

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

Dosierung

Initialdosis-Test

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

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.

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_1 wird gemessen und S_pO_2 wird überwacht

Schritt 5: Der Patient inhaliert 160 mg (4 Kapseln zu 40 mg), der FEV₁ wird gemessen und S_pO₂ wird überwacht

Schritt 6: Der FEV₁ 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 FEV₁ 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 offiziell 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 ≥ 10 % gegenüber dem Ausgangswert an irgendeinem Punkt des Tests;
- Abnahme des FEV_1 gegenüber dem Ausgangswert um ≥ 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 ≥ 50 % (gegenüber dem Ausgangswert) abgenommen.

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

Alle Patienten sollten überwacht werden, bis ihr FEV_1 auf das Grundniveau zurückgekehrt ist.

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 Bronchitol bei Patienten mit Asthma wurde nicht offiziell 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 ≥ 240 ml in einem Zeitraum von 24 Stunden
- rezidivierende Blutungen ≥ 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 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 FEV₁ 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.

Es liegen keine Daten über die gleichzeitige Einnahme von hypertotonischer Kochsalzlösung zusammen mit Bronchitol vor, da es von den Studien der Phase 3 ausgeschlossen war.

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

Das Sicherheitsprofil von Bronchitol wurde in klinischen Studien mit mehr als 1200 Patienten untersucht. Zusätzlich zu den unten ausgeführten klinischen Studienerfahrungen wurden Nebenwirkungen spontan berichtet (siehe Tabelle 1).

Initialdosis-Test

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung bei der Anwendung von Bronchitol während des Initialdosis-Tests ist Husten (2,9 % 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 8,3 % der Patienten beobachtet, verglichen mit 4,0 % der Patienten im Kontrollarm. Husten, der zum Absetzen der Behandlung führte, trat ebenfalls häufig auf und wurde bei 4,0 % 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 %, 3,3 % und 3,4 % in den Bronchitol-Armen der Studien 301, 302 und 303 vs. 3,4 %, 0 % und 5,6 % in den Kontrollarmen. Der Anteil der Patienten, bei denen Hämoptysenebenwirkungen, einschließlich Hämoptyse während der Exazerbation auftraten, betrug 7,0 % im Mannitol-Gruppe und 7,7 % in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Bronchitol basiert auf Sicherheitsdaten aus klinischen Phase-III-Studien (u. a. Daten zur Beurteilung der Einleitungs-dosis).

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 unerwünschten Ereignissen mit Bronchitol in Phase-3-Studien
(Beurteilung der Einleitungsdosis und/oder Behandlungsphase)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Träger bakterieller Erkrankungen, Bronchitis, Bronchopneumonia, Lungenentzündung, Krankheit Orale Candidiasis, Rachenentzündung, Staphylokokken-infektion, Infektion der oberen Atemwege
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Verminderter Appetit, CF-bedingter Diabetes, Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Initiale Insomnie, Morbide Gedanken
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Hämoptyse, Mundrachenschmerzen, Giemen
	Gelegentlich	Produktiver Husten, Rachenreizung, Asthma, Bronchospasmus, erzwungener Atemvolumen verringert, Nasenfluss, Dyspnoea, Dysphonie, Hyperventilation, obstruktive Atemwegserkrankung, Atemwegkongestion, verfärbtes Sputum, Sauerstoffmangel,
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Posttussives Erbrechen, Erbrechen
	Gelegentlich	Übelkeit, Diarrhoe, Aufstoßen, Flatulenz, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Glossodynie, Brechreiz, Stomatitis, Oberbauchschmerzen, aphthöse Stomatitis, Odynophagie,
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Akne, kalter Schweiß, Pruritus, Hautausschlag, Pruritischer Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskuloskelettale Brustschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Gelenksteifigkeit, muskuloskelettale Schmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Zustand verschlimmert, Brustbeschwerden
	Gelegentlich	Pyrexie, Müdigkeit, grippeähnliche Krankheit, Hernienscherzen, Krankheitsgefühl, Brustschmerzen
Untersuchungen	Gelegentlich	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bakterien oder pilze im Sputum testet positiv

Unerwünschte Ereignisse, die nur mit Beurteilung der Einleitungsdosis (MTT) aufgetreten sind: Dehydratation, verringertes forciertes Ausatemungsvolumen, Hypoxie, Diarrhö, obere Abdominalschmerzen, Stomatitis aphthosa, Odynophagie, Brustschmerzen und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Siebenundzwanzig (7,1%) von 378 Patienten, die den Mannitol-Toleranztest (MTT) in Studie 301 durchführten, 418 (5,3%) von 341 Patienten in Studie 302 und 25 (5,1%) von 486 Patienten in Studie 303 hatten ein positives MTT. In Studie 301 waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der MTT Husten bei 20 (5,3%) Probanden, Keuchen / Bronchospasmus bei (1,9%) Probanden und Brustbeschwerden bei sechs (1,6%) Probanden. In Studie 302 war die häufigste Nebenwirkung, die während der MTT berichtet wurde, Husten bei sieben Patienten (2,1%), und in

Studie 303 war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung der MTT auch Husten bei acht Patienten (1,6%).

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 unerwünschten Ereignissen mit Bronchitol in Phase-3-Studien (Beurteilung der Einleitungsdosis und/oder Behandlungsphase) – pädiatrische Patienten (im Alter von 6 bis 17 Jahren)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Initiale Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Zustand verschlimmert, Hämoptyse, Mundrachenschmerzen, Thoraxbeschwerden, Giemen, Asthma, Husten mit Auswurf
	Gelegentlich	Bronchitis, Bronchopneumonie, Dysphonie, Hyperventilation, verfärbtes Sputum, Rachenreizung, Pharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Bronchospasmus, Dyspnoe, Thoraxschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Erbrechen, Posttussives Erbrechen
	Gelegentlich	Übelkeit, Odynophagie, Brechreiz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Pruritus, pruritischer Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskuloskelettale, Brustschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harninkontinenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Pyrexie
Untersuchungen	Häufig	Bakterien im Sputum identifiziert

Unerwünschte Ereignisse, die nur mit Beurteilung der Einleitungsdosis (MTT) aufgetreten sind: Bronchospasmus, Brustschmerzen, Odynophagie und Würgereiz.

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei anfälligen Personen kann es im Falle einer inhalierten Überdosis zur Bronchokonstriktion kommen. Bei übermäßigem Husten und Bronchokonstriktion sollte ein Beta₂-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 FEV₁ 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 drei 26-wöchigen doppelblinden, randomisierten, Parallelgruppen-, kontrollierten Phase-3-Interventions-Studien (DPM-CF-301, DPM-CF-302 und DPM-CF-303) 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. In der dritten Studie (DPM-CF-303) wurden 423 erwachsene Patienten im Verhältnis 1:1 zu inhaliertem Mannit 400 mg zweimal täglich oder zur Kontrolle randomisiert. Bei 27 (7,1 %) von 378 Patienten in der Studie 301, 18 (5,3 %) von 341 Patienten in der Studie 302 und 25 (5,1 %) von 486 Patienten in der Studie 303 die den Mannitol-Toleranztests (MTT) unternahmen, wurde ein positiver MTT definiert als entweder 1. eine Abnahme des FEV₁ 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 FEV₁ von > 50 % gegenüber dem Ausgangswert am Testende (Schritt 6) oder 4. eine Abnahme des S_pO₂ auf < 89 % während des Testverfahrens. Weitere 2.84 % der Patienten (n = 34) aus den drei Studien hatten einen unvollständigen MTT und wurden nicht randomisiert.

Der mittlere (SD) FEV₁-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-303 (N = 423) war die vorhergesagte Basis-FEV₁-Prozentzahl 63,17 (SD: 15,15) und 62,98 (SD: 13,65). 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-303 waren nur erwachsene Patienten. In der Studie DPM-CF-301 erhielten 55 % der Patienten rhDNase, in der Studie DPM-CF-302 betrug dieser Anteil 75 % und für DPM-CF-303 betrug er 67,6 %. Der Anteil der Patienten, die inhalative Antibiotika erhielten, betrug 55 % in der Studie DPM-CF-301, 56 % in der Studie DPM-CF-302 und 52 % in der Studie DPM-CF-303. Die gleichzeitige Verabreichung von hypertonen Kochsalzlösungen war in diesen Studien nicht erlaubt.

In Tabelle 1 ist der primäre vorgegebene Endpunkt, d. h. die Veränderung des FEV₁ (ml) gegenüber dem Ausgangswert in der modifizierten ITT-(mITT-)Population (n = 269, n=297 und 423 in den Studien DPM-CF-301, DPM-CF-302 und DPM-CF-303) verglichen mit den Kontrollen über den 26-wöchigen Studienzeitraum dargestellt in Tabelle 3. Zusammen mit dem FEV₁ als absolute Veränderung in ml ist auch die relative Veränderung in % des Sollwertes angegeben.

Tabelle 3: Veränderung des FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert über 26 Wochen in der mITT- und der Erwachsenenpopulation

	Effektgrößenschätzung					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95 % CI)	p-Wert	FEV ₁ (95 % KI)	p-Wert	FEV ₁ (95 % KI)	p-Wert
	Gesamtpopulation					
	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 % des Sollwertes	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativ % des Sollwertes	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	Erwachsenenpopulation					
	n = 171		n = 144		n = 423	
Absolut ml	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
Absolut % des Sollwertes	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Relativ % des Sollwertes	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

Hinweis: Es gab einige Unterschiede in den Analysemethoden quer über die 3 Studien. In DPM-CF-303 wurde die Imputation fehlender Daten unter Verwendung eines Baseline-Observation-Forwarded-(BOCF)-Ansatzes durchgeführt, während bei DPM-CF-301 oder DPM-CF-302 keine Imputation durchgeführt wurde.

Der Behandlungseffekt von Bronchitol auf das FEV₁ war in der Patientenuntergruppe, die begleitend rhDNase erhielt, weniger offensichtlich. Bei den rhDNase-Anwendern in der Studie 301 betrug die relative Veränderung des FEV₁ 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). In Studie 303 betrug die relative Veränderung (95% CI) für rhDNase-Benutzer und Nicht-Benutzer 1,30 (-0,91, 3,51) bzw. 4,45 (0,52, 8,38).

Studie 303 zeigte bei weiblichen Patienten, deren Verlauf der zugrundeliegenden zystischen Fibrose aus Gründen, die nicht vollkommen verstanden werden, schlechter sein kann als bei Männern, keinen überlegenen Behandlungseffekt von Bronchitol auf FEV₁. Bei weiblichen Patienten betrug die bereinigte mittlere Änderung der FEV-Werte₁ 27 ml für Bronchitol und 44 ml für die Kontrollgruppe. Dies lässt auf einen potentiell geringeren Nutzen für die Lungenfunktion mit Bronchitol im Vergleich zur Kontrollgruppe schließen, auch wenn die Differenz nicht statistisch signifikant war (p=0,480).

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 % in der Mannitol-Gruppe und 28 % in der Kontrollgruppe. In der Studie 302 hatten 15,2 % der Patienten in der Mannitol-Gruppe und 19 % in der Kontrollgruppe eine PDPE. In Studie 303 hatten 13,4 % der Probanden in der Mannitol-Gruppe und 13,6 % in der Kontrollgruppe ein 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, 71,4 ml (95 %-KI: 10,57, 132,13) in der Studie 302 und 40 ml (95 % CI: -12, 92) in der Studie 303

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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 % ± 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 ± 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 (Tag 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 Verstoffwechselung 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 Standardatterie 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 Europe Limited
108 Q House,
Furze Road,
Sandyford,
Dublin 18, D18AY29
Irland

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die Auflagen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt vor der Markteinführung des Arzneimittels in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Informationsmaterials mit der zuständigen nationalen Behörde ab.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass bei der Markteinführung alle medizinischen Fachkräfte, bei denen davon auszugehen ist, dass sie Bronchitol anwenden und/oder verordnen, ein Informationspaket erhalten.

Das Informationspaket muss Folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage
- Informationsmaterial für medizinische Fachkräfte

Das Informationsmaterial für medizinische Fachkräfte muss ein Merkblatt sein, das Informationen zu den folgenden Kernpunkten enthält:

- Das Risiko von Bronchospasmen während der Behandlung
 - Die Notwendigkeit, den Initialdosis-Test durchzuführen, um Patienten zu ermitteln, die eine bronchiale Hyperreaktivität auf inhalatives Mannitol haben. Der Test erfolgt durch Messung des Grades der Bronchokonstriktion nach sequenziellen Verabreichungen von Mannitol.
 - Wie der Bronchitol Initialdosis-Test durchzuführen ist und wie lange der Patient zu überwachen ist.
 - Wie die Ergebnisse des Initialdosis-Tests als bestanden, nicht bestanden oder unvollständig zu interpretieren sind.
 - Dass therapeutische Dosen von Bronchitol nur verordnet werden sollten, wenn der Patient den Initialdosis-Test bestanden hat.
 - Die Notwendigkeit der Prämedikation mit einem Bronchodilatator 5-15 Minuten vor dem Bronchitol Initialdosis-Test und vor jeder therapeutischen Anwendung von Bronchitol.
 - Die Notwendigkeit, sicherzustellen, dass der Patient weiß, wie der Bronchodilatator richtig angewendet wird.
 - Die Notwendigkeit, den Patienten nach etwa sechs Wochen auf Anzeichen und Symptome von Bronchospasmen nachzuuntersuchen.
 - Das Risiko von Bronchospasmen während der Langzeitbehandlung, auch wenn der Bronchitol Initialdosis-Test ursprünglich bestanden wurde, und die Notwendigkeit, den Test im Zweifelsfall zu wiederholen.
- Das Hämoptyse-Risiko während der Behandlung
 - Dass Bronchitol bei Patienten mit signifikanter Hämoptyse (> 60 ml) in den vorausgegangenen drei Monaten nicht untersucht wurde.
 - Die Notwendigkeit der Überwachung und wann die Behandlung abzusetzen ist.
- Das potenzielle Risiko von hustenbedingten Folgen während der Behandlung
 - Die Notwendigkeit, den Patienten darin zu schulen, durch Anwendung der richtigen Inhalationstechnik bei der Verabreichung das Auftreten von Husten zu minimieren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – EINLEITUNGSDOSIS-PACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bronchitol 40 mg, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
Mannitol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Mannitol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

10 Hartkapseln und 1 Inhalator

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einleitungsdosis muss unter ärztlicher Aufsicht und Überwachung der Lungenfunktion angewendet werden.

Wie vom Arzt angeordnet anwenden.

Anweisungen zum Gebrauch des Inhalators siehe Packungsbeilage.

Kapseln enthalten Pulver zur Inhalation mit dem beiliegenden Inhalator.

Kapseln erst unmittelbar vor Gebrauch aus der Blisterpackung entnehmen.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/760/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON – 2-WOCHEN-BEHANDLUNGSPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bronchitol 40 mg, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
Mannitol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Mannitol

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.
2-Wochen-Behandlungspackung mit 280 Hartkapseln und 2 Inhalatoren

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Wie vom Arzt angeordnet anwenden.

Anweisungen zum Gebrauch des Inhalators siehe Packungsbeilage.

Kapseln enthalten Pulver zur Inhalation mit dem beiliegenden Inhalator.

Kapseln erst unmittelbar vor Gebrauch aus der Blisterpackung entnehmen.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/760/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Bronchitol 40 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bronchitol 40 mg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
Mannitol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Pharmaxis

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bronchitol 40 mg, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation Mannitol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Ende Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bronchitol und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bronchitol beachten?
3. Wie ist Bronchitol anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bronchitol aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bronchitol und wofür wird es angewendet?

Was ist Bronchitol?

Bronchitol enthält einen Wirkstoff, der als Mannitol bezeichnet wird und ein schleimlösendes Mittel ist.

Wofür wird Bronchitol angewendet?

Bronchitol wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Neben Bronchitol werden normalerweise auch die anderen Arzneimittel zur Behandlung der zystischen Fibrose weiter angewendet.

Wie wirkt Bronchitol?

Bronchitol wird in die Lunge inhaliert, um bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose) zu helfen. Diese Erbkrankheit betrifft die Drüsen in Lunge, Darm und Bauchspeicheldrüse, die Flüssigkeiten wie z. B. Schleim und Verdauungssäfte absondern.

Bronchitol erhöht die Menge an Wasser auf der Oberfläche der Atemwege und im Schleim. Dadurch kann die Lunge den Schleim in den Atemwegen leichter abtransportieren. Außerdem bessert Bronchitol den Zustand der Lunge und der Atmung. Dies kann zu einem „produktiven Husten“ führen, der ebenfalls hilft, den Schleim aus der Lunge zu beseitigen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bronchitol beachten?

Bronchitol darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Mannitol sind
- wenn Sie auf Mannitol reagieren. Bevor Sie Bronchitol erhalten, überprüft Ihr Arzt, ob Ihre Atemwege überempfindlich auf Mannitol reagieren. Wenn Sie überempfindlich auf Mannitol reagieren, verengen sich Ihre Atemwege, und das Atmen fällt Ihnen schwer.

Wenn einer dieser beiden Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden:

- wenn Sie an Asthma leiden,
- wenn Sie schon einmal Blut gehustet oder Blut im Auswurf hatten,
- wenn Sie an schwerer zystischer Fibrose leiden, insbesondere, wenn Ihre als forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV₁) gemessene Lungenfunktion gewöhnlich weniger als 30 % beträgt.

Das Inhalieren von Arzneimitteln kann zu Brustenge und pfeifendem Atmen führen, dies kann unmittelbar nach der Anwendung dieses Arzneimittels eintreten. Ihr Arzt hilft Ihnen bei der Anwendung Ihrer ersten Dosis von Bronchitol und überprüft Ihre Lungenfunktion vor, während und nach der Anwendung. Ihr Arzt wird Sie auffordern, vor der Inhalation von Bronchitol andere Arzneimittel, wie z. B. einen Bronchodilatator, anzuwenden.

Das Inhalieren von Arzneimitteln kann außerdem Husten auslösen. Dies kann auch bei Bronchitol der Fall sein. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn der Husten nicht verschwindet oder Ihnen Sorgen bereitet.

Kinder und Jugendliche

Bronchitol sollte nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da für diese Altersgruppe nur begrenzte Informationen vorliegen.

Anwendung von Bronchitol zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Sie Bronchitol anwenden, können Sie Ihre bisherigen Arzneimittel gegen zystische Fibrose, z. B. inhalative Antibiotika wie Tobramycin und Colistimethat-Natrium, weiter anwenden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Bronchitol anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind, wenn sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendungen dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind.
- Wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen, fragen Sie vor der Anwendungen dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übertritt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bronchitol beeinflusst wahrscheinlich nicht Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen.

3. Wie ist Bronchitol anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie immer zuerst Ihren Bronchodilatator ein, bevor Sie Bronchitol anwenden.

Wie viel wird angewendet?

Erwachsene ab 18 Jahren

Initialdosis

Bevor Ihnen Bronchitol verordnet wird, hilft Ihnen Ihr Arzt, die erste Dosis von Bronchitol anzuwenden, und überprüft Ihre Lungenfunktion bei jedem Schritt, um sicherzugehen, dass Sie nicht empfindlich gegenüber Mannitol sind. Die erste Dosis wird in 4 Schritten angewendet:

- Schritt 1 – 1 Kapsel (40 mg)
- Schritt 2 – 2 Kapseln (80 mg)
- Schritt 3 – 3 Kapseln (120 mg)
- Schritt 4 – 4 Kapseln (160 mg)

Am Ende der Initialdosis haben Sie 10 Kapseln (400 mg) angewendet. Dies entspricht der üblichen Dosis.

Behandlungsdosis (2-Wochen-Packungen)

- Sie müssen Bronchitol jeden Tag anwenden.
- Die übliche Dosis beträgt 10 Kapseln (400 mg), die morgens inhaliert werden, und 10 Kapseln, die abends inhaliert werden.
- Wenden Sie die Abenddosis mindestens 2 bis 3 Stunden vor dem Schlafengehen an.
- Am besten inhalieren Sie die Kapsel sofort nach der anderen und lassen möglichst wenig Zeit zwischen den einzelnen Kapseln verstreichen.

In welcher Reihenfolge ist dieses Arzneimittel anzuwenden?

Wenden Sie Bronchitol im Rahmen Ihrer normalen täglichen Behandlung an. Die folgende Reihenfolge wird empfohlen, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt Ihnen etwas anderes:

1. Wenden Sie Ihren Bronchodilatator an.
2. Warten Sie 5 bis 15 Minuten.
3. Wenden Sie Ihr Bronchitol vor der Physiotherapie an, wenn diese ein Teil Ihrer Routinebehandlung ist.
4. Dornase alfa (Pulmozyme), wenn es zu Ihrer Routinebehandlung gehört.
5. Inhalative Antibiotika, wenn diese zu Ihrer Routinebehandlung gehören.

Wie ist das Arzneimittel anzuwenden?

- Bronchitol wird als Pulver aus der Kapsel mit Hilfe des in der Packung enthaltenen Inhalators eingeatmet (inhaliert). Es ist nur zur Inhalation vorgesehen und darf nicht auf eine andere Art angewendet werden. Die Kapseln dürfen nicht verschluckt werden.
- Das Pulver in den Kapseln darf nur mit dem in der Packung enthaltenen Inhalator inhaliert werden.
- Verwenden Sie jede Woche einen neuen Inhalator.
- Die zehn Kapseln werden einzeln nacheinander in den Inhalator eingelegt.
- Inhalieren Sie den Inhalt der Kapseln mit einem oder zwei Atemzügen aus dem Inhalator.

Eine Anleitung zur Anwendung des Inhalators finden Sie am Ende der Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine größere Menge von Bronchitol angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel von dem Arzneimittel angewendet haben, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Es kann sein, dass Sie:

- nur schwer atmen können;
- pfeifend atmen;
- viel husten.

Der Arzt kann Ihnen Sauerstoff und Arzneimittel geben, damit Sie wieder besser atmen können.

Wenn Sie die Anwendung von Bronchitol vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis vergessen, wenden Sie diese an, sobald Sie es bemerken, und machen dann wie üblich weiter. Wenn es jedoch fast schon Zeit für die nächste Dosis ist, lassen Sie die versäumte Dosis aus.
- Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Anwendung von Bronchitol abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von Bronchitol abbrechen, können Ihre Beschwerden schlimmer werden. Beenden Sie die Anwendung von Bronchitol nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt, auch wenn es Ihnen besser geht. Ihr Arzt erklärt Ihnen, wie lange Sie dieses Arzneimittel anwenden müssen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Anwendung von Bronchitol und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken:

- Atembeschwerden, die durch eine Verengung der Atemwege, Verschlimmerung von Asthmasymptomen oder pfeifendes Atmen bedingt sein können. Dies tritt häufig auf und kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen.
- Aushusten von Blut oder Blut im Auswurf. Dies tritt häufig auf.

Informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Schwerer Husten. Dies tritt häufig auf.
- Verschlimmerung von Symptomen. Dies tritt häufig auf.

Weitere Nebenwirkungen sind:-

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen)

- Husten
- Beschwerden im Brustbereich
- Kopfschmerzen
- Schmerzen im hinteren Mundbereich und im Rachen sowie Schluckbeschwerden
- Erbrechen, Erbrechen nach Husten

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen)

- Brennen oder Schmerzgefühl auf der Zunge
- CF-bedingter Diabetes
- Brust- und Bauchschmerzen
- Stimmveränderungen
- Kalter Schweiß
- Verstopfung
- Dehydration
- Verminderter Appetit
- Durchfall
- Ohrenschmerzen
- Müdigkeitsgefühl
- Schwindelgefühl
- Übelkeit
- Unwohlsein
- Grippe und Fieber
- Blähungen
- Sodbrennen
- Hernienschmerzen
- Hyperventilation
- Juckreiz, Hautausschlag, Akne
- Gelenksteifigkeit und -schmerzen
- Morbide Gedanken

- Mundgeschwüre
- Atemwegsinfektion
- Laufende Nase
- Sputuminfektion
- Rachenreizung
- Schlafstörungen
- Hefepilzinfektion im Mund (Mundsoor)
- Unbeabsichtigter Urinabgang

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bronchitol aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Eine aus der Blisterpackung entnommene Kapsel sollte sofort verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bronchitol enthält

Der Wirkstoff ist Mannitol. Jede Kapsel enthält 40 mg Mannitol. Die durchschnittliche abgegebene Dosis pro Kapsel beträgt 32,2 Milligramm Mannitol.

Wie Bronchitol aussieht und Inhalt der Packung

Bronchitol ist ein Pulver zur Inhalation, das in Hartkapseln abgefüllt ist. Bronchitol 40 mg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation enthalten ein weißes bzw. gebrochen weißes Pulver, das in klare, farblose Hartkapseln mit dem Aufdruck „PXS 40 mg“ abgefüllt ist. Das Pulver wird mit dem in der Packung enthaltenen Inhalator in die Lungen inhaliert.

Eine Packung des Bronchitol Initialdosis-Tests enthält 1 Blisterstreifen mit 10 Kapseln und 1 Inhalator. Diese Packung wird für den Initialdosis-Test beim Arzt verwendet.

Eine 2-Wochen-Behandlungspackung Bronchitol enthält 28 Blisterstreifen mit je 10 Kapseln (insgesamt 280 Kapseln) und 2 Inhalatoren. Die 2-Wochen-Packung ist für die normale Anwendung bestimmt.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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, nNordrhein-Westfalen, Deutschland.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Irland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

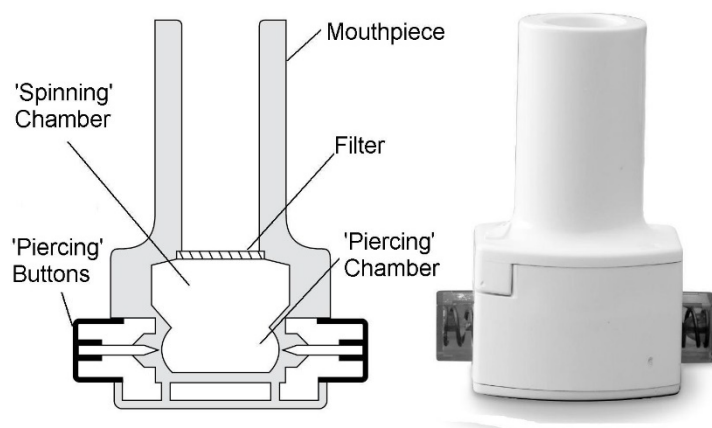
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Anwendung des Inhalators

Die folgende Abbildung zeigt, wie der Inhalator aussieht. Bronchitol-Kapseln können nur mit dem in der Packung enthaltenen Inhalator angewendet werden.



Spinning chamber:	Drehkammer
Mouthpiece:	Mundstück
Piercing Buttons:	Durchstechasten
Piercing Chamber:	Durchstechkammer
Filter:	Filter

Inhalator

Im Folgenden wird schrittweise erklärt, wie der Inhalator angewendet wird. Hinweise zur Reinigung und Pflege des Inhalators finden Sie am Ende dieser Anleitung.

1. Abnehmen der Kappe

- Halten Sie den Inhalator mit beiden Händen aufrecht und nehmen Sie die Kappe ab.



2. Öffnen des Inhalators

- Halten Sie den unteren Teil des Inhalators mit einer Hand fest.
- Halten Sie den Inhalator ganz unten fest, ohne die Durchstechasten zu drücken.
- Öffnen Sie den Inhalator, indem Sie das Mundstück in die Richtung des Pfeils auf dem Inhalator drehen.



3. Einlegen der Kapsel

- Achten Sie darauf, dass Ihre Hände trocken sind.
- Nehmen Sie eine Kapsel aus der Blisterpackung (entnehmen Sie die Kapsel erst unmittelbar vor Gebrauch).
- Legen Sie die Kapsel in die kapselförmige Kammer im Boden des Inhalators ein.



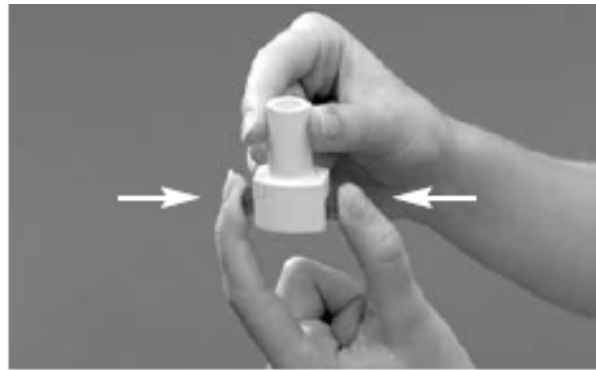
4. Schließen des Inhalators

- Halten Sie den Inhalator weiter aufrecht.
- Drehen Sie dann das Mundstück in die geschlossene Stellung – es rastet mit einem hörbaren „Klick“ ein.



5. Durchstechen der Kapsel

- Dadurch wird das Pulver in der Kapsel freigesetzt, wenn Sie einatmen.
- Halten Sie zum Durchstechen der Kapsel den Inhalator aufrecht, und drücken Sie die beiden seitlichen Durchstechtasten des Inhalators ganz hinein und lassen Sie sie dann wieder los. Drücken Sie die Durchstechtasten nur einmal. Wenn die Kapsel mehrmals durchstochen wird, kann sie zerbrechen.



6. Vorbereitung der Inhalation

- Neigen Sie den Inhalator so, dass das Mundstück leicht nach unten zeigt.
- Dadurch fällt die Kapsel nach vorne in die Drehkammer.
- Halten Sie den Inhalator weiter so und atmen Sie vollständig aus (weg vom Inhalator).



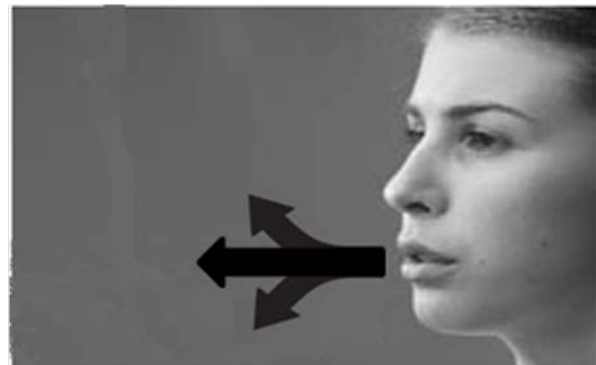
7. Inhalieren

- Neigen Sie den Kopf leicht nach hinten.
- Führen Sie den nach unten geneigten Inhalator in den Mund ein, und umschließen Sie das Mundstück fest mit den Lippen.
- Atmen Sie gleichmäßig und tief ein, um Ihre Lungen zu füllen, und halten Sie dann 5 Sekunden lang den Atem an. Beim Einatmen sollten Sie das Rasselgeräusch der sich drehenden Kapsel im Inhalator hören. Wenn dies nicht der Fall ist, steckt die Kapsel möglicherweise fest.
- Wenn Sie kein Rasselgeräusch hören, halten Sie den Inhalator so, dass das Mundstück nach unten zeigt, und klopfen Sie fest auf den Boden des Inhalators. Versuchen Sie nicht, die Kapsel zu lösen, indem Sie noch einmal die Durchstechtasten drücken. Wiederholen Sie die Inhalation Ihrer Dosis.



8. Ausatmen

- Nehmen Sie den Inhalator vom Mund weg.
- Atmen Sie aus, und atmen Sie dann wieder normal.



9. Überprüfen der Kapsel

- Überprüfen Sie, ob die Kapsel leer ist - sie kann sich nur entleeren, wenn sie sich im Inhalator dreht. Wenn die Kapsel nicht leer ist, müssen Sie die Schritte 6 bis 8 wiederholen.



10. Entnehmen der gebrauchten Kapsel

- Drehen Sie den Inhalator auf den Kopf, klopfen Sie an den Boden und werfen Sie die leere Kapsel weg.

11. Wiederholung der Schritte 3 bis 10 für jede Kapsel

- Führen Sie diese Schritte für jede der zehn Kapseln durch.
- Um die bestmögliche Wirkung mit Bronchitol zu erzielen, inhalieren Sie eine Kapsel sofort nach der anderen.

Hinweise zur Pflege Ihres Inhalators

- Halten Sie den Inhalator stets trocken, und achten Sie darauf, dass Ihre Hände trocken sind, bevor Sie den Inhalator verwenden.
- Atmen oder husten Sie niemals in den Inhalator.
- Nehmen Sie den Inhalator niemals auseinander.
- Legen Sie niemals eine Kapsel direkt in das Mundstück des Inhalators ein.
- Lassen Sie niemals eine gebrauchte Kapsel in der Inhalatorkammer.
- Verwenden Sie jede Woche einen neuen Inhalator.
- Wenn Ihr Inhalator zerbricht, verwenden Sie den zweiten Inhalator und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Reinigung des Inhalators - Sie können mit dem Inhalator 7 Tage lang die richtige Arzneimitteldosis anwenden, ohne ihn reinigen zu müssen. Wenn der Inhalator aber doch einmal gereinigt werden muss, gehen Sie wie folgt vor:

1. Stellen Sie sicher, dass der Inhalator leer ist.
2. Waschen Sie den Inhalator mit offenem Mundstück in warmem Wasser ab.
3. Schütteln Sie den Inhalator aus, bis er keine großen Wassertropfen mehr enthält.
4. Lassen Sie den Inhalator an der Luft trocknen - legen Sie ihn dazu mit offenem Mundstück auf die Seite.
5. Lassen Sie ihn vollständig trocknen. Dies kann bis zu 24 Stunden dauern. Verwenden Sie in der Zwischenzeit den zweiten Inhalator.