

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Bronchitol 40 mg inhalationspulver, hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En hård kapsel indeholder 40 mg mannitol.

Middeldosis pr. kapsel er 32,2 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Klare, farveløse, hårde kapsler mærket med 'PXS 40 mg', som indeholder hvidt eller næsten hvidt pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Bronchitol er indiceret til behandling af cystisk fibrose (CF) hos voksne på 18 år og derover som tillægsbehandling til bedste behandlingsstandard.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Vurdering af initialdosis*

Før behandling med Bronchitol indledes, skal alle patienter vurderes med henblik på bronkial hyperreaktivitet over for inhaleret mannitol under administration af initialdosen (se pkt. 4.4 og 5.1). Patientens initialdosis af Bronchitol skal anvendes under overvågning og monitorering af en erfaren læge eller andet sundhedspersonale, som har den relevante uddannelse og det relevante udstyr til at udføre spirometri, monitorere iltmætning (SpO<sub>2</sub>) og behandle akut bronkospasme (se pkt. 4.4 og 4.8), herunder korrekt anvendelse af genoplivningsudstyr.

Patienten skal præmedicineres med en bronkodilator 5-15 minutter før initialdosis, men efter måling af baseline-FEV<sub>1</sub> (det luftvolumen, som kan udåndes i løbet af det første sekund af en forceret udånding, som forudgås af en maksimal indånding) og -SpO<sub>2</sub> (iltmætning i blodet). Alle FEV<sub>1</sub>-målinger og al SpO<sub>2</sub>-monitorering udføres 60 sekunder efter dosisinhalation.

Det er vigtigt at undervise patienten i at benytte den korrekte inhalationsteknik under vurderingen af initialdosis.

Vurdering af initialdosis udføres i følgende trin:

Trin 1: Patientens baseline-FEV<sub>1</sub> og -SpO<sub>2</sub> måles før initialdosis

Trin 2: Patienten inhalerer 40 mg (1 x 40 mg kapsler), og SpO<sub>2</sub> monitoreres

Trin 3: Patienten inhalerer 80 mg (2 x 40 mg kapsler), og SpO<sub>2</sub> monitoreres

Trin 4: Patienten inhalerer 120 mg (3 x 40 mg kapsler), FEV<sub>1</sub> måles, og SpO<sub>2</sub> monitoreres

Trin 5: Patienten inhalerer 160 mg (4 x 40 mg kapsler), FEV<sub>1</sub> måles, og SpO<sub>2</sub> monitoreres

## Trin 6: Patientens FEV<sub>1</sub> måles 15 minutter efter initialdosis

Patienter med astma kan midlertidigt opleve reversibel, mild bronkospasme efter bestået vurdering af initialdosis, og derfor skal alle patienter monitoreres, indtil FEV<sub>1</sub> er tilbage på baseliniveau.

### *Terapeutisk dosisregime*

Den terapeutiske dosisplan bør ikke ordineres, førend den indledende vurdering af dosis er foretaget. Patienten skal gennemføre og bestå den indledende dosis vurdering, inden behandling med Bronchitol påbegyndes.

En bronkodilator skal indgives 5-15 minutter før hver dosis Bronchitol.

Den anbefalede dosis af Bronchitol er 400 mg to gange dagligt. Det betyder, at indholdet af 10 kapsler skal inhaleres via inhalatoren to gange dagligt.

Doserne skal tages morgen og aften, idet aftendosis tages 2-3 timer før sengetid.

For patienter, som får flere respirationsbehandlinger, er den anbefalede rækkefølge:

1. Bronkodilator
2. Bronchitol
3. Fysioterapi/motion
4. Dornase alfa (hvis relevant)
5. Inhalationsantibiotika (hvis relevant)

### Særlige populationer

#### *Ældre patienter (≥ 65 år)*

Der foreligger ikke tilstrækkelige data for denne population til at støtte en anbefaling for eller imod dosisjustering.

#### *Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Bronchitol er ikke formelt undersøgt hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. Data fra studie DPM-CF-301 og 302 tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig for disse patientpopulationer.

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn og unge i alderen 6-18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn under 6 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Bronchitol er til inhalation med den inhalator, som medfølger i pakningen. Det må ikke administreres på anden måde eller med en anden inhalator. Kapslerne må ikke sluges.

Kapslerne indføres særskilt i inhalatoren. Kapslernes indhold inhaleres via inhalatoren to gange dagligt med en til to inhalationer. Efter inhalation kasseres den tomme kapsel, før den næste indføres i inhalatoren med så lille forsinkelse mellem kapslerne som muligt.

Inhalatoren skal udskiftes efter en uges brug. Hvis inhalatoren skal rengøres, skal det kontrolleres, at den er tom, hvorefter den skal vaskes i varmt vand. Inhalatoren skal lufttørre helt, før den anvendes igen.

Nærmere oplysninger om anvendelsen af inhalatoren kan findes i indlægssedlen. Patienterne skal rådes til at læse dem grundigt igennem.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof.

Bronkial hyperreaktivitet over for inhaleret mannitol (se pkt. 4.4).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Hyperreaktivitet over for mannitol

Patienter skal overvåges for bronkial hyperreaktivitet overfor inhaleret mannitol under deres indledende vurdering af dosis før de påbegynder den terapeutiske dosisplan med Bronchitol. Hvis patienten er ude af stand til at udføre spirometri eller fuldføre den indledende vurdering af dosis, må de ikke ordineres Bronchitol. Hyperreaktive patienter bør ikke ordineres den terapeutiske dosisplan med Bronchitol (se afsnit 4.3). De sædvanlige forholdsregler vedrørende overvågning af bronkial hyperreaktivitet gælder (se afsnit 4.2).

En patient defineres som hyperreaktiv overfor inhaleret mannitol og må ikke blive ordineret den terapeutiske dosisplan, hvis de oplever noget af det følgende under den indledende vurdering af dosis:

- $\geq 10$  % fald i  $SpO_2$  i forhold til baseline på noget tidspunkt i vurderingen
- Fald i  $FEV_1$  er  $\geq 20$  % i forhold til baseline ved 240 mg kumulativ dosis
- $FEV_1$  er faldet med 20- $<50$  % (i forhold til baseline) ved vurderingens afslutning og vender ikke tilbage til  $<20$  % inden for 15 minutter
- $FEV_1$  er faldet med  $\geq 50$  % (i forhold til baseline) ved vurderingens afslutning

Hvis der er mistanke om en behandlingsfremkaldt hyperreaktiv reaktion, skal Bronchitol seponeres.

Alle patienter skal overvåges, indtil deres  $FEV_1$  er vendt tilbage til baseline-niveauet.

#### Bronkospasme

Bronkospasme kan forekomme i forbindelse med inhalation af lægemidler og er rapporteret i kliniske studie af Bronchitol, også hos patienter, som ikke var hyperreaktive over for initialdosen af inhaleret mannitol (se pkt. 4.8). Bronkospasme behandles med bronkodilator eller efter medicinsk indikation.

Hvis der er tegn på behandlingsfremkaldt bronkospasme, skal lægen omhyggeligt vurdere, om fordelene ved fortsat brug af Bronchitol opvejer risikoen for patienten.

Alle patienter skal evalueres formelt efter ca. 6 ugers behandling med Bronchitol for at vurdere, om der er tegn og symptomer, som tyder på bronkospasme fremkaldt af det aktive stof. I tvivlstilfælde gentages vurderingen af initialdosis som beskrevet i pkt. 4.2.

#### Astma

Sikkerheden/virkningen af Bronchitol hos patienter med astma er ikke formelt undersøgt. Patienter med astma skal monitoreres nøje for tegn på forværring og symptomer på astma efter initialdosen af Bronchitol.

Patienterne skal rådes til at rapportere tegn på forværring og symptomer på astma til deres læge, mens de er i behandling med lægemidlet. Hvis der er tegn på behandlingsfremkaldt bronkospasme, skal lægen omhyggeligt vurdere, om fordelene ved fortsat brug af Bronchitol opvejer risikoen for patienten. Bronkospasme behandles med bronkodilator eller efter medicinsk indikation.

#### Hæmoptyse

Hæmoptyse er en almindelig bivirkning, som er rapporteret i de kliniske studie af Bronchitol. Bronchitol er ikke undersøgt hos patienter med signifikante episoder af hæmoptyse ( $>60$  ml) i de foregående tre måneder. Derfor skal disse patienter monitoreres nøje, og Bronchitol skal tilbageholdes i tilfælde af svær hæmoptyse. Svær/alvorlig hæmoptyse er:

- akut blødning  $\geq 240$  ml inden for 24 timer
- recidiverende blødning  $\geq 100$  ml/dag over flere dage

Genoptagelse eller seponering af Bronchitol efter mindre episoder med hæmoptyse skal ske efter en klinisk vurdering.

#### Hoste

Hoste var en almindelig bivirkning, som blev rapporteret i de kliniske studie af Bronchitol (se pkt. 4.8).

Patienterne skal uddannes i at benytte den korrekte inhalationsteknik under behandlingen og rådes til at rapportere vedvarende hoste i forbindelse med brug af Bronchitol til lægen.

#### Nedsat lungefunktion

Sikkerhed og virkning er ikke vist hos patienter med en FEV<sub>1</sub> på mindre end 30 % af den forventede værdi (se pkt. 5.1). Bronchitol anbefales ikke til disse patienter.

#### Bronkiektasi hos patienter, som ikke har CF

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt hos patienter med bronkiektasi, som ikke har CF. Derfor anbefales behandling med Bronchitol ikke.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle interaktions studie.

Bronchitol er imidlertid anvendt i kliniske studie i forbindelse med standardbehandlinger for cystisk fibrose, f.eks. mucolytika, antibiotika (herunder tobramycin og colistimethatnatrium), bronkodilatorer, pancreasenzymmer, vitaminer, inhalationskortikoider, systemiske kortikoider og analgetika.

Der er ingen data vedrørende samtidig brug af hypertonisk saltopløsning med Bronchitol, da det var udelukket fra fase 3-studierne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der foreligger begrænsede data vedrørende brug af mannitol til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Da virkningen af en eventuel hyperreaktiv reaktion på moderen og/eller fosteret ikke er kendt, bør der udvises forsigtighed ved ordination af Bronchitol til gravide. Som en sikkerhedsforanstaltning bør Bronchitol undgås under graviditet.

#### Amning

Det er ukendt, om mannitol udskilles i human mælk. Udskillelse af mannitol i modermælken er ikke blevet undersøgt hos dyr. Det er derfor ikke muligt at udelukke en risiko for nyfødte/spædbørn. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Bronchitol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved Bronchitol for moderen.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data for virkningen af mannitol på human fertilitet. Der er ikke udført reproduktions studie med mannitol til inhalation. Studie med oralt administreret mannitol tyder imidlertid på, at der ikke er nogen indvirkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Bronchitol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofil

Bronchitol's sikkerhedsprofil er blevet evalueret i kliniske studier med mere end 1200 patienter. (setabel 1).

### Vurdering af initialdosis

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis er hoste (2,9 % af patienterne) (se pkt. 4.4).

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis er bronkospasme (se pkt. 4.4).

### Terapeutisk dosisregime

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hoste (se pkt. 4.4). Det sås hos 8,3 % af patienterne sammenlignet med 4,0 % af patienterne i kontrolarmen. Hoste, som førte til seponering af behandling, var også almindelig og blev observeret hos 4,0 % af patienterne i Bronchitol-behandlingsarmen.

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hæmoptyse. Andelen af patienter, der oplevede hæmoptyse som bivirkning, var henholdsvis 7,3 %, 3,3 % og 3,4 % i Bronchitol-armene i studie 301, 302 og 303 versus 3,4 %, 0 % og 5,6 % i kontrolarmene. Andelen af patienter, der oplevede hæmoptyse, herunder hæmoptyse rapporteret under eksacerbation, var 7,0 % i mannitol-armen og 7,7 % i kontrolarmen (se pkt. 4.4).

### Tabel med oversigt over bivirkninger

Sikkerhedsprofilen for Bronchitol er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske fase 3-studier (herunder data fra vurderingen af startdosen).

Hyppighederne er defineret således:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $\geq 1/100.000$  til  $1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Frekvensen af bivirkninger ved Bronchitol i fase 3-studierne (vurderingen af startdosen og/eller behandlingsfasen)		
Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Bærer af bakteriel sygdom, bronkitis, bronkopneumoni, lungeinfektion, oral candidiasis, faryngitis, stafylokokinfektion, infektion i øvre luftveje
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit, CF-relateret diabetes, dehydrering
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Initial insomni, sygelig tankegang
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Øresmerter
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste, hæmoptyse, orofaryngeale smerter, hvæsende vejrtrækning
	Ikke almindelig	Produktiv hoste, irritation i halsen, astma, bronkospasme, fald i forceret ekspiratorisk volumen, rinoré, dyspnø, dysfoni, hyperventilation, obstruktion af luftvejene,

		kongestion af respirationsveje, misfarvet sputum, hypoksi,
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Posttussiv opkastning, opkastning
	Ikke almindelig	Kvalme, diarré, opstød, flatulens, gastroøsofageal refluks sygdom, glossodyn, kløgn, stomatitis, smerter i øvre abdomen, aftøs stomatitis, odynofagi
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Akne, koldsved, pruritus, udslæt, kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskuloskeletale brystmerter, artralgi, rygsmerter, stivhed i led, muskuloskeletale smerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Tilstand forværret, brystubehag
	Ikke almindelig	Pyreksi, træthed, influenzalignende sygdom, broksmerter, utilpashed, brystmerter
Undersøgelser	Ikke almindelig	Øget alkalisk fosfatase i blodet, positiv sputumtest for bakterier eller svampe

Bivirkninger, der kun forekom ved vurderingen af startdosen (MTT), er dehydrering, fald i forceret ekspiratorisk volumen, hypoksi, diarré, smerter i øvre abdomen, aftøs stomatitis, odynofagi, brystmerter og stigning i alkaliskfosfatase i blodet.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

27 (7,1 %) ud af 378 patienter, som gennemførte mannitol tolerancetesten (MTT) i studie 301, 18 (5,3 %) ud af 341 patienter i studie 302 og 25 (5,1 %) ud af 486 patienter i studie 303 havde en positiv MTT. I studie 301 var de totalt set hyppigst rapporterede bivirkninger under MTT hoste hos 20 (5,3 %) forsøgspersoner, hvæsende vejrtrækning/bronkospasme hos syv (1,9 %) forsøgspersoner og ubehag i brystet hos seks (1,6 %) forsøgspersoner. I studie 302 var den hyppigst rapporterede bivirkning under MTT hoste hos syv patienter (2,1 %), og i studie 303 var den hyppigst rapporterede bivirkning fra MTT også hoste hos otte patienter (1,6 %).

#### Pædiatrisk population (6-17 år)

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn svarer til det, der ses hos voksne.

#### *Initialdosis (6-17 år)*

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis hos den pædiatriske population er hoste (4,8 % af patienterne).

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol under vurdering af initialdosis hos den pædiatriske population er bronkospasme.

#### *Terapeutisk dosisregime (6-17 år)*

Den hyppigst observerede bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hoste. Det sås hos 7,8 % af patienterne sammenlignet med 3,8 % af patienterne i kontrolarmen.

Den vigtigste bivirkning i forbindelse med anvendelse af Bronchitol er hæmoptyse.

Tabel 2: Frekvensen af bivirkninger ved Bronchitol i fase 3-studierne (vurderingen af startdosen og/eller behandlingsfasen) – pædiatrisk population (6 til 17 år).
--

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Initial insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Øresmerter
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Hoste, tilstand forværret, hæmoptyse, orofaryngeale smerter, brystubehag, hvæsende vejrtrækning, astma, produktiv hoste
	Ikke almindelig	Bronchitis, bronkopneumoni, dysfoni, hyperventilation, misfarvet sputum, irritation i halsen, faryngitis, infektion i øvre luftveje, bronkospasme, dyspnø, brystmerter
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Opkastning, posttussiv opkastning
	Ikke almindelig	Kvalme, odynofagi, kløgning
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Pruritus, kløende udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskuloskeletale brystmerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Urininkontinens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Pyreksi
Undersøgelser	Almindelig	Sputum med identificerede bakterier

Bivirkninger, som kun opstod ved-vurderingen af startdosen (MTT), er bronkospasmer, brystmerter, odynofagi og kløgning.

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)  
E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

## 4.9 Overdosering

Modtagelige personer kan opleve bronkokonstriktion i tilfælde af en inhaleret overdosis. Hvis der forekommer overdreven hoste og bronkokonstriktion, skal der gives en beta<sub>2</sub>-agonist og desuden ilt, hvis det er nødvendigt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod hoste og forkølelse, mucolytika ATC-kode: R05CB16

#### Virkningsmekanisme

Bronchitol er et hyperosmotisk inhalationslægemiddel. Den præcise virkningsmekanisme er ukendt, men inhaleret mannitol kan ændre de viskoelastiske egenskaber i mucus, øge hydreringen af det periciliære væskelag og bidrage til øget mucusclearance af de retinerede sekreter gennem mucociliær aktivitet. Produktiv hoste kan bidrage til clearance af sputum.



### Farmakodynamisk virkning

I ITT-populationen i en ublindet dosisrespons studie, DPM-CF-202, var middelværdien (SD) for den procentvise ændring i FEV<sub>1</sub> for dosen på 400 mg 8,75 (SD: 12,4) og -1,569 (SD: 9,0) for dosen på 40 mg (p < 0,0001).

### Klinisk virkning og sikkerhed

Der er gennemført tre 26-ugers, dobbeltblindede, randomiserede, kontrollerede parallelarm-, fase 3-interventions studie (DPM-CF-301, DPM-CF-302 og DPM-CF-303), hvor 324 (DPM-CF-301) og 318 (DPM-CF-302) patienter i alderen 6 år og derover i forholdet 3:2 blev randomiseret til inhaleret mannitol 400 mg to gange dagligt eller til kontrol (inhaleret mannitol 50 mg to gange dagligt). I det tredje studie (DPM-CF-303) blev 423 voksne patienter randomiseret i forholdet 1:1 til inhaleret mannitol 400 mg to gange dagligt eller kontrol. 27 (7,1 %) ud af 378 patienter, som gennemførte mannitololerancetesten (MTT) i studie 301, 18 (5,3 %) ud af 341 patienter i studie 302 og 25 ud af 486 patienter (5,1 %) i studie 303 havde en positiv MTT defineret som enten 1) et fald i FEV<sub>1</sub> >20 % i forhold til baseline ved midtpunktet (trin 4) eller 2) et fald i forhold til baseline ved testens afslutning på > 20 %, som ikke bedredes til < 20 % inden for 15 minutter, eller 3) som havde et fald i FEV<sub>1</sub> > 50 % i forhold til baseline ved testens afslutning (trin 6), eller 4), som havde et fald i SpO<sub>2</sub> til < 89 % under proceduren. Yderligere 2,8 % (n=34) af patienterne fra de tre studie havde ufuldstændige MTT'er og blev ikke randomiseret.

Den forventede middelværdi (SD) for baseline-FEV<sub>1</sub>-procent i studie DPM-CF-301 (sikkerhedspopulation, N= 295) var 62,4 (SD:16,45) og 61,4 (SD:16,13) i henholdsvis mannitol- og kontrolgruppen. De tilsvarende tal for studie DPM-CF-302 (N=305) er som følger: 65,24 (SD:13,90) og 64,35 (SD:15,29). I studie DPM-CF-303 (N=423) var den forventede baseline FEV<sub>1</sub>-procent 63,17 (SD: 15,15) og 62,98 (SD: 13,65). I studie DPM-CF-301 var 64,4 % af patientpopulationen voksne, mens dette tal i studie DPM-CF-302 var 49,5 %. Der indgik kun voksne patienter i studie DPM-CF-303. Femoghalvtreds procent af patienterne fik rhDNase i studie DPM-CF-301, mens i dette tal var 75 % i studie DPM-CF-302, og for DPM-CF-303 var det 67,6 %. Procentdelen af patienter, som fik inhalationsantibiotika, var 55 % i studie DPM-CF-301, 56 % i studie DPM-CF-302 og 52 % i studie DPM-CF-303.. Samtidig administration med hypertont saltvand var ikke tilladt i disse studie.

Det primære forudbestemte endepunkt, dvs. ændringen i FEV<sub>1</sub> (ml) i forhold til baseline i den modificerede ITT-population (mITT) (henholdsvis n=269, 297 og 423 i studie DPM-CF-301, DPM-CF-302 og DPM-CF-303), sammenlignet med kontrolgruppen over de 26 uger er vist i tabel 3 sammen med FEV<sub>1</sub>, der er angivet som forventet absolut og relativ ændring i %.

Tabel 3 – Ændring i FEV<sub>1</sub> i forhold til baseline over 26 uger i mITT-populationen og den voksne population

	Estimat af virkning					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV <sub>1</sub> (95 % CI)	p-værdi	FEV <sub>1</sub> (95 % CI)	p-værdi	FEV <sub>1</sub> (95 % CI)	p-værdi
	Samlet population					
	N=269		N=297		N=423	
<b>Absolut 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>Absolut forventet %</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>Relativ forventet %</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>

	Voksen population					
	N=171		N=144		N=423	
<b>Absolut 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>Absolut forventet %</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>Relativ forventet %</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>

Bemærk: Der var nogle forskelle i analysemetoder på tværs af de 3 studier. I DPM-CF-303 blev imputation af manglende data udført ved anvendelse af en BOCF-tilgang (*baseline observation carried forward*), hvorimod ingen imputation blev udført i DPM-CF-301 eller DPM-CF-302.

Behandlingseffekten af Bronkitol på FEV<sub>1</sub> var mindre evident i undergruppen af patienter, som modtog samtidig rhDNase-behandling. Hos rhDNase-brugerne i studie 301 var den relative ændring i forventet FEV<sub>1</sub> % i forhold til baseline over 26 ugers behandling 2,83 (95 % CI -0,62, 6,27). For ikke-brugere var den relative ændring 4,30 (95 % CI 0,53, 8,07). I undersøgelse 302 var den relative ændring (95 % CI) for rhDNase-brugere og ikke-brugere henholdsvis 3,21 (-0,61, 7,03) og 4,73 (-1,93, 11,40). I studie 303 var den relative ændring (95 % CI) for rhDNase-brugere og ikke-brugere henholdsvis 1,30 (-0,91, 3,51) og 4,45 (0,52, 8,38).

Studie 303 viste ikke en bedre behandlingseffekt af Bronkitol på FEV<sub>1</sub> for kvindelige patienter, for hvem den underliggende cystiske fibrose kan være mere udtalt i forhold til mænd på grund af årsager, som ikke er fuldt forstået. Hos kvindelige patienter var den justerede gennemsnitlige ændring i FEV<sub>1</sub> på 27 ml for Bronkitol og 44 ml for kontrolgruppen, hvilket antyder en potentielt ringere fordel ved Bronkitol på lungefunktion sammenlignet med kontrolgruppen, skønt forskellen ikke var statistisk signifikant (p=0,480).

Antallet af forsøgspersoner med mindst en protokoldefineret pulmonal eksacerbation (PDPE, defineret af tilstedeværelse af mindst 4 symptomer og tegn plus anvendelse af intravenøse antibiotika) var 18,1 % i mannitolarmen og 28 % i kontrolarmen i studie 301 (ITT-population). I undersøgelse 302 havde 15,2 % af forsøgspersonerne i mannitolarmen og 19 % i kontrolarmen en PDPE. I studie 303 havde 13,4 % af forsøgspersonerne i mannitolarmen og 13,6 % i kontrolarmen en PDPE.

Den estimerede virkning af behandling (middelværdiændring og 95 % CI i forhold til baseline over 26 uger, mITT-population) på FVC var 108,78 ml (95 % CI: 49,21, 168,35) i studie 301, 71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) i studie 302 og 40 ml (95 % CI: -12, 92) i studie 303.

### Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn og unge under 18 år endnu ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

I studie DPM-CF-301 og 302 blev den relative % forventet FEV<sub>1</sub> sammenlignet med kontrolgruppen hos børn (6-11 år) forbedret med henholdsvis 0,44 % (95 % CI -5,90, 6,77, N=43) og 6,1 % (95 % CI -1,28, 13,54, N=59) over 26 uger (p=0,892 og 0,104).

Hos unge (12-17 år) blev den relative ændring i % forventet FEV<sub>1</sub> sammenlignet med kontrolgruppen forbedret med henholdsvis 3,31 % (95 % CI -2,29, 8,90, N=55) og 0,42 % (95 % CI -5,45, 6,29, N=94) over 26 uger (p=0,245 og 0,888).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

I en studie af 18 raske, unge, mandlige, frivillige forsøgspersoner var den absolutte biotilgængelighed af mannitolpulver til inhalation sammenlignet med mannitol administreret intravenøst  $0,59\% \pm 0,15$ . Absorptionshastigheden og absorptionsomfang for mannitol efter inhaleret administration var meget lig den, der blev observeret efter peroral administration.  $T_{max}$  efter inhaleret administration var  $1,5 \pm 0,5$  timer.

I en studie af 9 patienter med cystisk fibrose (6 voksne, 3 unge), som brugte 400 mg inhalationsmannitol som enkeltdosis (Dag 1) og derefter to gange dagligt i 7 dage (Dag 2-7), var de farmakokinetiske parametre sammenlignelige for voksne og unge, dog undtaget en længere gennemsnitlig tilsyneladende terminalhalveringstid for unge (Dag 1 = 7,29 timer, Dag 7 = 6,52 timer) sammenlignet med voksne (Dag 1 = 6,10 timer, Dag 7 = 5,42 timer). Totalt set viste sammenligningen af AUC'er mellem Dag 1 og Dag 7 en tidsafhængighed af farmakokinetik, hvilket tydede på linearitet ved det dosisniveau, som blev administreret i denne studie.

#### Biotransformation

En lille procentdel af systemisk absorberet mannitol gennemgår metabolisering til glykogen og kuldioxid i leveren. Studie med rotter, mus og mennesker har vist, at mannitol ikke har toksiske metabolitter. Metaboliseringsvejen for inhaleret mannitol er ikke undersøgt i farmakokinetiske studie.

#### Distribution

Lungeaflejnings studie har vist en aflejring på 24,7 % af inhaleret mannitol, hvilket bekræfter dets distribution til målorganet. Ikke-kliniske toksikologiske studie tyder på, at mannitol, som inhaleres i lungerne, absorberes i blodet, og den maksimale serumkoncentration nås efter 1 time. Der er ingen dokumentation for, at mannitol akkumuleres i kroppen, og derfor blev distributionen af inhaleret mannitol ikke undersøgt i PK-studie.

#### Elimination

Den kumulative mængde mannitol, som blev filtreret til urinen over den 24-timers indsamlingsperiode, var sammenlignelig for inhaleret (55 %) og peroral (54 %) mannitol. Når mannitol administreres intravenøst, elimineres det stort set uændret ved glomerulær filtration, og 87 % af dosis udskilles i urinen inden for 24 timer. Middelterminalhalveringstiden hos voksne var omkring 4-5 timer i serum og omkring 3,66 timer i urin.

#### Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Bronchitol hos børn og unge i alderen 6-18 år er endnu ikke klarlagt.

De begrænsede data, der foreligger for unge i alderen 12-17 år, tyder på, at de farmakokinetiske parametre for inhaleret mannitol er sammenlignelige med den voksne populations.

Der foreligger ingen data for børn under 12 år.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Hos hanrotter blev der efter 13 ugers dosering med inhaleret mannitol observeret forhøjede cirkulerende lymfocytter og mandibulær lymfeknudeplasmacytose ved doser på over 9,3 gange den maksimale dosis. Det forhøjede lymfocytaltal lå inden for historiske kontrolværdier, progredierede ikke og var stort set forsvundet ved afslutningen af studie levende fase og efter seponering af behandling. Denne virkning blev ikke bemærket hos andre arter og resulterede ikke i kliniske tegn.

Hos hunde blev der observeret forhøjet forekomst af hoste både under og umiddelbart efter administration af både høj og lav dosis inhaleret mannitol. Der forekom ingen behandlingsrelateret bivirkning ved mere end 13 gange den maksimale terapeutiske dosis.

Der har ikke vist sig nogen mutagen eller genotoksisk virkning, når mannitol blev analyseret i et standardbatteri af genotoksicitetstest.

Mannitol blev vist ikke at være irriterende i en isoleret bovin øjentest, eller når det blev indført i kaninøjne.

Der blev ikke observeret nogen tegn på karcinogenicitet, når mannitol blev administreret i kosten ( $\leq 5\%$ ) hos mus og rotter i 2 år. Der er ikke udført karcinogenicitets studie med mannitol til inhalation.

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitets studie med mannitol til inhalation. Studie med mannitol administreret via andre veje viste imidlertid ingen virkning på fosteroverlevelsen hos mus, rotter og hamstere og på fosterudviklingen hos rotter og kaniner.

Der er ikke udført reproduktionsstudie med mannitol til inhalation. Studie med mannitol administreret peroralt viste imidlertid ingen teratogen virkning hos mus eller rotter ved doser på op til 1,6 g/kg eller hos hamstere ved 1,2 g/kg.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Ingen.

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Inhalatoren og hæften kasseres 1 uge efter første brug.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares under 30 °C.

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt. Kapslerne må kun tages ud umiddelbart før brug.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/polyamid/PVC/aluminiumsblister. Æsker med 10 eller 280 kapsler til henholdsvis initialdosis og behandling.

Æsken med initialdosis indeholder 1 blister (med 10 kapsler) og en inhalator.

2-ugers-æsken indeholder 28 blistere (med 10 kapsler hver) og to inhalatorer.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/760/001-002

**9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. april 2012

Dato for seneste fornyelse: 11. januar 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

25.02.2019

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.