

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bronchitol 40 mg inhalatiepoeder, harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 40 mg mannitol.

De gemiddelde afgegeven dosis per capsule is 32,2 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Inhalatiepoeder, harde capsule.

Heldere, kleurloze, harde capsules met de opdruk 'PXS 40 mg' die een wit of vrijwel wit poeder bevatten.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Bronchitol is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij volwassenen van 18 jaar en ouder als add-on-behandeling bij de beste zorgstandaard.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

##### *Beoordeling testdosis*

Voordat een behandeling met Bronchitol wordt gestart, moet elke patiënt tijdens de toediening van de testdosis worden beoordeeld op bronchiale hyperreactiviteit op geïnhaleerd mannitol (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De testdosis Bronchitol voor de patiënt moet worden gebruikt onder toezicht en controle van een ervaren arts of ander medisch personeel dat adequaat is opgeleid en toegerust om spirometrie uit te voeren, de zuurstofverzadiging (SpO<sub>2</sub>) te monitoren en acuut bronchospasme te behandelen (zie rubrieken 4.4 en 4.8), waaronder correct gebruik van reanimatieapparatuur.

Aan de patiënt moet 5–15 minuten vóór de testdosis maar na de baselinemeting van FEV<sub>1</sub> en SpO<sub>2</sub> (zuurstofsaturatie in het bloed) als premedicatie een bronchodilatator worden toegediend. Alle FEV<sub>1</sub>-metingen en SpO<sub>2</sub>-monitoring moeten 60 seconden na inhalatie van de dosis worden uitgevoerd.

Het is belangrijk de patiënt te trainen in het juiste gebruik van de inhalator tijdens de beoordeling van de testdosis.

De beoordeling van de testdosis moet aan de hand van de volgende stappen worden uitgevoerd:

- Stap 1: de baselinewaarden van FEV<sub>1</sub> en SpO<sub>2</sub> van de patiënt worden voor de testdosis gemeten
- Stap 2: de patiënt inhaleert 40 mg (1x40mg-capsule) en de SpO<sub>2</sub> wordt gemonitord
- Stap 3: de patiënt inhaleert 80 mg (2x40mg-capsule) en de SpO<sub>2</sub> wordt gemonitord
- Stap 4: de patiënt inhaleert 120 mg (3x40mg-capsule), het FEV<sub>1</sub> wordt gemeten en de SpO<sub>2</sub> gemonitord

Stap 5: de patiënt inhaleert 160 mg (4x40mg-capsule), het FEV<sub>1</sub> wordt gemeten en de SpO<sub>2</sub> gemonitord

Stap 6: het FEV<sub>1</sub> van de patiënt wordt 15 minuten na toediening van de testdosis gemeten.

Bij patiënten met astma kunnen zich tijdelijke, reversibele lichte bronchospasmen voordoen, zelfs nadat bij de beoordeling van de testdosis geen problemen waren geconstateerd en daarom moeten alle patiënten worden gemonitord tot hun FEV<sub>1</sub> weer tot de baselinewaarde is gedaald.

#### *Therapeutisch behandelingschema*

Het therapeutische behandelingschema mag niet worden voorgeschreven voor de testdosis is beoordeeld. De patiënt moet de testdosis met succes voltooien alvorens de behandeling met Bronchitol te beginnen.

5-15 minuten voorafgaand aan elke dosis Bronchitol moet er een bronchodilator worden toegediend.

De aanbevolen dosis Bronchitol is 400 mg tweemaal daags. Dit vereist dat tweemaal daags de inhoud van tien capsules via de inhalator moet worden geïnhaleerd.

De doses moeten 's ochtends en 's avonds worden ingenomen, waarbij de avonddosis 2–3 uur voor het slapen gaan moet worden ingenomen.

Voor patiënten die een aantal respiratoire therapieën krijgen toegediend, is de aanbevolen volgorde als volgt:

1. Bronchodilatator
2. Bronchitol
3. Fysiotherapie/oefeningen
4. Dornase-alfa (indien van toepassing)
5. Inhalatieantibiotica (indien van toepassing)

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten (≥65 jaar)*

Er zijn onvoldoende gegevens voor deze populatie om een aanbeveling voor of tegen dosisaanpassing te kunnen doen.

##### *Nier- of leverfunctiestoornis*

Bronchitol is niet formeel onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Beschikbare gegevens uit de onderzoeken DPM-CF-301 en -302 duiden erop dat voor deze patiëntenpopulaties geen dosisaanpassingen nodig zijn.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Bronchitol bij kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

De veiligheid en werkzaamheid van Bronchitol bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Bronchitol is voor inhalatie met gebruikmaking van de inhalator die in de verpakking is meegeleverd. Het mag niet via een andere route of met behulp van een andere inhalator worden toegediend. De capsules mogen niet worden ingeslikt.

Elke capsule wordt afzonderlijk in de inhalator geladen. De inhoud van de capsules wordt via de inhalator geïnhaleerd in een of twee ademteugen. Na inhalatie moet iedere lege capsule worden weggegooid voordat de volgende capsule zo snel mogelijk in de inhalator wordt geplaatst.

Nadat de inhalator een week is gebruikt, moet deze worden vervangen. Als de inhalator moet worden gereinigd, moet ervoor worden gezorgd dat het apparaat leeg is en dat het vervolgens gewassen wordt in warm water; de inhalator dient goed aan de lucht te worden gedroogd voordat deze weer wordt gebruikt.

Gedetailleerde instructies over het gebruik van de inhalator staan vermeld in de bijsluiters. Patiënten moeten worden geïnstrueerd deze zorgvuldig door te lezen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel.

Bronchiale hyperreactiviteit op geïnhaleerd mannitol (zie rubriek 4.4).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Hyperreactiviteit op mannitol

De patiënten moeten gemonitord worden voor bronchiale hyperreactiviteit op ingeademde mannitol tijdens de beoordeling van hun testdosis voordat ze het therapeutische doseringsschema van Bronchitol beginnen. Als de patiënt geen spirometrie kan doen of de beoordeling van de testdosis niet kan voltooien, mag hij geen Bronchitol voorgeschreven krijgen. Hyperreactieve patiënten mogen het therapeutische doseringsschema van Bronchitol niet voorgeschreven krijgen (zie rubriek 4.3). Er gelden de gewoonlijke voorzorgen m.b.t. de monitoring van bronchiale hyperreactiviteit (zie rubriek 4.2).

Een patiënt wordt gedefinieerd als hyperreactief op ingeademde mannitol en mag het therapeutische doseringsschema niet voorgeschreven krijgen als hij een van de volgende fenomenen ervaart tijdens de beoordeling van de testdosis:

- $\geq 10\%$  daling ten opzichte van baseline van de  $SpO_2$  op elk willekeurig moment tijdens de beoordeling;
- de  $FEV_1$ -daling ten opzichte van baseline is  $\geq 20\%$  bij een cumulatieve dosis van 240 mg;
- het  $FEV_1$  is aan het eind van de beoordeling 20- $<50\%$  gedaald (ten opzichte van baseline) en herstelt zich niet tot  $<20\%$  binnen 15 minuten;
- het  $FEV_1$  is aan het eind van de beoordeling  $\geq 50\%$  gedaald (ten opzichte van baseline).

Als door de behandeling geïnduceerde hyperreactiviteit wordt vermoed, moet het gebruik van Bronchitol worden gestaakt.

Alle patiënten dienen gemonitord te worden totdat hun  $FEV_1$  gedaald is tot de basisniveaus.

##### Bronchospasme

Bij inhalatie van een geneesmiddel kan zich bronchospasme voordoen; dit is met Bronchitol in klinische onderzoeken gemeld, zelfs bij patiënten die niet hyperreactief waren op de testdosis van geïnhaleerd mannitol (zie rubriek 4.8). Bronchospasme moet worden behandeld met een bronchodilatator of zoals medisch aangewezen.

Indien er aanwijzingen zijn voor door de behandeling geïnduceerd bronchospasme, moet de arts zorgvuldig beoordelen of de voordelen van verder gebruik van Bronchitol opwegen tegen de risico's voor de patiënt.

Alle patiënten moeten na ongeveer zes weken behandeling met Bronchitol formeel worden beoordeeld op klachten en verschijnselen die duiden op door de werkzame stof geïnduceerd bronchospasme. In geval van twijfel moet de beoordeling van de testdosis beschreven in rubriek 4.2 worden herhaald.

### Astma

De veiligheid/werkzaamheid van Bronchitol bij patiënten met astma zijn niet formeel onderzocht. Patiënten met astma moeten na de testdosis Bronchitol nauwlettend worden gemonitord op verergering van de klachten en verschijnselen van astma.

Patiënten moeten worden geadviseerd verergering van de klachten en verschijnselen van astma tijdens therapeutisch gebruik te melden aan hun arts. Indien er aanwijzingen zijn voor door de behandeling geïnduceerd bronchospasme, moet de arts zorgvuldig beoordelen of de voordelen van verder gebruik van Bronchitol opwegen tegen de risico's voor de patiënt. Bronchospasme moet worden behandeld met een bronchodilatator of zoals medisch aangewezen.

### Hemoptoë

In klinische onderzoeken met Bronchitol is vaak hemoptoë gemeld. Bronchitol is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante episoden van hemoptoë (>60 ml) in de voorgaande drie maanden. Daarom moeten deze patiënten zorgvuldig worden gemonitord en moet het gebruik van Bronchitol in geval van ernstige hemoptoë worden stopgezet. Als ernstige hemoptoë wordt aangemerkt:

- acute bloeding van  $\geq 240$  ml in 24 uur
- recidiverende bloeding van  $\geq 100$  ml/dag in de loop van een aantal dagen

Het opnieuw starten of stopzetten van Bronchitol na kleinere episoden van hemoptoë moet worden gebaseerd op klinische beoordeling.

### Hoesten

Bij gebruik van Bronchitol in klinische onderzoeken werd hoesten vaak gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moet tijdens de behandeling worden geleerd de inhalator op juiste wijze te gebruiken; tevens moeten zij worden geïnstrueerd aanhoudend hoesten bij het gebruik van Bronchitol te melden aan hun arts.

### Longfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet aangetoond bij patiënten met een FEV<sub>1</sub> van minder dan 30% van de voorspelde waarde (zie rubriek 5.1). Het gebruik van Bronchitol wordt bij deze patiënten niet aanbevolen.

### Niet aan CF gerelateerde bronchiëctasie

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld bij patiënten met niet aan CF gerelateerde bronchiëctasie. Behandeling met Bronchitol wordt daarom niet aanbevolen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bronchitol is echter in klinische onderzoeken gebruikt in combinatie met standaardbehandelingen voor cystische fibrose als mucolytica, antibiotica (waaronder tobramycine en colistimethaatnatrium), bronchodilatoren, pancreasenzymen, vitaminen, geïnhaleerde en systemische corticosteroïden, en analgetica.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van hypertone fysiologische zoutoplossing met Bronchitol aangezien dit was uitgesloten uit de fase 3-onderzoeken.

## **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap:

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mannitol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Aangezien de effecten van een mogelijke hyperreactieve respons op de moeder en/of foetus onbekend zijn, is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van Bronchitol aan zwangere vrouwen. Als voorzorgsmaatregel verdient het de voorkeur Bronchitol tijdens de zwangerschap te niet gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of mannitol bij de mens overgaat in de moedermelk. De uitscheiding van mannitol in moedermelk is niet bij dieren onderzocht. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding of de behandeling met Bronchitol moet worden stopgezet, waarbij rekening moet worden gehouden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Bronchitol voor de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Er zijn voor mannitol geen klinische gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar. Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met geïnhaald mannitol. Onderzoeken met oraal toegediend mannitol wijzen echter niet op effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bronchitol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Bronchitol is geëvalueerd in klinische studies waarbij meer dan 1200 patiënten betrokken waren. (zie Tabel 1).

### Beoordeling testdosis

De meest waargenomen bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol tijdens de beoordeling van de testdosis is hoesten (2,9% van de patiënten) (zie rubriek 4.4).

De belangrijkste bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol tijdens de beoordeling van de testdosis is bronchospasme (zie rubriek 4.4).

### Therapeutisch behandelingschema

De meest waargenomen bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol is hoesten (zie rubriek 4.4). Dit werd bij 8,3% van de patiënten waargenomen tegenover 4,0% van de patiënten in de controlearm. Ook hoesten resulterend in stopzetting van de behandeling deed zich vaak voor en werd waargenomen bij 4,0% van de patiënten in de behandelingsarm met Bronchitol.

De belangrijkste bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol is hemoptoë. Het percentage patiënten bij wie zich hemoptoë als bijwerking voordeed, was 7,3% en 3,3% en 3,4% in de armen met Bronchitol in respectievelijk onderzoek 301, 302 en 303 vs. 3,4%, 0% en 5,6% in de controlearmen. Het aantal patiënten dat last kreeg van hemoptoë, inclusief hemoptoë gemeld tijdens exacerbatie, was 7,0% in de mannitol-arm en 7,7% in de controlearm (zie rubriek 4.4).

### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van Bronchitol is gebaseerd op de veiligheidsgegevens van klinische fase III-onderzoeken (inclusief gegevens van de beoordeling van de startdosis).

De frequenties worden gedefinieerd als:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ), zeer zelden ( $\geq 1/100.000$  tot  $<1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Frequentie van negatieve bijwerkingen met Bronchitol in de fase 3-onderzoeken (beoordeling van startdosis en/of behandelingsfase)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Bacteriën geïdentificeerd in sputum, bacteriële ziektedrager, bronchitis, bronchopneumonie, longinfectie, orale candidiasis, faryngitis, stafylokokkeninfectie, infectie van de bovenste luchtwegen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Verminderde eetlust, aan CF gerelateerde diabetes, dehydratie
Psychiatrische stoornissen	Soms	Inslaapproblemen, morbide gedachten
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Oorpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoesten, hemoptoë, orofaryngeale pijn, piepende ademhaling ( <i>wheezing</i> )
	Soms	Productieve hoest, keelirritatie, astma, bronchospasme, geforceerd expiratoir volume afgenomen, rinorroe, dyspnoe, dysfonie, hyperventilatie, obstructieve luchtwegaandoening, verstopping van de luchtwegen, verkleurd sputum, hypoxie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Braken na hoesten, braken
	Soms	Misselijkheid, diarree, ructus, flatulentie, gastro-oesofageale refluxziekte, glossodynie, kokhalzen, stomatitis, pijn in de bovenbuik, afteuze stomatitis, odyonofagie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Acne, koud zweet, pruritus, huiduitslag, pruritische huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Musculoskeletale pijn op de borst, artralgie, rugpijn, gewrichtsstijfheid, musculoskeletale pijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Aandoening verergerd, onaangenaam gevoel op de borst
	Soms	Pyrexie, vermoeidheid, griepachtige ziekte, herniapijn, malaise, pijn op de borst
Onderzoeken	Soms	Alkalische fosfatase in bloed verhoogd, bacteriën of positieve sputumtest op schimmels

Negatieve bijwerkingen die uitsluitend met de startdosisbeoordeling (MTT) plaatsvonden zijn uitdroging, afname van het uitademingsvolume, hypoxie, diarree, pijn in de bovenbuik, stomatitis met aften, odyonofagie, pijn op de borst en verhoogde alkalische fosfatase in het bloed.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zevenentwintig (7,1%) van de 378 patiënten die de mannitololerantietest (MTT) ondergingen in onderzoek 301 en 18 (5,3%) van de 341 patiënten in onderzoek 302 en 25 (5,1%) van de 486 patiënten in onderzoek 303, hadden een positieve mannitololerantietest (MTT). In onderzoek 301 waren de meest gemelde bijwerkingen tijdens de MTT hoesten bij 20 (5,3%) proefpersonen, piepende ademhaling/bronchospasme bij 7 (1,9%) proefpersonen en een onaangenaam gevoel op de borst bij 6 (1,6%) proefpersonen. In onderzoek 302 was hoesten de meest gemelde bijwerking tijdens de MTT (2,1%), en in onderzoek 303 was bij 8 patiënten (1,6%) hoesten ook de meest gemelde bijwerking tijdens de MTT.

### Pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar)

Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen bij kinderen komen overeen met die waargenomen bij volwassenen.

#### *Testdosis (6 tot en met 17 jaar)*

De meest waargenomen bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol tijdens de beoordeling van de testdosis bij pediatrische patiënten is hoesten (4,8% van de patiënten).

De belangrijkste bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol tijdens de beoordeling van de testdosis bij pediatriche patiënten is bronchospasme.

#### *Therapeutisch behandelingschema*

De meest waargenomen bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol is hoesten. Dit werd waargenomen bij 7,8% van de patiënten tegenover 3,8% van de patiënten in de controlearm.

De belangrijkste bijwerking in samenhang met het gebruik van Bronchitol is hemoptoë.

Tabel 2: Frequentie van negatieve bijwerkingen met Bronchitol in de fase 3-onderzoeken (beoordeling van startdosis en/of behandelingsfase) - populatie kinderen (6 tot 17 jaar oud).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Psychische stoornissen	Soms	Inslaapproblemen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Oorpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoesten, aandoening verergerd, hemoptoë, orofaryngolaryngeale pijn, onaangenaam gevoel op de borst, piepende ademhaling, astma, productieve hoest
	Soms	Bronchitis, bronchopneumonie, dysfonie, hyperventilatie, verkleurd sputum, keelirritatie, faryngitis, bovensteluchtweginfectie, bronchospasme, dyspneu, pijn op de borst
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Braken, braken na hoesten
	Soms	Misselijkheid, odyonofagie kokhalzen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Pruritus, pruritische huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Musculoskeletale pijn op de borst
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urine-incontinentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Koorts
Onderzoeken	Vaak	Bacteriën geïdentificeerd in sputum

Negatieve bijwerkingen die uitsluiten met de-startdosisbeoordeling (MTT) plaatsvonden zijn bronchospasmen, pijn op de borst, odyonofagie en kokhalzen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in Bijlage V.



## 4.9 Overdosering

Bij daarvoor gevoelige personen kan in geval van een geïnhaleerde overdosis bronchoconstrictie optreden. Indien zich zeer hevig hoesten en bronchoconstrictie voordoen, moeten een bèta<sub>2</sub>-agonist en, zo nodig, zuurstof worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Hoest- en verkoudheidsmiddelen, Mucolytica. ATC-code: R05CB16

#### Werkingsmechanisme

Bronchitol is een hyperosmotisch inhalatiegeneesmiddel. Hoewel het precieze werkingsmechanisme onbekend is, kan geïnhaleerd mannitol de visco-elastische eigenschappen van mucus veranderen, de hydratatie van de periciliaire vloeistoflaag verbeteren en bijdragen aan een betere mucuskleding van het vastgehouden slijm door mucociliaire activiteit. Een productieve hoest kan bijdragen aan de sputumkleding.

#### Farmacodynamische effecten

In de ITT-populatie van een open-label dosisresponsonderzoek, DPM-CF-202, was de gemiddelde (SD) procentuele verandering in het FEV<sub>1</sub> voor de dosis van 400 mg 8,75 (SD: 12,4) en -1,569 (SD: 9,0) voor de dosis van 40 mg ( $p < 0,0001$ ).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn drie 26 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-interventieonderzoeken met parallelle armen (DPM-CF-301, DPM-CF-302 en DPM-CF-303) uitgevoerd waarin 324 (DPM-CF-301) en 318 (DPM-CF-302) patiënten van 6 jaar en ouder werden gerandomiseerd in een verhouding van 3:2 naar geïnhaleerd mannitol 400 mg tweemaal daags of naar controle (geïnhaleerd mannitol 50 mg tweemaal daags). In het derde onderzoek (DPM-CF-303) werden 423 volwassen patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar geïnhaleerd mannitol 400 mg tweemaal daags of naar controle. Zevenentwintig (7,1%) van de 378 patiënten die de mannitol-tolerantietest (MTT) ondergingen in onderzoek 301 en 18 (5,3%) van de 341 patiënten in onderzoek 302 en 25 (5,1%) van de 486 patiënten in onderzoek 303 hadden een positieve MTT, gedefinieerd als [1] een afname van het FEV<sub>1</sub> van >20% ten opzichte van baseline halverwege de test (stap 4) of [2] een afname ten opzichte van baseline van >20% aan het eind van de test die niet binnen 15 minuten herstelde tot <20% of [3] een afname van het FEV<sub>1</sub> van >50% ten opzichte van baseline aan het eind van de test (stap 6) of [4] een afname van de SpO<sub>2</sub> tot <89% tijdens de procedure. Nog eens 2,8% (n=34) van de patiënten uit de drie onderzoeken had onvolledige MTT's en werd niet gerandomiseerd.

Het gemiddelde (SD) FEV<sub>1</sub>-percentage van de voorspelde waarde bij baseline in onderzoek DPM-CF-301 (veiligheidspopulatie, N= 295) was 62,4 (SD:16,45) en 61,4 (SD:16,13) in respectievelijk de mannitol- en de controlegroep. Deze waarden zijn voor onderzoek DPM-CF-302 (N=305) als volgt: 65,24 (SD:13,90) en 64,35 (SD:15,29). In onderzoek DPM-CF-303 (N=423) was het voorspelde baseline FEV<sub>1</sub>-percentage 63,17 (SD: 15,15) en 62,98 (SD: 13,65). In onderzoek DPM-CF-301 bestond 64,4% van de patiëntenpopulatie uit volwassenen terwijl dit in onderzoek DPM-CF-302 49,5% was. Onderzoek DPM-CF-303 betrof alleen volwassen patiënten. 55% van de patiënten in onderzoek DPM-CF-301 kreeg rhDNase, tegenover 75% in onderzoek DPM-CF-302 en voor DPM-CF-303 was dit 67,6%. Het percentage patiënten dat inhalatieantibiotica kreeg toegediend, was 55% in onderzoek DPM-CF-301, 56% in onderzoek DPM-CF-302 en 52% in onderzoek DPM-CF-303. Gelijktijdige toediening met hypertone fysiologische zoutoplossing was in deze onderzoeken niet toegestaan.

Het primaire, vooraf gespecificeerde eindpunt, d.w.z. de verandering vanaf baseline in het FEV<sub>1</sub> (ml), in de gemodificeerde ITT-populatie (mITT-populatie) (n=269, 297 en 423 in respectievelijk onderzoek

DPM-CF-301, DPM-CF-302 en DPM-CF-303) in vergelijking met controle gedurende de periode van 26 weken wordt weergegeven in Tabel 3 naast het FEV<sub>1</sub> gepresenteerd als absolute en relatieve verandering van het percentage van voorspeld.

Tabel 3: Verandering in het FEV<sub>1</sub> ten opzichte van baseline in 26 weken in de mITT-populatie en de volwassen populatie

	Geschatte omvang effect					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV <sub>1</sub> (95%-BI)	p-waarde	FEV <sub>1</sub> (95%-BI)	p-waarde	FEV <sub>1</sub> (95%-BI)	p-waarde
	Totale populatie					
	N=269		N=297		N=423	
<b>Absoluut ml</b>	<b>94,5</b> (46,2, 142,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>54,1</b> (-1,97, 110,3)	<b>0,059</b>	<b>54</b> (8, 100)	<b>0,020</b>
<b>Absoluut % voorspeld</b>	<b>2,4</b> (0,9, 3,9)	<b>0,001</b>	<b>1,9</b> (-0,02, 3,8)	<b>0,052</b>	<b>1,2</b> (0,07, 2,4)	<b>0,037</b>
<b>Relatief % voorspeld</b>	<b>3,5</b> (1,0, 6,1)	<b>0,007</b>	<b>3,6</b> (0,3, 6,9)	<b>0,033</b>	<b>2,3</b> (0,3, 4,2)	<b>0,024</b>
	Volwassen populatie					
	N=171		N=144		N=423	
<b>Absoluut ml</b>	<b>108,5</b> (47,6, 169,4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>85,9</b> (4,6, 167,3)	<b>0,038</b>	<b>54</b> (8, 100)	<b>0,020</b>
<b>Absoluut % voorspeld</b>	<b>2,7</b> (0,9, 4,5)	<b>0,004</b>	<b>2,3</b> (-0,4, 5,1)	<b>0,095</b>	<b>1,2</b> (0,07, 2,4)	<b>0,037</b>
<b>Relatief % voorspeld</b>	<b>4,3</b> (1,1, 7,5)	<b>0,008</b>	<b>5,0</b> (0,2, 9,8)	<b>0,040</b>	<b>2,3</b> (0,3, 4,2)	<b>0,024</b>

Opmerking: tussen de 3 studies waren er enkele verschillen in de analysemethodes. In DPM-CF-303 werd imputatie van ontbrekende gegevens uitgevoerd met behulp van een "baseline observation carried forward (BOCF)"-benadering, terwijl in DPM-CF-301 of DPM-CF-302 geen imputatie werd uitgevoerd.

Het behandel effect van Bronchitol op FEV<sub>1</sub> was minder duidelijk in de subgroep met patiënten die gelijktijdig rhDNase kregen. Bij personen die in onderzoek 301 rhDNase gebruikten, was de relatieve verandering in het FEV<sub>1</sub>-percentage van voorspeld ten opzichte van baseline in 26 weken behandeling 2,83 (95% betrouwbaarheidsinterval -0,62, 6,27). Voor niet-gebruikers was de relatieve verandering 4,30 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,53, 8,07). In onderzoek 302 was de relatieve verandering (95% betrouwbaarheidsinterval) voor gebruikers en niet-gebruikers van rhDNase respectievelijk 3,21 (-0,61, 7,03) en 4,73 (-1,93, 11,40). In studie 303 bedroeg de relatieve verandering (95%-BI) voor gebruikers en niet-gebruikers van rhDNase respectievelijk 1,30 (-0,91, 3,51) en 4,45 (0,52, 8,38).

Onderzoek 303 toonde geen verbeterd behandel effect aan van Bronchitol op FEV<sub>1</sub> voor vrouwelijke patiënten bij wie het verloop van de onderliggende cystische fibrose erger kan zijn dan bij mannen, als gevolg van oorzaken die nog niet volledig bekend zijn. Bij vrouwelijke patiënten was de gemiddelde verandering voor FEV<sub>1</sub> 27 ml voor Bronchitol en 44 ml voor de controle-arm. Dit suggereert een potentieel lager voordeel op de longfunctie met Bronchitol vergeleken met de controle, hoewel het verschil statistisch niet significant was (p=0,480).

Het aantal proefpersonen met tenminste één in het protocol gedefinieerde pulmonale exacerbatie (PDPE, gedefinieerd als de aanwezigheid van ten minste 4 klachten en verschijnselen plus het gebruik van intraveneuze antibiotica) was 18,1% in de mannitolarm en 28% in de controlearm in onderzoek 301 (ITT-populatie). In onderzoek 302 had 15,2% van de proefpersonen in de mannitolarm en 19% in de controlearm een PDPE. In onderzoek 303 had 13,4% van de proefpersonen in de mannitolarm en 13,6% in de controle een PDPE.

Het geschatte behandelingseffect (gemiddelde verandering en 95% betrouwbaarheidsinterval ten opzichte van baseline in 26 weken, mITT-populatie) op het FVC was 108,78 ml (95% betrouwbaarheidsinterval: 49,21, 168,35) in onderzoek 301, 71,4 ml (95% betrouwbaarheidsinterval: 10,57, 132,13) in onderzoek 302 en 40 ml (95% betrouwbaarheidsinterval: -12, 92) in onderzoek 303.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bronchitol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

In de onderzoeken DPM-CF-301 en -302 was het relatieve percentage van het voorspelde FEV<sub>1</sub> in vergelijking met de controle bij kinderen (6-11 jaar) verbeterd met respectievelijk 0,44% (95% betrouwbaarheidsinterval -5,90, 6,77, N=43) en 6,1% (95% betrouwbaarheidsinterval -1,28, 13,54, N=59) in 26 weken (p=0,892 en 0,104).

Bij adolescenten (12-17 jaar) was de relatieve verandering in het percentage van het voorspelde FEV<sub>1</sub> versus de controlearm verbeterd met respectievelijk 3,31% (95% betrouwbaarheidsinterval -2,29, 8,90, N=55) en 0,42% (95% betrouwbaarheidsinterval -5,45, 6,29, N=94) in 26 weken (p=0,245 en 0,888).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

In een onderzoek met 18 gezonde mannelijke volwassen vrijwilligers was de absolute biologische beschikbaarheid van mannitolpoeder voor inhalatie ten opzichte van intraveneus toegediend mannitol  $0,59\% \pm 0,15$ .

De snelheid en mate van absorptie van mannitol na inhalatie kwamen sterk overeen met die na orale toediening. De T<sub>max</sub> na inhalatie was  $1,5 \pm 0,5$  uur.

In een onderzoek met 9 patiënten met cystische fibrose (6 volwassenen, 3 adolescenten), die 400 mg geïnhaleerd mannitol als enkelvoudige dosis (dag 1) gebruikten en vervolgens tweemaal daags gedurende 7 dagen (dag 2-7), waren de farmacokinetische parameters voor volwassenen en adolescenten gelijk, met uitzondering van een langere gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd voor adolescenten (dag 1 = 7,29 uur; dag 7 = 6,52 uur) in vergelijking met volwassenen (dag 1 = 6,10 uur; dag 7 = 5,42 uur). In het algemeen liet de vergelijking van de AUC's tussen dag 1 en dag 7 een tijdonafhankelijkheid zien van de farmacokinetiek, wat wijst op lineariteit bij het dosisniveau dat in dit onderzoek werd toegediend.

#### Biotransformatie

Een klein percentage van het systemisch geabsorbeerd mannitol ondergaat omzetting in de lever in glycogeen en koolstofdioxide. Onderzoek bij ratten, muizen en mensen heeft aangetoond dat mannitol geen toxische metabolieten heeft. De metabole route van geïnhaleerd mannitol is niet in farmacokinetische onderzoeken onderzocht.

#### Distributie

Onderzoeken naar afzetting in de longen hebben een afzetting van 24,7% van geïnhaleerd mannitol aangetoond, wat de distributie ervan naar het doelorgaan heeft bevestigd. Niet-klinische toxicologische onderzoeken wijzen uit dat in de longen geïnhaleerd mannitol in de bloedbaan wordt opgenomen, waarbij de maximale serumconcentratie na 1 uur wordt bereikt. Er zijn geen aanwijzingen dat mannitol zich in het lichaam ophoopt; daarom is distributie van geïnhaleerd mannitol niet in farmacokinetische onderzoeken beoordeeld.

#### Eliminatie

De cumulatieve hoeveelheid mannitol die in de verzamelperiode van 24 uur naar de urine werd gefiltreerd, was voor geïnhaleerd (55%) en oraal (54%) mannitol gelijk. Wanneer mannitol intraveneus wordt toegediend, wordt het grotendeels onveranderd geëlimineerd door glomerulaire filtratie en 87% van de dosis wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden. De gemiddeld terminale halfwaardetijd bij volwassenen was ongeveer 4 tot 5 uur uit serum en ongeveer 3,66 uur uit urine.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Bronchitol bij kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

De beperkte beschikbare gegevens voor adolescenten van 12 tot en met 17 jaar geven aan dat de farmacokinetische parameters van geïnhaleerd mannitol overeenkomen met die voor de volwassen populatie. Er zijn geen gegevens voor kinderen jonger dan 12 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Na 13 weken toediening van mannitol door inhalatie werden bij mannelijke ratten bij doses hoger dan 9,3 keer de maximale dosis verhoogde aantallen circulerende lymfocyten waargenomen evenals plasmocytose van mandibulaire lymfeklieren. De verhoogde lymfocytentelling lag binnen historische controlewaarden, nam niet verder toe en had zich in wezen weer hersteld tegen het eind van de looptijd van het onderzoek en na stopzetting van de behandeling. Dit effect werd niet opgemerkt bij andere diersoorten en leidde niet tot klinische klachten.

Bij honden werd zowel tijdens als onmiddellijk na toediening van de lage en hoge doses geïnhaleerd mannitol vaker hoesten waargenomen. Bij meer dan 13 keer de maximale therapeutische dosis deed zich geen aan de behandeling gerelateerde bijwerking voor.

Er is geen mutageen of genotoxisch effect opgemerkt bij beoordeling van mannitol in een standaard reeks van genotoxiciteitsonderzoeken.

In een op zichzelf staande assay met runderogen of bij inbrenging in konijnenogen bleek mannitol geen irriterende stof te zijn.

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit waargenomen wanneer in voedingsmiddelen gebruikt mannitol ( $\leq 5\%$ ) gedurende 2 jaar aan muizen en ratten werd toegediend. Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken met geïnhaleerd mannitol uitgevoerd.

Er zijn geen reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken met geïnhaleerd mannitol uitgevoerd. Onderzoeken uitgevoerd met via andere routes toegediend mannitol toonden echter geen effect aan op de foetale overleving bij muizen, ratten en hamsters en op de embryonale en foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen.

Er is geen reproductieonderzoek bij dieren met geïnhaleerd mannitol uitgevoerd. Onderzoeken uitgevoerd met oraal toegediend mannitol wezen echter niet op teratogene effecten bij muizen of ratten in doses tot wel 1,6 g/kg of bij hamsters bij 1,2 g/kg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

De inhalator en bijbehorende dop 1 week na het eerste gebruik weggooien.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht. De capsules mogen pas vlak voor gebruik worden uitgenomen.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/polyamide/PVC/aluminiumblisters. Dozen met 10 of 280 capsules voor respectievelijk de testdosis en behandeling.

De doos met de testdosis bevat 1 blisterverpakking (met 10 capsules) en één inhalator.

De doos voor 2 weken bevat 28 blisterverpakkingen (elk met 10 capsules) en twee inhalatoren.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/760/001-002

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum eerste vergunning: 13 april 2012

Datum van laatste verlenging: 11 januari 2017

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Or

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP- risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.>

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat het geneesmiddel in elke lidstaat op de markt komt, dient de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie tot overeenstemming te komen over de inhoud en samenstelling van het voorlichtingsmateriaal.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat bij het op de markt komen al het medisch personeel dat naar verwachting Bronchitol zal gebruiken en/of voorschrijven, een informatiepakket ontvangt.

Het informatiepakket moet het volgende bevatten:

- de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter
- voorlichtingsmateriaal voor medisch personeel.

Het voorlichtingsmateriaal voor medisch personeel dient een folder te zijn met daarin informatie over de volgende belangrijke onderwerpen:

- Het risico van bronchospasme tijdens behandeling
  - De noodzaak om de beoordeling van de testdosis Bronchitol uit te voeren om patiënten op te sporen met bronchiale hyperreactiviteit in respons op geïnhaleerd mannitol door meting van de mate van bronchoconstrictie die optreedt na opeenvolgende toedieningen van mannitol.
  - Hoe de beoordeling van de testdosis Bronchitol veilig moet worden uitgevoerd en hoe lang de patiënt moet worden gemonitord.
  - Hoe de resultaten van de beoordeling van de testdosis Bronchitol moeten worden geïnterpreteerd als Doorstaan, Niet doorstaan of Onvolledig.
  - Dat therapeutische doses Bronchitol alleen mogen worden voorgeschreven als de patiënt de beoordeling van de testdosis heeft doorstaan.
  - De noodzaak van premedicatie met een bronchodilatator 5–15 minuten voor de beoordeling van de testdosis Bronchitol en voor elke therapeutische toediening van Bronchitol.
  - De noodzaak te controleren of de patiënt weet hoe de bronchodilatator moet worden gebruikt.
  - De noodzaak de patiënt na ongeveer zes weken te beoordelen op klachten en verschijnselen van bronchospasme.
  - Het risico van bronchospasme tijdens langdurige behandeling, zelfs als de beoordeling van de testdosis Bronchitol in eerste instantie goed is doorstaan en de noodzaak deze bij twijfel te herhalen.
- Het risico van hemoptoë tijdens behandeling
  - Dat Bronchitol niet is onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante hemoptoë (>60 ml) in de voorgaande drie maanden.
  - De noodzaak van monitoring en wanneer de behandeling moet worden stopgezet.
- Het potentiële risico van aan hoesten gerelateerde sequelae tijdens behandeling
  - De noodzaak de patiënt te trainen in het zo veel mogelijk beperken van het hoesten tijdens toediening door toepassing van de juiste inhalatietechniek.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS – VERPAKKING TESTDOSIS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bronchitol 40 mg, inhalatiepoeder, harde capsules  
mannitol

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke harde capsule bevat 40 mg mannitol.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Inhalatiepoeder, harde capsule.

10 harde capsules en 1 inhalator

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

De testdosis moet onder medisch toezicht worden gebruikt en omvat monitoring van de longfunctie.

Gebruiken volgens de aanwijzingen van uw arts.

Zie de bijsluiter voor instructies voor het gebruik van de inhalator.

De capsules bevatten poeder voor orale inhalatie met gebruikmaking van de meegeleverde inhalator.

De capsules niet eerder dan vlak voor gebruik uit de blisterverpakking nemen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor inhalatie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De capsules mogen niet worden ingeslikt.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/12/760/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS – VERPAKKING VOOR 2 WEKEN BEHANDELING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bronchitol 40 mg, inhalatiepoeder, harde capsules  
mannitol

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke harde capsule bevat 40 mg mannitol.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Inhalatiepoeder, harde capsule.

Verpakking voor 2 weken behandeling met 280 harde capsules en 2 inhalatoren

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Gebruiken volgens de aanwijzingen van uw arts.

Zie de bijsluiter voor instructies voor het gebruik van de inhalator.

De capsules bevatten poeder voor orale inhalatie met gebruikmaking van de meegeleverde inhalator.

De capsules niet eerder dan vlak voor gebruik uit de blisterverpakking nemen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Uitsluitend voor inhalatie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

De capsules mogen niet worden ingeslikt.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)**

EU/1/12/760/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bronchitol 40 mg, inhalatiepoeder, harde capsules  
Mannitol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pharmaxis

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Bronchitol 40 mg, inhalatiepoeder, harde capsules** Mannitol

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Zie rubriek 4.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Bronchitol?**

Bronchitol bevat een geneesmiddel genaamd mannitol; dit is een slijmoplossend middel (mucolyticum).

##### **Waarvoor wordt Bronchitol gebruikt?**

Bronchitol wordt gebruikt bij volwassenen van 18 jaar en ouder. Naast Bronchitol blijft u uw andere geneesmiddelen voor cystische fibrose gewoon gebruiken.

##### **Hoe werkt Bronchitol?**

Bronchitol wordt in de longen ingeademd (geïnhaleerd) als ondersteuning bij cystische fibrose, een erfelijke ziekte die de klieren aantast in de longen, darm en alvleesklier die vloeistoffen produceren als slijm en spijsverteringssappen.

Bronchitol draagt ertoe bij dat de hoeveelheid water op het oppervlak van uw luchtwegen en in uw slijm toeneemt. Hierdoor kunnen de longen het slijm gemakkelijker verwijderen. Dit verbetert tegelijk de toestand van uw longen en uw ademhaling. Hierdoor krijgt u mogelijk een 'productieve hoest', die er ook toe bijdraagt dat het slijm uit uw longen wordt verwijderd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor mannitol.
- U bent gevoelig voor mannitol. Voor u met Bronchitol begint, controleert uw arts altijd of uw luchtwegen niet te gevoelig zijn voor mannitol. Als u te gevoelig bent voor mannitol, zullen uw luchtwegen zich vernauwen waardoor u mogelijk moeilijker kunt ademen.

Als een van bovenstaande situaties op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts of apotheker voor u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- U heeft astma.

- U heeft ooit bloed opgehoest of u had bloed in uw sputum (opgehoest slijm).
- U heeft ernstige cystische fibrose, in het bijzonder als uw longfunctie gemeten aan de hand van het zogenaamde 'forced expiratory volume' (de maximale hoeveelheid lucht die een persoon na maximaal diepe inademing kan uitademen binnen een bepaalde tijd) in de eerste seconde van de uitademing (FEV<sub>1</sub>) doorgaans minder is dan 30%.

Inademing (inhalatie) van geneesmiddelen kan een benauwd gevoel op de borst en piepende ademhaling ('wheezing') veroorzaken en dit kan zich onmiddellijk na inname van dit geneesmiddel voordoen. Uw arts helpt u bij de inname van uw eerste dosis Bronchitol en controleert uw longfunctie voor, tijdens en na toediening. Uw arts kan aan u vragen andere geneesmiddelen te gebruiken (bijv. een bronchodilatator) vóór u Bronchitol gebruikt.

Inhalatie van geneesmiddelen kan ook hoesten veroorzaken en dit is ook met Bronchitol mogelijk. Neem contact op met uw arts als het hoesten niet ophoudt of als u zich daar zorgen over maakt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Bronchitol dient niet te worden gebruikt door kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar. De reden hiervoor is dat er slechts beperkte informatie beschikbaar is over deze groep mensen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Bronchitol nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U kunt uw geneesmiddelen voor cystische fibrose naast Bronchitol blijven gebruiken; dit geldt ook voor inhalatieantibiotica als tobramycine en colistimethaatsnatrium. Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheker voordat u Bronchitol gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is beter dit geneesmiddel niet te gebruiken als u zwanger bent.
- Geeft u borstvoeding of wilt u borstvoeding gaan geven? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Bronchitol heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheek.

Neem altijd uw bronchodilatator in voor u Bronchitol gebruikt.

### **Hoeveel moet u gebruiken?**

#### Volwassenen van 18 jaar en ouder

##### Testdosis

Voor Bronchitol aan u wordt voorgeschreven, helpt uw arts u bij de inname van uw eerste dosis Bronchitol en controleert hij/zij uw longfunctie bij elke stap om zeker te weten dat u niet gevoelig bent voor mannitol. De eerste dosis wordt in 4 stappen ingenomen:

Stap 1 – 1 capsule (40 mg)  
Stap 2 – 2 capsules (80 mg)  
Stap 3 – 3 capsules (120 mg)  
Stap 4 – 4 capsules (160 mg)

Aan het eind van de testdosis heeft u 10 capsules (400 mg) ingenomen; dit komt overeen met de gebruikelijke dosis.

Behandeldosis (verpakking voor 2 weken)

- U moet Bronchitol elke dag gebruiken.
- De gebruikelijke dosis is 10 capsules (400 mg) geïnhaleerd 's morgens en 10 capsules geïnhaleerd 's avonds.
- Neem de avonddosis ten minste 2 tot 3 uur voor u naar bed gaat in.
- Inhaleer voor het beste resultaat de capsules vlak na elkaar, met zo weinig mogelijk tijd tussen de capsules.

### **Volgorde voor gebruik van dit geneesmiddel**

Gebruik Bronchitol als onderdeel van uw normale dagelijkse behandeling. De voorgestelde volgorde is als volgt, tenzij uw arts anders adviseert:

1. gebruik uw bronchodilatator;
2. wacht 5 tot 15 minuten;
3. gebruik uw Bronchitol vóór fysiotherapie als uw behandeling fysiotherapie omvat;
4. gebruik dornase-alfa (Pulmozyme) als dit deel uitmaakt van uw behandelroutine;
5. gebruik inhalatieantibiotica als deze deel uitmaken van uw behandelroutine.

### **Hoe gebruikt u dit geneesmiddel?**

- Bronchitol wordt als poeder uit de capsule ingeademd (geïnhaleerd) met behulp van een inhalator die in de verpakking is meegeleverd. Het is uitsluitend bestemd voor inhalatie en mag niet via een andere route worden toegediend. De capsules mogen niet worden ingeslikt.
- Het poeder in de capsules mag alleen worden ingeademd (geïnhaleerd) met de inhalator meegeleverd in de verpakking.
- Gebruik elke week een nieuwe inhalator.
- De tien capsules moeten een voor een in de inhalator worden geplaatst.
- Inhaleer de inhoud van de capsule met behulp van de inhalator in een of twee inademen.

Voor instructies over het gebruik van de inhalator, zie onderaan de bijsluiter.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u denkt dat u te veel van dit geneesmiddel heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt:

- het gevoel hebben dat u geen adem kunt halen;
- kortademig worden;
- erg moeten hoesten.

De arts kan u zuurstof en geneesmiddelen geven om u beter te laten ademen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

- Als u een dosis vergeet, gebruik deze dan zodra u eraan denkt en ga daarna verder zoals gebruikelijk. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis, sla de vergeten dosis dan over.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u stopt met het gebruik van dit middel, kunnen uw verschijnselen verergeren. Stop het gebruik van dit middel niet zonder eerst uw arts te raadplegen, ook niet als u zich beter voelt. Uw arts zal tegen u zeggen hoe lang u dit geneesmiddel moet gebruiken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Stop met het gebruik van Bronchitol en raadpleeg onmiddellijk een arts als u last krijgt van een van de volgende ernstige bijwerkingen:**

- moeite met ademen, wat het gevolg kan zijn van vernauwing van de luchtwegen, verergering van de verschijnselen van astma of ‘wheezing’ (piepende ademhaling). Dit komt vaak voor, bij wel tot 1 op de 10 mensen;
- ophoesten van bloed of bloed in uw sputum. Dit komt vaak voor.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:**

- hevig hoesten. Dit komt vaak voor;
- verergering van de verschijnselen. Dit komt vaak voor.

**Andere bijwerkingen zijn onder meer:**

Vaak (kan bij 1 op de 10 mensen voorkomen)

- Hoesten
- Onaangenaam gevoel op de borst
- Hoofdpijn
- Pijn achter in mond en keel en ongemak bij slikken-
- Braken, braken na hoesten

Soms (kan bij 1 op de 100 mensen voorkomen)

- Branderig of pijnlijk aanvoelen van de tong
- Aan cystische fibrose gerelateerde diabetes
- Pijn op de borst en buikpijn
- Verandering van de stem
- Koud zweet
- Verstopping (vollopen van de luchtwegen)
- Uitdroging
- Verminderde eetlust
- Diarree
- Oorpijn
- Vermoeidheid
- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Zich niet goed voelen
- Griep en koorts
- Winderigheid
- Zuurbranden (brandend maagzuur)
- Pijn door hernia
- Hyperventilatie
- Jeuk, huiduitslag, acne
- Gewrichtsstijfheid en -pijn
- Ziekelijke gedachten
- Mondzweren
- Luchtweginfectie
- Loopneus
- Geïnfecteerd sputum
- Keelirritatie
- Slaapproblemen

- Gistinfectie in de mond (mondspruw)
- Ongewild urineverlies

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Zodra een capsule uit de blisterverpakking is gehaald, moet deze onmiddellijk worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is mannitol. Elke capsule bevat 40 milligram mannitol. De gemiddelde geïnhaleerde dosis per capsule is 32,2 milligram mannitol.

#### **Hoe zit Bronchitol eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Bronchitol is een poeder voor inhalatie dat in harde capsules is verpakt. Bronchitol 40 mg inhalatiepoeder, harde capsules, bevatten een wit of vrijwel wit poeder verpakt in heldere, kleurloze, harde capsules met de opdruk "PXS 40 mg". Het poeder wordt in de longen ingeademd met behulp van de in de verpakking meegeleverde inhalator.

Eén verpakking met een testdosis Bronchitol bevat 1 blisterverpakking met 10 capsules en 1 inhalator. De verpakking met de testdosis wordt gebruikt tijdens de beoordeling van de testdosis door uw arts.

Een verpakking voor 2 weken behandeling met Bronchitol bevat 28 blisterverpakkingen, elk met 10 capsules (280 capsules in totaal), en 2 inhalatoren. De verpakking voor twee weken behandeling is voor de eigenlijke behandeling.

#### **Houder van vergunning voor het in de handel brengen**

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

## **Fabrikant**

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

### **Ireland**

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

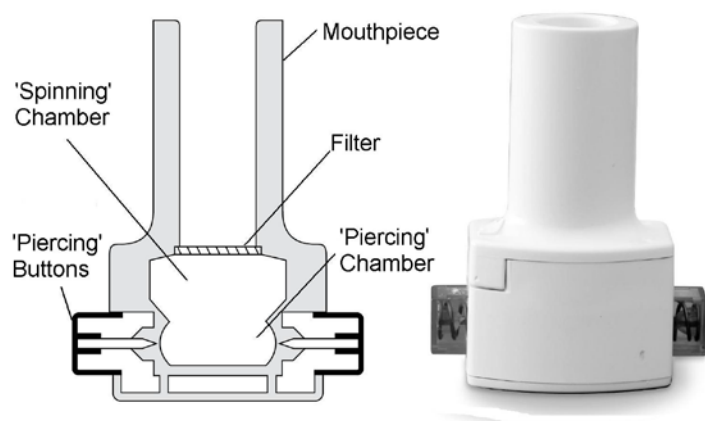
**Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in MM/JJJJ.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

**Gebruik van de inhalator**

Hieronder staat een schematische weergave van de inhalator. Bronchitol capsules kunnen alleen met de meegeleverde inhalator worden gebruikt.



'Spinning' Chamber	Draaikamer
Mouthpiece	Mondstuk
Filter	Filter
'Piercing' Chamber	Doorprikkamer
'Piercing' Buttons	Doorprikknoppen



## Inhalator

In de volgende stappen wordt het gebruik van de inhalator uitgelegd. Voor meer advies hoe u uw inhalator moet verzorgen, zie onderaan deze instructies.

### **1. Verwijder de dop**

- Houd met beide handen de inhalator rechtop en verwijder de dop.



### **2. Open de inhalator**

- Houdt de onderkant van de inhalator stevig met één hand vast.
- U moet de inhalator langs de onderkant vasthouden om ervoor te zorgen dat u niet de doorprikknoppen indrukt.
- Open vervolgens de inhalator door het mondstuk te draaien in de richting van de pijl op de inhalator.



### **3. Plaats de capsule**

- Zorg er om te beginnen voor dat uw handen droog zijn.
- Neem vervolgens een capsule uit de blisterverpakking (neem de capsule niet eerder dan vlak voor gebruik uit de blisterverpakking).
- Plaats de capsule in de capsulevormige uitsparing onderin de inhalator.



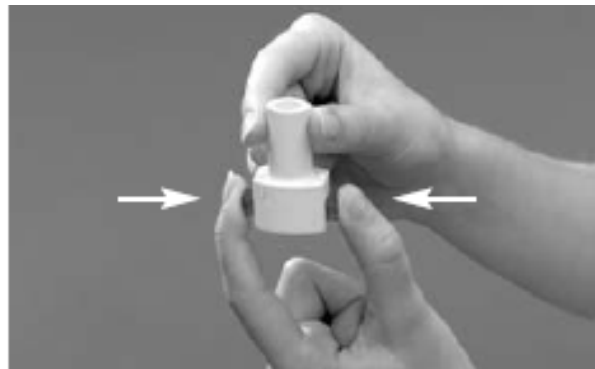
### **4. Sluit de inhalator**

- Houd de inhalator rechtop.
- Draai vervolgens het mondstuk weer dicht - wanneer het mondstuk wordt gesloten, hoort u een 'klik'.



**5. Maak een opening in de capsule**

- Hierdoor wordt het poeder afgegeven wanneer u inademt. In deze bijsluiter noemen we een opening maken 'doorprikken'.
- Houd de inhalator rechtop en druk beide doorprikknoppen aan de zijkanten van de inhalator tegelijk helemaal in en laat ze daarna weer los. Doe dit slechts één keer. Wanneer de capsule namelijk meer dan één keer wordt doorgeprikkt, kan hij splijten of breken.



**6. Voorbereiding voor inhalatie**

- Houd de inhalator schuin zodat het mondstuk iets omlaag gericht is.
- Op deze manier valt de capsule naar voren in de draaikamer.
- Blijf de inhalator op deze manier schuin houden en adem volledig uit (niet in de inhalator).



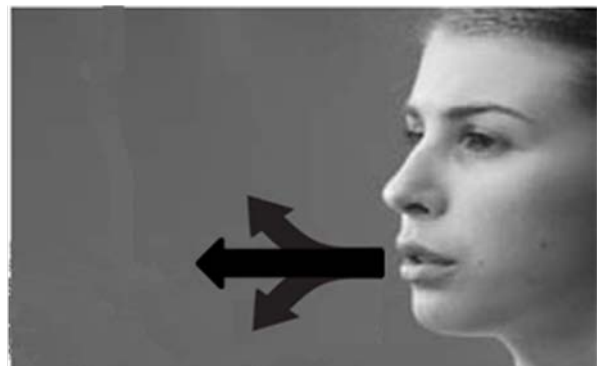
**7. Inhaleren**

- Houd uw hoofd iets achterover.
- Terwijl u de inhalator schuin omlaag houdt, brengt u de inhalator naar uw mond en zorgt u ervoor dat uw lippen goed rond het mondstuk sluiten.
- Adem diep en gelijkmatig in om uw longen te vullen - houd dan gedurende 5 seconden uw adem in. Wanneer u inademt, moet u een 'ratelend' geluid horen doordat de capsule ronddraait in de inhalator. Als u geen geluid hoort, kan het zijn dat de capsule vastzit.
- Als u het ratelende geluid niet hoort, houd dan de inhalator met het mondstuk omlaag gericht vast en tik stevig tegen de onderkant. Probeer niet de capsule los te maken door nogmaals de doorprikknoppen in te drukken. Herhaal de inhalatie om uw dosis binnen te krijgen.



**8. Uitademen**

- Neem de inhalator uit uw mond.
- Adem uit en haal vervolgens weer normaal adem.



**9. Controleer de capsule**

- Kijk of de capsule leeg is - de capsule moet in de inhalator ronddraaien om zijn inhoud af te geven. Als de capsule niet leeg is, moet u mogelijk stap 6 tot en met 8 herhalen.



**10. Verwijder de gebruikte capsule**

- Draai de inhalator ondersteboven, tik tegen de onderkant en gooi de lege capsule weg.

**11. Herhaal stap 3 tot en met 10 voor elke capsule**

- Voer deze stappen voor elk van de tien capsules uit.
- Inhaleer alle capsules na elkaar voor het beste resultaat met Bronchitol.

**Extra informatie over hoe u uw inhalator verzorgt**

- Houd uw inhalator droog en zorg er altijd voor dat uw handen droog zijn voor u de inhalator gebruikt.
- Adem of hoest nooit in uw inhalator.
- Demonteer uw inhalator nooit.
- Plaats nooit een capsule rechtstreeks in het mondstuk van uw inhalator.
- Laat een gebruikte capsule nooit in de kamer van uw inhalator zitten.
- Gebruik elke week een nieuwe inhalator.
- Als uw inhalator defect raakt, gebruik dan uw tweede inhalator en neem contact op met uw arts.

**Reiniging van de inhalator** - Doorgaans geeft uw inhalator gedurende 7 dagen de juiste dosis van het geneesmiddel af zonder dat de inhalator hoeft te worden gereinigd. Als uw inhalator echter toch moet worden gereinigd, doet u dit als volgt:

1. Controleer of uw inhalator leeg is.
2. Was uw inhalator in warm water met het mondstuk open.
3. Schud de inhalator tot er geen grote waterdruppels meer in de inhalator aanwezig zijn.
4. Laat de inhalator aan de lucht drogen - leg hem op de zijkant met het mondstuk open.
5. De inhalator moet volledig drogen; dit kan wel 24 uur duren. Gebruik tijdens het opdrogen uw andere inhalator.