sammanlagt 280 kapslar) och 2 inhalatorer. Förpackningen för 2 veckor är avsedd för behandling.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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, Nordrhein-Westfalen, Tyskland.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

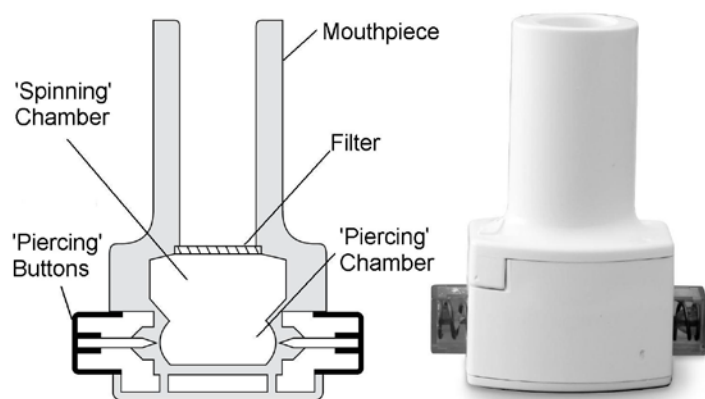
Denna bipacksedel ändrades senast MM/AAAA.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Hur inhalatorn används

Nedan finns ett diagram som visar hur inhalatorn ser ut. Bronchitol-kapslar får endast användas med den inhalator som följer med i förpackningen.



EN	SV
spinning chamber	snurrkammare
mouthpiece	munstycke
piercing buttons	håltagningsknappar
piercing chamber	håltagningskammare
filter	filter

Inhalator

Följande steg beskriver hur du använder inhalatorn. Fler råd om hur du sköter inhalatorn finns i slutet av bruksanvisningen.

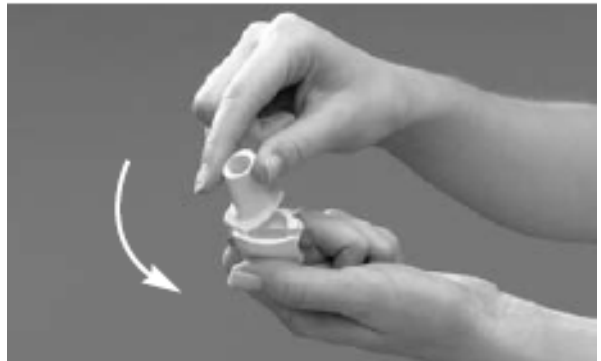
1. Ta av locket

- Använd båda händerna, håll inhalatorn upprätt och ta av locket.



2. Öppna inhalatorn

- Håll ett fast grepp om inhalatorns botten med ena handen.
- Du ska hålla i inhalatorns botten så att du inte trycker på håltagningsknapparna av misstag.
- Öppna inhalatorn genom att vrida munstycket i pilens riktning.



3. Sätt i kapseln

- Kontrollera först att du är torr om händerna.
- Ta sedan ut en kapsel från blistret (ta ut den precis innan du ska använda den).
- Sätt kapseln i det kapselformade hålet i inhalatorns botten.



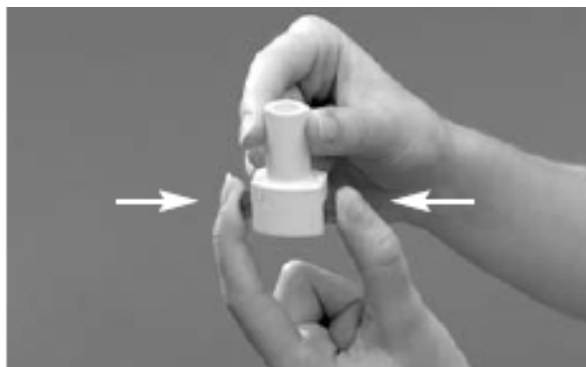
4. Stäng inhalatorn

- Håll inhalatorn upprätt.
- Vrid sedan munstycket till stängt läge – när det stängs hörs ett klickljud.



5. Gör hål i kapseln

- På så sätt frigörs pulvret i kapseln när du andas in. I den här bipacksedeln kallar vi det "håltagning".
- Håll inhalatorn upprätt och tryck på "håltagningsknapparna" på inhalatorns sidor samtidigt. Släpp dem sedan. Gör detta bara en gång. Om man gör hål i kapseln mer än en gång kan den gå sönder.



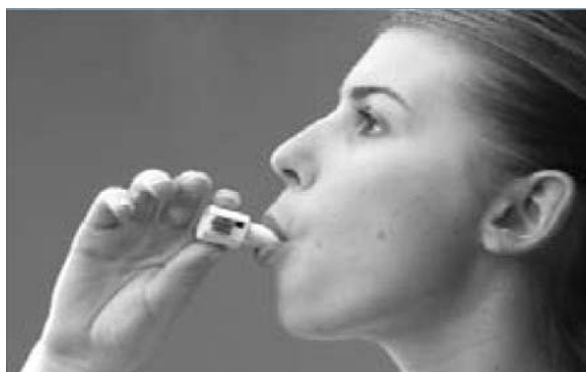
6. Förbered för inhalation

- Luta inhalatorn så att munstycket pekar lite nedåt.
- På så sätt kan kapseln ramla framåt, ner i snurrkammaren.
- Håll inhalatorn lutad på detta sätt och andas ut helt (bortvänd från inhalatorn).



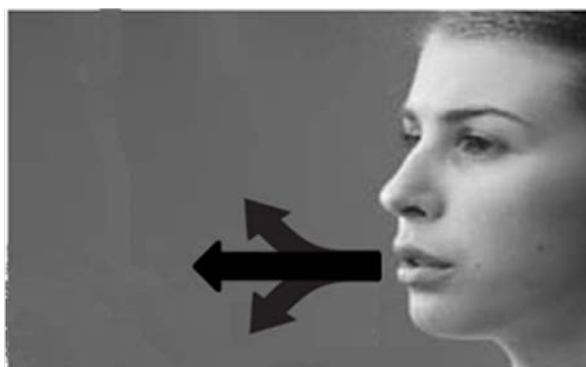
7. Inhalera

- Luta huvudet lite bakåt.
- Håll inhalatorn lutad nedåt, sätt den i munnen och slut läpparna hårt runt munstycket.
- Ta ett lugnt, djupt andetag, fyll lungorna och håll sedan andan i 5 sekunder. När du andas in ska du höra ett skramlande ljud när kapseln snurrar i inhalatorn. Om du inte hör något kan det hända att kapseln har fastnat. Om du inte hör något skramlande ljud, håll inhalatorn med munstycket nedåt och knacka hårt på inhalatorns botten. Försök inte lossa kapseln genom att trycka på håltagningsknapparna igen. Upprepa inhalationen så att du får din dos.



8. Andas ut

- Ta bort inhalatorn från munnen.
- Andas ut och andas sedan normalt igen.



9. Kontrollera kapseln

- Kontrollera att kapseln är tom – den måste snurra i inhalatorn för att tömmas. Om kapseln inte är tom kan du behöva upprepa stegen 6–8.



10. Ta ut den använda kapseln

- Vänd inhalatorn upp och ned, knacka på botten och kasta den tomma kapseln.

11. Upprepa stegen 3–10 för varje kapsel.

- Utför dessa steg för var och en av de tio kapslarna.
- För att få bästa resultat med Bronchitol, inhalera kapslarna direkt efter varandra.

Mer information om hur du sköter din inhalator

- Håll inhalatorn torr och se alltid till att du har torra händer innan du använder den.
- Andas aldrig eller hosta i inhalatorn.
- Ta aldrig isär inhalatorn.
- Placera aldrig en kapsel direkt i inhalatorns munstycke.
- Lämna aldrig en använd kapsel i inhalatorn.
- Använd en ny inhalator varje vecka.
- Om inhalatorn går sönder, använd den andra och tala med läkaren.

Rengöra inhalatorn – Normalt ger inhalatorn rätt dos läkemedel i 7 dagar utan att behöva rengöras. Om inhalatorn ändå behöver rengöras gör du så här:

1. Se till att inhalatorn är tom.
2. Tvätta den i ljummet vatten med munstycket öppet.
3. Skaka inhalatorn tills inga stora vattendroppar finns kvar inuti.
4. Låt den lufttorka. Lägg den på sidan med munstycket öppet.
5. Du måste låta den torka helt. Det kan ta upp till 24 timmar. Använd den andra inhalatorn medan den du har rengjort torkar.