

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bronchitol 40 mg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Mannitol.

Die mittlere abgegebene Dosis pro Kapsel beträgt 32,2 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Klare farblose Hartkapseln, die mit „PXS 40 mg“ gekennzeichnet sind und ein weißes oder gebrochen weißes Pulver enthalten.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Bronchitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Anwendung der Initialdosis von Bronchitol muss unter der Aufsicht und Überwachung eines erfahrenen Arztes oder einer anderen medizinischen Fachkraft mit entsprechender Ausbildung erfolgen. Diese müssen mit der Durchführung der Spirometrie, der Überwachung der Sauerstoffsättigung ( $S_pO_2$ ) und der Behandlung akuter Bronchospasmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) einschließlich der adäquaten Durchführung von Wiederbelebungsmaßnahmen vertraut sein.

#### Dosierung

##### *Initialdosis-Test*

Vor Beginn der Behandlung mit Bronchitol sind alle Patienten bezüglich einer bronchialen Hyperreaktivität auf inhalatives Mannitol mittels des Initialdosis-Tests zu untersuchen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Patient ist 5-15 Minuten vor der Initialdosis, jedoch nach Messung des  $FEV_1$ -Ausgangswertes und der  $S_pO_2$  (Sauerstoffsättigung im Blut) mit einem Bronchodilatator zu prämedizieren. Alle  $FEV_1$ -Messungen und die  $SpO_2$ -Überwachung sind 60 Sekunden nach der Dosisinhalation durchzuführen.

Es ist wichtig die Patienten in der Anwendung der korrekten Inhalationstechnik während des Initialdosis-Tests zu schulen.

Der Initialdosis-Test muss wie folgt durchgeführt werden:

- Schritt 1: Der  $FEV_1$ -Ausgangswert und  $S_pO_2$  des Patienten werden vor der Initialdosis gemessen
- Schritt 2: Der Patient inhaliert 40 mg (1 Kapsel zu 40 mg) und  $S_pO_2$  wird überwacht
- Schritt 3: Der Patient inhaliert 80 mg (2 Kapseln zu 40 mg) und  $S_pO_2$  wird überwacht

Schritt 4: Der Patient inhaliert 120 mg (3 Kapseln zu 40 mg), der FEV<sub>1</sub> wird gemessen und S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> wird überwacht

Schritt 5: Der Patient inhaliert 160 mg (4 Kapseln zu 40 mg), der FEV<sub>1</sub> wird gemessen und S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> wird überwacht

Schritt 6: Der FEV<sub>1</sub> des Patienten wird 15 Minuten nach dem Initialdosis-Test gemessen.

Bei Patienten mit Asthma können nach dem Initialdosis-Test vorübergehend leichte reversible Bronchospasmen auftreten. Daher sollten alle Patienten überwacht werden, bis ihr FEV<sub>1</sub> wieder zu den Ausgangswerten zurückgekehrt ist.

#### *Therapeutisches Dosisregime*

Die Dosierung während der Behandlung sollte nicht verschrieben werden bis der Initialdosis-Test durchgeführt wurde. Der Patient muss den Initialdosis-Test komplett durchführen und erst dann kann die Behandlung mit Bronchitol begonnen werden.

Ein Bronchodilatator muss 5–15 Minuten vor jeder Dosis Bronchitol angewendet werden.

Die empfohlene Dosis von Bronchitol beträgt 400 mg zweimal täglich. Dies erfordert die zweimal tägliche Inhalation des Inhalts von zehn Kapseln mit dem Inhalator.

Die Anwendung sollte morgens und abends erfolgen, wobei die abendliche Dosis 2-3 Stunden vor dem Schlafengehen angewendet wird.

Für Patienten, die mehrere Atemwegstherapien erhalten, ist die empfohlene Reihenfolge:

1. Bronchodilatator
2. Bronchitol
3. Physiotherapie/Übungen
4. Dornase alfa (falls zutreffend)
5. Inhalative Antibiotika (falls zutreffend)

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (≥65 Jahre)*

Es liegen nicht genügend Daten für diese Altersgruppe vor, um eine Empfehlung für oder gegen eine Dosisanpassung auszusprechen.

##### *Nieren- oder Leberfunktionsstörung*

Bronchitol wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht. Die verfügbaren Daten der Studien DPM-CF-301 und -302 deuten darauf hin, dass keine Dosisanpassungen für diese Patientengruppen erforderlich sind.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bronchitol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bronchitol bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Bronchitol ist zur Inhalation bestimmt und wird mittels des in der Packung enthaltenen Inhalators angewendet. Es darf nicht auf eine andere Art oder mit einem anderen Inhalator angewendet werden. Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Jede einzelne Kapsel wird separat in den Inhalator geladen. Der Inhalt der Kapseln wird mit einem oder zwei Atemzügen aus dem Inhalator inhaliert. Nach der Inhalation wird die leere Kapsel aus dem Inhalator entnommen und die nächste eingesetzt, wobei so wenig Zeit wie möglich zwischen den einzelnen Kapseln verstreichen sollte.

Der Inhalator ist nach einwöchiger Verwendung durch einen neuen zu ersetzen. Falls der Inhalator gereinigt werden muss, muss sichergestellt sein, dass das Gerät leer ist, dann sollte es in warmem Wasser gereinigt und vor der erneuten Anwendung gut an der Luft trocknen gelassen werden.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung des Inhalators ist in der Gebrauchsinformation zu finden. Die Patienten sind anzuweisen, die Gebrauchsinformation sorgfältig durchzulesen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Bronchiale Hyperreaktivität gegen inhalatives Mannitol (siehe Abschnitt 4.4).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hyperreaktivität gegen Mannitol

Patienten müssen während des Initialdosis-Tests auf bronchiale Hypersensibilität auf das inhalierte Mannitol überwacht werden, bevor die therapeutische Dosierung der Behandlung mit Bronchitol begonnen wird. Sollte der Patient nicht in der Lage sein eine Spirometrie oder die Einschätzungsdosierung vollständig durchzuführen darf ihm Bronchitol nicht verschrieben werden. Hypersensible Patienten dürfen die therapeutische Dosis von Bronchitol (siehe Abschnitt 4.3) nicht verschrieben bekommen. Es sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf bronchiale Hypersensibilität anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Ein Patient wird als hypersensibel auf das inhalierte Mannitol eingestuft und darf dann die therapeutische Dosis nicht verschrieben bekommen, wenn er während des Initialdosis-Tests folgendes erlebt:

- Abnahme der  $S_pO_2$  um  $\geq 10$  % gegenüber dem Ausgangswert an irgendeinem Punkt des Tests;
- Abnahme des  $FEV_1$  gegenüber dem Ausgangswert um  $\geq 20$  % bei einer kumulativen Dosis von 240 mg;
- Der  $FEV_1$  hat am Ende des Tests um 20- $<50$  % (gegenüber dem Ausgangswert) abgenommen und kehrt nicht innerhalb von 15 Minuten auf  $<20$  % zurück;
- Der  $FEV_1$  hat am Ende des Tests um  $\geq 50$  % (gegenüber dem Ausgangswert) abgenommen.

Wenn der Verdacht auf eine therapieinduzierte hyperreaktive Reaktion besteht, ist Bronchitol abzusetzen.

#### Bronchospasmen

Bei der Inhalation von Arzneimitteln können Bronchospasmen auftreten, die auch in klinischen Studien mit Bronchitol sogar bei Patienten beobachtet wurden, die nicht hyperreaktiv gegen die Initialdosis von inhalativem Mannitol waren (siehe Abschnitt 4.8). Bronchospasmen sollten mit einem Bronchodilatator bzw. medizinisch angemessen behandelt werden.

Bei Anzeichen von therapieinduzierten Bronchospasmen sollte der Arzt den Nutzen der fortgesetzten Anwendung von Bronchitol sorgfältig gegenüber den Risiken für den Patienten abwägen.

Alle Patienten sollten systematisch nach etwa sechswöchiger Behandlung mit Bronchitol auf Anzeichen und Symptome, die auf Wirkstoff-induzierte Bronchospasmen hindeuten, untersucht werden. Bei Unsicherheit sollte die in Abschnitt 4.2 beschriebene Anwendung der Initialdosis wiederholt werden.

### Asthma

Die Sicherheit/Wirksamkeit von Mannitol bei Patienten mit Asthma wurde nicht angemessen untersucht. Patienten mit Asthma müssen nach der Initialdosis von Bronchitol sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Verschlimmerung des Asthmas überwacht werden.

Die Patienten müssen angewiesen werden, ihren Arzt über Anzeichen und Symptome von sich verschlimmerndem Asthma während der therapeutischen Anwendung zu informieren. Bei Anzeichen von therapieinduzierten Bronchospasmen sollte der Arzt den Nutzen der fortgesetzten Anwendung von Bronchitol sorgfältig gegenüber den Risiken für den Patienten abwägen. Bronchospasmen sollten mit einem Bronchodilatator bzw. medizinisch angemessen behandelt werden.

### Hämoptyse

Hämoptyse wurde in klinischen Studien mit Bronchitol häufig beobachtet. Bronchitol wurde bei Patienten mit signifikanten Episoden einer Hämoptyse (> 60 ml) in den vorausgegangenen drei Monaten nicht untersucht. Deshalb sollten diese Patienten sorgfältig überwacht werden, und Bronchitol sollte im Falle einer massiven Hämoptyse abgesetzt werden. Als massive/schwerwiegende Hämoptyse wird Folgendes betrachtet:

- akute Blutung  $\geq 240$  ml in einem Zeitraum von 24 Stunden
- rezidivierende Blutungen  $\geq 100$  ml/Tag über mehrere Tage

Die Wiederaufnahme der Behandlung oder das Absetzen von Bronchitol nach weniger schweren Episoden von Hämoptyse sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Husten

Husten wurde bei der Anwendung von Bronchitol in klinischen Studien sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten in der korrekten Inhalationstechnik bei der Behandlung geschult werden. Sie sollten angewiesen werden, im Falle von anhaltendem Husten bei Anwendung von Bronchitol ihren Arzt zu informieren.

### Eingeschränkte Lungenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bronchitol bei Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> von weniger als 30 % des Sollwertes wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Bronchitol wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

### Nicht CF-bedingte Bronchiektasen

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit nicht CF-bedingten Bronchiektasen wurde nicht nachgewiesen. Deshalb wird die Behandlung mit Bronchitol bei diesen Patienten nicht empfohlen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bronchitol wurde jedoch in klinischen Studien zusammen mit Standardtherapien bei zystischer Fibrose wie z. B. Mukolytika, Antibiotika (einschließlich Tobramycin und Colistimethat-Natrium), Bronchodilatoren, Pankreasenzymen, Vitaminen, inhalativen und systemischen Corticosteroiden sowie Analgetika angewendet.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mannitol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Da die Wirkungen einer möglichen hyperreaktiven Reaktion auf die Mutter und/oder das ungeborene Kind nicht bekannt sind, ist bei der Verordnung von Bronchitol an Schwangere Vorsicht geboten. Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Bronchitol während der Schwangerschaft vermieden werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Mannitol in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Mannitol in die Milch wurde nicht an Tieren untersucht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Bronchitol zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Bronchitol für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Für Mannitol liegen keine klinischen Daten über die Fertilität vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit inhalativem Mannitol durchgeführt. Studien mit oral verabreichtem Mannitol deuten jedoch nicht auf Wirkungen auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bronchitol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### Initialdosis-Test

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol während des Initialdosis-Tests ist Husten (3,6 % der Patienten) (siehe Abschnitt 4.4).

Die wichtigste Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol während des Initialdosis-Tests ist Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4).

#### Therapeutisches Dosisregime

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol ist Husten (siehe Abschnitt 4.4). Diese Nebenwirkung wurde bei 10,2 % der Patienten beobachtet, verglichen mit 5,0 % der Patienten im Kontrollarm. Husten, der zum Absetzen der Behandlung führte, trat ebenfalls häufig auf und wurde bei 4,7 % der Patienten im Bronchitol-Behandlungsarm beobachtet.

Die wichtigste Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol ist Hämoptyse. Der Anteil der Patienten, bei denen Hämoptyse als unerwünschte Reaktion auftrat, betrug 7,3 % und 2,9 % in den Bronchitol-Armen der Studien 301 bzw. 302 vs. 3,4 % und 0 % in den Kontrollarmen. Die Gesamtinzidenz von Hämoptyse einschließlich des Auftretens während einer Exazerbation betrug 15,8 % im Mannitol-Arm und 14,6 % im Kontrollarm (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Häufigkeiten basieren auf den Beobachtungen am Tag des Screenings und in zwei zulassungsentscheidenden klinischen Vergleichsstudien zur Untersuchung der Wirkung von Bronchitol (Sicherheitskollektiv, 361 Patienten unter Bronchitol).

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $\geq 1/100.000$ ,  $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Bronchitol während der Behandlungsphase und am Tag des Screenings

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Träger bakterieller Krankheit Orale Candidiasis Staphylokokkeninfektion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit CF-bedingter Diabetes Dehydratation <sup>1</sup>
Psychiatrische Erkrankungen			Initiale Insomnie Morbide Gedanken
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel <sup>2</sup>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Hämoptyse Zustand verschlimmert <sup>2</sup> Rachen- und Kehlkopfschmerzen Husten <sup>1</sup> Thoraxbeschwerden <sup>2</sup> Giemen Husten mit Auswurf Rachenreizung	Giemen <sup>1</sup> Bakterien im Sputum identifiziert Asthma Rhinorrhoe Bronchospasmus <sup>2</sup> Sputum-Pilztest positiv Dysphonie Dyspnoe Hyperventilation Obstruktive Atemwegserkrankung Atemwegskongestion Verfärbtes Sputum Bronchitis Bronchopneumonie Lungeninfektion Pharyngitis Infektion der oberen Atemwege Hypoxie <sup>1</sup> Husten mit Auswurf <sup>1</sup> Forciertes expiratorisches Volumen vermindert <sup>1</sup> Thoraxschmerzen <sup>1</sup> Rachenreizung <sup>1</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Posttussives Erbrechen Erbrechen	Übelkeit <sup>2</sup> Erbrechen <sup>1</sup> Diarrhoe <sup>1</sup> Aufstoßen Flatulenz Gastroösophageale Refluxkrankheit Glossodynie Breachreiz <sup>2</sup> Stomatitis Oberbauchschmerzen <sup>1</sup>

			Aphthöse Stomatitis <sup>1</sup> Odynophagie <sup>1</sup> Posttussives Erbrechen <sup>1</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Akne Kalter Schweiß Pruritus Hautausschlag Pruritische Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskuloskelettale Brustschmerzen Arthralgie Rückenschmerzen Gelenksteifigkeit Muskuloskelettale Schmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Grippeartige Erkrankung Müdigkeit <sup>2</sup> Hernienschmerzen Krankheitsgefühl Pyrexie
Untersuchungen			Alkalische Phosphatase im Blut erhöht <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nebenwirkung trat am Tag des Screenings auf

<sup>2</sup>Nebenwirkung trat sowohl während der Behandlungsphase als auch am Tag des Screenings auf

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

27 von 389 Patienten (7 %) in der Studie 301 und 14 von 342 Patienten (4,1 %) in der Studie 302 wurden aufgrund eines positiven Mannitol-Toleranztests (MTT) nicht randomisiert. In der Studie 301 waren die am häufigsten berichteten Ereignisse während des MTT Husten bei 18 Patienten (4,8 %), Giemen/Bronchospasmus bei acht Patienten (2,1 %) und Thoraxbeschwerden bei sechs Patienten (1,6 %). In der Studie 302 war Husten (7,9 %) das am häufigsten berichtete klinische Zeichen oder Symptom während des MTT.

#### Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 17 Jahren)

Die Häufigkeit, die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern sind vergleichbar mit den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

#### *Initialdosis (im Alter von 6 bis 17 Jahren)*

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol während des Initialdosis-Tests bei Kindern und Jugendlichen ist Husten (4,8 % der Patienten).

Die wichtigste Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol während des Initialdosis-Tests bei Kindern und Jugendlichen ist Bronchospasmus.

#### *Therapeutisches Dosisregime (im Alter von 6 bis 17 Jahren)*

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol ist Husten. Diese Nebenwirkung wurde bei 7,8 % der Patienten beobachtet, verglichen mit 3,8 % der Patienten im Kontrollarm. Die wichtigste Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol ist Hämoptyse.

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Bronchitol während der Behandlungsphase und am Tag des Screenings bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen			Initiale Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel <sup>2</sup>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten <sup>2</sup> Zustand verschlimmert Hämoptyse Rachen- und Kehlkopfschmerzen Bakterien im Sputum identifiziert Thoraxbeschwerden Giemen Asthma Husten mit Auswurf	Bronchitis Bronchopneumonie Dysphonie Hyperventilation Verfärbtes Sputum Rachenreizung Pharyngitis Infektion der oberen Atemwege Bronchospasmus <sup>1</sup> Dyspnoe Thoraxbeschwerden <sup>1</sup> Thoraxschmerzen <sup>1</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Posttussives Erbrechen	Übelkeit <sup>2</sup> Erbrechen <sup>1</sup> Odynophagie <sup>1</sup> Posttussives Erbrechen <sup>1</sup> Breachreiz <sup>1</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus Pruritischer Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskuloskelettale Brustschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Pyrexie

<sup>1</sup>Nebenwirkung trat am Tag des Screenings auf

<sup>2</sup>Nebenwirkung trat sowohl während der Behandlungsphase als auch am Tag des Screenings auf

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn. Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Bei anfälligen Personen kann es im Falle einer inhalierten Überdosis zur Bronchokonstriktion kommen. Bei übermäßigem Husten und Bronchokonstriktion sollte ein Beta<sub>2</sub>-Agonist und, falls erforderlich, Sauerstoff gegeben werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Husten- und Erkältungspräparate, Mukolytika.  
ATC-Code: R05CB16

#### Wirkmechanismus

Bronchitol ist ein inhalatives hyperosmotisches Arzneimittel. Der genaue Wirkmechanismus ist zwar nicht bekannt, doch möglicherweise verändert inhalatives Mannitol die viskoelastischen Eigenschaften des Schleims, steigert die Hydratation der periziliären Solschicht und trägt über seine mukoziliäre Aktivität zur verstärkten Sputumclearance der retinierten Sekrete bei. Außerdem trägt der produktive Husten zur Sputumclearance bei.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In der ITT-Population einer offenen Dosis-Wirkungsstudie (DPM-CF-202) betrug die mittlere (SD) prozentuale Veränderung des FEV<sub>1</sub> 8,75 (SD: 12,4) für die 400-mg-Dosis und -1,569 (SD: 9,0) für die 40-mg-Dosis (p < 0,0001).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei 26-wöchigen doppelblinden, randomisierten, parallelarmigen, kontrollierten Phase-3-Interventionsstudien (DPM-CF-301 und DPM-CF-302) wurden 324 Patienten (DPM-CF-301) bzw. 318 Patienten (DPM-CF-302) im Alter ab 6 Jahren im Verhältnis von 3:2 für inhalatives Mannitol 400 mg zweimal täglich oder für die Kontrolle (inhalatives Mannitol 50 mg zweimal täglich) randomisiert. 27 (7 %) von 389 Patienten in der Studie 301 und 14 (4,1 %) von 342 Patienten in der Studie 302 wurden aufgrund eines positiven Mannitol-Toleranztests (MTT) nicht randomisiert. Ein positiver MTT war definiert als entweder 1. eine Abnahme des FEV<sub>1</sub> um > 20 % gegenüber dem Ausgangswert in der Mitte des Tests (Schritt 4) oder 2. eine Abnahme gegenüber dem Ausgangswert um > 20 % am Testende, die nicht innerhalb von 15 Minuten auf < 20 % zurückkehrte, oder 3. eine Abnahme des FEV<sub>1</sub> von > 50 % gegenüber dem Ausgangswert am Testende (Schritt 6) oder 4. eine Abnahme des S<sub>p</sub>O<sub>2</sub> auf < 89 % während des Testverfahrens. Weitere 4 % der Patienten (n = 27) aus den beiden Studien hatten einen unvollständigen MTT und wurden nicht randomisiert.

Der mittlere (SD) FEV<sub>1</sub>-Ausgangswert in Prozent des Sollwertes betrug in der Studie DPM-CF-301 (Sicherheitspopulation, n = 295) 62,4 (SD: 16,45) und 61,4 (SD: 16,13) in der Mannitol- bzw. der Kontrollgruppe. Die entsprechenden Zahlen für die Studie DPM-CF-302 (n = 305) sind 65,24 (SD: 13,90) und 64,35 (SD: 15,29). In der Studie DPM-CF-301 waren 64,4 % der Patienten Erwachsene, während dieser Anteil in der Studie DPM-CF-302 bei 49,5 % lag. In der Studie DPM-CF-301 erhielten 55 % der Patienten rhDNase, in der Studie DPM-CF-302 betrug dieser Anteil 75 %. Der Anteil der Patienten, die inhalative Antibiotika erhielten, betrug 55 % in der Studie DPM-CF-301 und 56 % in der Studie DPM-CF-302. Die gleichzeitige Verabreichung von hypertoner Kochsalzlösung war in diesen Studien nicht erlaubt.

In Tabelle 1 ist der primäre vorgegebene Endpunkt, d. h. die Veränderung des FEV<sub>1</sub> (ml) gegenüber dem Ausgangswert in der modifizierten ITT-(mITT-)Population (n = 269 und n=297 in den Studien DPM-CF-301 bzw. DPM-CF-302) verglichen mit den Kontrollen über den 26-wöchigen Studienzeitraum dargestellt. Zusammen mit dem FEV<sub>1</sub> als absolute Veränderung in ml ist auch die relative Veränderung in % des Sollwertes angegeben.

Tabelle 1 – Veränderung des FEV<sub>1</sub> gegenüber dem Ausgangswert über 26 Wochen in der mITT- und der Erwachsenenpopulation

Effektgrößenschätzung	
DPM-CF-301	DPM-CF-302

	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(95%-KI)</b>	<b>p-</b> <b>Wert</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(95%-KI)</b>	<b>p-</b> <b>Wert</b>
<b>Gesamtpopulation</b>				
<b>n = 269</b>			<b>n = 297</b>	
<b>Absolut ml</b>	<b>94,5</b> (46,2, 142,7)	<b>&lt; 0,00</b> <b>1</b>	<b>54,1</b> (-1,97, 110,3)	<b>0,059</b>
<b>Absolut % des Sollwertes</b>	<b>2,4</b> (0,9, 3,9)	<b>0,001</b>	<b>1,9</b> (-0,02, 3,8)	<b>0,052</b>
<b>Relativ % des Sollwertes</b>	<b>3,5</b> (1,0, 6,1)	<b>0,007</b>	<b>3,6</b> (0,3, 6,9)	<b>0,033</b>
<b>Erwachsenenpopulation</b>				
<b>n = 171</b>			<b>n = 144</b>	
<b>Absolut ml</b>	<b>108,5</b> (47,6, 169,4)	<b>&lt; 0,00</b> <b>1</b>	<b>85,9</b> (4,6, 167,3)	<b>0,038</b>
<b>Absolut % des Sollwertes</b>	<b>2,7</b> (0,9, 4,5)	<b>0,004</b>	<b>2,3</b> (-0,4, 5,1)	<b>0,095</b>
<b>Relativ % des Sollwertes</b>	<b>4,3</b> (1,1, 7,5)	<b>0,008</b>	<b>5,0</b> (0,2, 9,8)	<b>0,040</b>

Bei den rhDNase-Anwendern in der Studie 301 betrug die relative Veränderung des FEV<sub>1</sub> in % des Sollwertes gegenüber dem Ausgangswert über die Dauer der 26-wöchigen Behandlung 2,83 (95%-KI: -0,62, 6,27). Bei Nichtanwendern betrug die relative Veränderung 4,30 (95%-KI: 0,53, 8,07). In der Studie 302 betrug die relative Veränderung (95%-KI) bei rhDNase-Anwendern und Nichtanwendern 3,21 (-0,61, 7,03) bzw. 4,73 (-1,93, 11,40).

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer nach Prüfplan definierten pulmonalen Exazerbation (PDPE, definiert als das Vorliegen von mindestens 4 Symptomen und Anzeichen plus die Anwendung intravenöser Antibiotika) betrug in der Studie 301 (ITT-Population) 18,1 % im Mannitol-Arm und 28 % im Kontrollarm. In der Studie 302 hatten 15,2 % der Patienten im Mannitol-Arm und 19 % im Kontrollarm eine PDPE.

Der kalkulierte Behandlungseffekt (mittlere Veränderung und 95%-KI gegenüber dem Ausgangswert über 26 Wochen, mITT-Population) auf die FVC betrug 108,78 ml (95%-KI: 49,21, 168,35) in der Studie 301 und 71,4 ml (95%-KI: 10,57, 132,13) in der Studie 302.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bronchitol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Kindern (6-11 Jahren) verbesserte sich in den Studien DPM-CF-301 und 302 der relative FEV<sub>1</sub> in % des Sollwertes verglichen mit den Kontrollen um 0,44 % (95%-KI: -5,90, 6,77; n = 43) bzw. 6,1 % (95%-KI: -1,28, 13,54; n = 59) über 26 Wochen (p = 0,892 und 0,104).

Bei Jugendlichen (im Alter von 12-17 Jahren) verbesserte sich der relative FEV<sub>1</sub> in % des Sollwertes verglichen mit den Kontrollen um 3,31 % (95%-KI: -2,29, 8,90, n = 55) bzw. 0,42 % (95%-KI: -5,45, 6,29, n = 94) über 26 Wochen (p = 0,245 und 0,888).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

In einer Studie mit 18 gesunden männlichen erwachsenen Probanden betrug die absolute Bioverfügbarkeit von Mannitol Pulver zur Inhalation im Vergleich zu intravenös verabreichtem Mannitol  $0,59 \% \pm 0,15$ .

Die Geschwindigkeit und der Grad der Resorption von Mannitol nach inhalativer Verabreichung war den Werten nach oraler Verabreichung sehr ähnlich. Die  $t_{\max}$  nach inhalativer Verabreichung betrug  $1,5 \pm 0,5$  Stunden.

In einer Studie an 9 Patienten mit zystischer Fibrose (6 Erwachsene, 3 Jugendliche) unter Verwendung von 400 mg inhalativem Mannitol als Einzeldosis (Tag 1) und anschließend zweimal täglich für 7 Tage (Tage 2 - 7) zeigten sich ähnliche pharmakokinetische Parameter für Erwachsene und Jugendliche, abgesehen von einer längeren mittleren scheinbaren terminalen Halbwertszeit für Jugendliche (Tag 1 = 7,29 Stunden, Tag 7 = 6,52 Stunden) verglichen mit Erwachsenen (Tag 1 = 6,10 Stunden, Tag 7 = 5,42 Stunden). Insgesamt zeigte der Vergleich der AUC-Werte zwischen Tag 1 und Tag 7 eine Zeitunabhängigkeit der Pharmakokinetik, was auf eine Linearität bei der in dieser Studie verabreichten Dosis hindeutet.

### Biotransformation

Ein geringer Prozentsatz von systemisch resorbiertem Mannitol unterliegt dem hepatischen Metabolismus zu Glykogen und Kohlendioxid. Studien an Ratten, Mäusen und Menschen haben gezeigt, dass Mannitol keine toxischen Metaboliten aufweist. Die Verstoffwechslung von inhalativem Mannitol wurde nicht in pharmakokinetischen Studien untersucht.

### Verteilung

Studien zur Untersuchung der Lungendeposition belegten eine Deposition von inhalativem Mannitol von 24,7 % und bestätigten die Verteilung im Zielorgan. Nichtklinische toxikologische Studien zeigen, dass in die Lungen inhalatives Mannitol in die Blutbahn resorbiert wird, wobei die maximale Serumkonzentration nach 1 Stunde erreicht wird. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Mannitol im Körper kumuliert, weshalb die Verteilung von inhalativem Mannitol nicht in PK-Studien untersucht wurde.

### Elimination

Die kumulative Menge von Mannitol, die über die 24-Stunden-Sammelzeit in den Urin filtriert wird, war für inhalatives (55 %) und oral verabreichtes Mannitol (54 %) vergleichbar. Bei intravenöser Verabreichung wird Mannitol zum größten Teil unverändert durch glomeruläre Filtration eliminiert, und 87 % der Dosis werden innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden. Die mittlere terminale Halbwertszeit betrug bei Erwachsenen etwa 4 bis 5 Stunden im Serum und etwa 3,66 Stunden im Urin.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bronchitol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Die vorliegenden begrenzten Daten für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren deuten darauf hin, dass die pharmakokinetischen Parameter von inhalativem Mannitol denen bei der Erwachsenenpopulation ähneln.

Es liegen keine Daten für Kinder unter 12 Jahren vor.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei männlichen Ratten wurden nach 13-wöchiger inhalativer Gabe von Mannitol bei Dosen über dem 9,3-fachen der Höchstdosis erhöhte Zahlen von zirkulierenden Lymphozyten und eine Plasmazytose in den mandibulären Lymphknoten beobachtet. Die erhöhte Lymphozytenzahl lag innerhalb von

historischen Kontrollwerten, schritt nicht weiter fort und klang bis zum Ende der Studie und nach Absetzen der Behandlung im Wesentlichen ab. Diese Wirkung wurde bei keiner anderen Spezies beobachtet und verursachte keine klinischen Zeichen.

Bei Hunden wurde sowohl während als auch unmittelbar nach der inhalativen Gabe von niedrig und hoch dosiertem Mannitol ein vermehrtes Auftreten von Husten beobachtet. Bei mehr als dem 13-fachen der maximalen therapeutischen Dosis traten keine behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen auf.

Die Prüfung von Mannitol in einer Standardbatterie von Genotoxizitätstests ergab keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen.

In einem Test an isolierten Rinderaugen oder bei Einbringung in Kaninchenaugen wurde gezeigt, dass Mannitol kein Reizstoff ist.

Bei Verabreichung von Mannitol ( $\leq 5\%$ ) im Futter an Mäuse und Ratten für 2 Jahre wurden keine Anzeichen für eine Karzinogenität beobachtet. Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit inhalativem Mannitol durchgeführt.

Es wurden keine Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien mit inhalativem Mannitol durchgeführt. Studien, in denen Mannitol auf andere Arten verabreicht wurde, ergaben jedoch keine Hinweise auf eine Wirkung auf das Überleben der Föten bei Mäusen, Ratten und Hamstern sowie auf die Embryonal- und Fetalentwicklung bei Ratten und Kaninchen.

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit inhalativem Mannitol durchgeführt. Studien mit oral verabreichtem Mannitol ergaben jedoch keine Hinweise auf teratogene Wirkungen bei Mäusen oder Ratten in Dosen von bis zu 1,6 g/kg oder bei Hamstern in einer Dosis von 1,2 g/kg.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Keine.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Den Inhalator mit Kappe eine Woche nach der ersten Anwendung entsorgen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

Die Bronchitol-Kapseln sind in der originalen Blisterpackung zu lagern, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Kapseln sind stets erst unmittelbar vor Gebrauch zu entnehmen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Polyamid/PVC/Aluminium-Blister. Faltschachteln enthalten 10 oder 280 Kapseln für die Initialdosis bzw. die regelmäßige Behandlung.

Die Packung für den Initialdosis-Test enthält 1 Blister (zu 10 Kapseln) und einen Inhalator.

Die 2-Wochen-Packung enthält 28 Blister (zu 10 Kapseln) und zwei Inhalatoren.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited  
25 Moorgate,  
London,  
EC2R 6AY,  
Vereinigtes Königreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/760/001-002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. April 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11 Januar 2017

### **10. STAND DER INFORMATION**

11.01.2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.