

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. LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

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 (SpO₂) och hantera akut bronkospasm (se avsnitten 4.4 och 4.8), inklusive lämplig användning av återupplivningsutrustning.

Dosering

Bedömning av insättningsdos

Innan behandling med Bronchitol påbörjas ska alla patienter bedömas med avseende på bronkiell hyperreaktivitet på inhalerad mannitol under administrering av deras insättningsdos (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Patienten ska premedicineras med bronkodilaterare 5–15 minuter före insättningsdosen men efter mätning av baslinje-FEV₁ och SpO₂ (syremättnad i blodet). Både FEV₁-mätningar och SpO₂-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-FEV₁ och SpO₂ mäts före insättningsdosen.
- Steg 2: patienten inhalar 40 mg (1x40 mg kapsel) och SpO₂ övervakas.
- Steg 3: patienten inhalar 80 mg (2x40 mg kapsel) och SpO₂ övervakas.
- Steg 4: patienten inhalar 120 mg (3x40 mg kapsel), FEV₁ mäts och SpO₂ övervakas.
- Steg 5: patienten inhalar 160 mg (4x40 mg kapsel), FEV₁ mäts och SpO₂ övervakas.
- Steg 6: patientens FEV₁ 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 FEV₁ 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 speciellt 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.

Pediatrik 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 SpO₂ vid något tillfälle under behandlingen.
- Minskningen av FEV₁ från baslinjen är ≥ 20 % vid 240 mg kumulativ dos.
- FEV₁ har minskat 20–<50 % (från baslinjen) i slutet av bedömningen och återgår inte till <20 % inom 15 minuter.
- FEV₁ har minskat ≥ 50 % (från baslinjen) i slutet av bedömningen.

Om en behandlingsutlöst hyperreaktivitet misstänks ska behandlingen med Bronchitol avbrytas.

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 belegg 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 utlösts av **den aktiva substansen**. Den bedömning av insättningsdosen som beskrivs i avsnitt 4.2 ska upprepas vid osäkerhet.

Astma

Ingen regelrätt studie har gjorts av säkerheten/effekten av mannitol 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 belegg 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 bygga på klinisk bedömning.

Hosta

Hosta har rapporterats mycket 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, pankreasenzym, vitaminer, inhalationskortikosteroider och systemiska kortikosteroider samt analgetika.

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 hyperreaktivetsreaktion 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 bröstmjolk hos människa. Utsöndring av mannitol i mjolk 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

Bedömning av insättningsdos

Den vanligaste observerade biverkningen i samband med användning av Bronchitol under bedömningen av insättningsdosen är hosta (3,6 % 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 10,2 % av patienterna jämfört med hos 5,0 % av patienterna i kontrollarmen. Även hosta som ledde till att behandlingen avbröts var vanlig och observerades hos 4,7 % 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 % och 2,9 % i Bronchitolarmarna i studierna 301 och 302, jämfört med 3,4 % och 0 % i kontrollarmarna. Den totala hemoptysincidensen inklusive under exacerbation var 15,8 % i manitolarmen och 14,6 % i kontrollarmen (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

De frekvenser som anges i tabellerna 1 och 2 bygger på observation på screeningsdagen och under två pivotala jämförande kliniska studier av effekten av Bronchitol (säkerhetspopulation, 361 patienter på Bronchitol).

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 av biverkningar med Bronchitol under behandlingsfasen och på screeningsdagen

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer			Bärare av bakteriell sjukdom Oral kandidainfektion Stafylokockinfektion
Metabolism och nutrition			Nedsatt aptit CF-relaterad diabetes Dehydrering ¹
Psykiska störningar			Initial insomni Morbida tankar
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel ²
Öron- och balansorgan			Smärta i öronen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Hemoptys Försämring av tillståndet ² Faryngolaryngeal smärta Hosta ¹ Obehag i bröstet ² Väsande andning Produktiv hosta Halsirritation	Väsande andning ¹ Bakterier identifierade i sputum Astma Rinorré Bronkospasm ² Positivt sputumtest för svamp Dysfoni Dyspné Hyperventilering Kronisk obstruktiv lungsjukdom

			Kongestion i andningsvägarna Sputummissfärgning Bronkit Bronkopneumoni Lunginfektion Faryngit Övre luftvägsinfektion Hypoxi ¹ Produktiv hosta ¹ Sänkt forcerad utandningsvolym ¹ Bröstsmärta ¹ Halsirritation ¹
Magtarmkanalen		Posttussiv kräkning Kräkning	Illamående ² Kräkning ¹ Diarré ¹ Rapning Gasbildning Gastroesofagal refluxsjukdom Glossodyn Ulkning ² Stomatit Övre buksmärta ¹ Aftös stomatit ¹ Odynofagi ¹ Posttussiv kräkning ¹
Hud och subkutan vävnad			Acne Kallsvett Klåda Hudutslag Kliande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskuloskeletala bröstsmärta Ledsmärta Ryggsmärta Ledstelhet Muskuloskeletala smärta
Njurar och urinvägar			Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Influensaliknande sjukdomskänsla Trötthet ² Bråcksmärta Sjukdomskänsla Feber
Undersökningar			Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet ¹

¹Biverkning som uppträdde på screeningsdagen

²Biverkning som uppträdde både under behandlingsfasen och på screeningsdagen

Beskrivning av valda biverkningar

27 (7 %) av de 389 patienter som rekryterades till studie 301 och 14 (4,1 %) av de 342 som rekryterades till studie 302 randomiserades inte på grund av ett positivt mannitoltoleranstest (MTT). I studie 301 var de generellt oftast rapporterade biverkningarna under MTT hosta hos 18 (4,8 %) av

deltagarna, väsande andning/bronkospasm hos 8 (2,1 %) och obehagskänsla i bröstet hos 6 (1,6 %). I studie 302 var det vanligaste kliniska tecknet eller symtomet under MTT hosta (7,9 %).

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 hemoptys.

Tabell 2: Frekvens av biverkningar med Bronchitol under behandlingsfasen och på screeningsdagen i den pediatrika populationen (6 till 17 års ålder)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Psykiska störningar			Initial insomni
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel ²
Öron- och balansorgan			Smärta i öronen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta ² Försämring av tillståndet Hemoptys Faryngolaryngeal smärta Bakterier identifierade i sputum Obehagskänsla i bröstet Väsande andning Asthma Produktiv hosta	Bronkit Bronkopneumoni Dysfoni Hyperventilering Sputummissfärgning Halsirritation Faryngit Övre luftvägsinfektion Bronkospasm ¹ Dyspné Obehag i bröstet ¹ Bröstsmärta ¹
Magtarmkanalen		Kräkning Posttussiv kräkning	Illamående ² Kräkning ¹ Odynofagi ¹ Posttussiv kräkning ¹ Ulknig ¹
Hud och subkutan vävnad			Klåda Kliande utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskuloskeletal bröstsmärta
Njurar och urinvägar			Urininkontinens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Feber

¹Biverkning som uppträdde på screeningsdagen

²Biverkning som uppträdde både under behandlingsfasen och på screeningsdagen

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Känsliga personer kan uppleva bronkokonstriktion efter överdosering 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

Två 26 veckor långa, dubbelblinda, randomiserade, kontrollerade interventionsstudier med parallella armar i fas 3 (DPM-CF-301 och DPM-CF-302) 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). 27 (7 %) av de 389 patienter som rekryterades till studie 301 och 14 (4,1 %) av de 342 som rekryterades till studie 302 randomiserades inte på grund av ett positivt mannitoltoleranstest (MTT) 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 4 % (n=27) av patienterna från de båda 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-301 var 64,4 % av populationen vuxna och i studien DPM-CF-302 var 49,5 % vuxna. 55 % av patienterna fick rhDNas i studien DPM-CF-301 och i studien DPM-CF-302 fick 75 % rhDNas. Den andel av patienterna som fick inhalationsantibiotika var 55 % i studien DPM-CF 301 och 56 % i studien DPM-CF-302. Samtidig administrering av hypertont 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 och n=297 i studie 302) jämfört med kontrollen under 26-veckorsperioden visas i tabell 1 tillsammans med FEV₁ presenterat som absolutvärde och relativ förändring i % av predicerat värde.

Tabell 1 – Förändring av FEV₁ från baslinjen under 26 veckor i mITT-populationen och den vuxna populationen.

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

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).

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.

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 och 71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) i studie 302.

Pediatrik 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 predicerat 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 ögonstest 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 originalbliset 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 destruktio

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

23.01.2019

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