

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține manitol 40 mg.

Doza medie eliberată per capsulă este de 32,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat

Capsule incolore, transparente, marcate cu „PXS 40 mg” conținând pulbere albă sau aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Bronchitol este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la adulți cu vârsta de 18 ani și peste ca terapie adjuvantă la cel mai bun tratament standard.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea dozei de inițiere (400 mg) a tratamentului cu Bronchitol trebuie efectuată sub supravegherea și monitorizarea unui medic cu experiență sau a unui alt cadru medical pregătit în mod corespunzător, în unități dotate cu echipamente pentru efectuarea spirometriei, monitorizării saturației în oxigen (SpO<sub>2</sub>) și abordării terapeutice a bronhospasmului acut (vezi pct. 4.4 și 4.8), incluzând utilizarea adecvată a echipamentelor de resuscitare.

#### Doze

##### *Evaluarea dozei de inițiere*

Înainte de începerea tratamentului cu Bronchitol, toți pacienții trebuie evaluați pentru hiperreactivitate bronșică la administrarea inhalatorie de manitol, în timpul utilizării dozei de inițiere (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pacientul trebuie pre-tratat medicamentos cu un bronhodilatator, cu 5-15 minute înainte de administrarea dozei de inițiere, dar după măsurarea valorilor inițiale ale FEV<sub>1</sub> și SpO<sub>2</sub> (saturație de oxigen în sânge). Toate măsurătorile FEV<sub>1</sub> și monitorizarea SpO<sub>2</sub> trebuie efectuate la 60 de secunde după inhalarea dozei.

Este importantă instruirea pacientului în practicarea tehnicii inhalatorii corecte în timpul evaluării dozei de inițiere.

Evaluarea dozei de inițiere trebuie efectuată în conformitate cu pașii următori:

Pasul 1: valorile inițiale ale FEV<sub>1</sub> și SpO<sub>2</sub> ale pacientului se măsoară înainte de administrarea dozei de inițiere.

Pasul 2: pacientul inhalează 40 mg (1 x capsulă a 40 mg) și se monitorizează SpO<sub>2</sub>.

Pasul 3: pacientul inhalează 80 mg (2 x capsule a 40 mg) și se monitorizează SpO<sub>2</sub>.

Pasul 4: pacientul inhalează 120 mg (3 x capsule de 40 mg), se măsoară FEV<sub>1</sub> și se monitorizează SpO<sub>2</sub>.

Pasul 5: pacientul inhalează 160 mg (4 x capsule de 40 mg), se măsoară FEV<sub>1</sub> și se monitorizează SpO<sub>2</sub>.

Pasul 6: se măsoară valoarea FEV<sub>1</sub> a pacientului la 15 minute după administrarea dozei de inițiere.

Pacienții cu astm bronșic pot prezenta bronhospasm ușor temporar, reversibil, după ce au trecut de etapa de evaluare a dozei de inițiere și, prin urmare, toți pacienții trebuie monitorizați până când FEV<sub>1</sub> a revenit la valorile inițiale.

#### *Schema terapeutică*

Schema terapeutică nu trebuie prescrisă înainte de etapa de evaluare a dozei de inițiere.

Pentru pacienții care urmează mai multe terapii respiratorii, ordinea recomandată este:

1. Bronhodilatator (trebuie să se administreze cu 5-15 minute înainte de Bronchitol).
2. Bronchitol
3. Fizioterapie/exerciții fizice
4. Alfa dornază (dacă este cazul)
5. Antibiotice inhalatorii (dacă este cazul)

Doza recomandată de Bronchitol este de 400 mg de două ori pe zi. Pentru această doză este necesară inhalarea conținutului a zece capsule, prin intermediul dispozitivului inhalator, de două ori pe zi.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală sau hepatică*

Bronchitol nu a fost studiat în mod specific la pacienți cu insuficiență renală și hepatică. Datele disponibile din studiile DPM-CF-301 și 302 sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la aceste grupe speciale de pacienți.

##### *Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)*

Nu există date suficiente la această grupă specială de pacienți care să confirme o recomandare pentru sau împotriva ajustării dozei.

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Bronchitol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate formula o recomandare privind dozele.

Siguranța și eficacitatea utilizării Bronchitol la copii cu vârsta sub 6 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

#### Mod de administrare

Bronchitol se administrează pe cale inhalatorie orală, cu ajutorul inhalatorului furnizat în ambalaj. Nu trebuie să se administreze pe altă cale sau cu ajutorul oricărui alt inhalator. Capsulele nu trebuie înghițite.

Dozele trebuie administrate dimineața și seara, iar seara doza trebuie administrată cu 2-3 ore înainte de culcare.

Fiecare capsulă se încarcă separat în dispozitiv. Conținutul capsulelor este inhalat cu ajutorul dispozitivului inhalator, printr-una sau două inspirații. După inhalare, fiecare capsulă goală este aruncată înainte de introducerea următoarei capsule în dispozitivul inhalator, cu un timp cât mai mic între administrarea capsulelor.

Dispozitivul inhalator se înlocuiește după o săptămână de utilizare. Dacă inhalatorul necesită curățare, se va asigura faptul că dispozitivul este gol, apoi se va spăla cu apă caldă și, înainte de reutilizare, se va lăsa inhalatorul să se usuce complet la aer.

Instrucțiuni detaliate privind modul de utilizare a inhalatorului sunt disponibile în broșura de informare a pacientului. Pacienții trebuie sfătuiți să le citească cu atenție.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă.

Hiperreactivitate bronșică la administrarea inhalatorie de manitol (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Hiperreactivitate la manitol

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperreactivității bronșice la administrarea inhalatorie de manitol în timpul evaluării dozei de inițiere, înainte de a începe tratamentul cu Bronchitol conform schemei terapeutice. În cazul incapacității de efectuare a spirometriei, pacienții nu pot parcurge etapa de evaluare a dozei de inițiere și nu trebuie să li se prescrie Bronchitol. Se aplică precauțiile obișnuite cu privire la monitorizarea hiperreactivității bronșice (vezi pct. 4.2). Pacienților hiperreactivi nu trebuie să li se prescrie schema terapeutică cu Bronchitol (vezi pct. 4.3).

Un pacient este definit drept hiperreactiv la administrarea inhalatorie de manitol și ca urmare, nu trebuie să i se prescrie schema terapeutică, dacă prezintă oricare dintre următoarele:

- scădere  $\geq 10\%$  a  $SpO_2$  față de valoarea inițială de referință, în orice moment al evaluării;
- scăderea  $FEV_1 \geq 20\%$  față de valoarea inițială de referință la doza cumulativă de 240 mg;
- la sfârșitul evaluării  $FEV_1$  a scăzut cu o valoare cuprinsă între 20 și  $< 50\%$  (față de valoarea inițială de referință) și nu revine la  $< 20\%$  în decurs de 15 minute;
- $FEV_1$  a scăzut  $\geq 50\%$  (față de valoarea inițială de referință) la sfârșitul evaluării.

Dacă se suspectează o reacție hiperreactivă indusă de terapie, trebuie să se întrerupă administrarea Bronchitol.

#### Bronhospasm

La inhalarea medicamentului se poate produce bronhospasm, acesta fiind raportat în asociere cu Bronchitol în cadrul studiilor clinice, chiar și la pacienții care nu au fost hiperreactivi la manitolul administrat inhalator în etapa de evaluare a dozei de inițiere (vezi pct. 4.8). Bronhospasmul trebuie tratat cu un bronhodilatator sau conform indicațiilor medicale.

În cazul în care există dovezi de bronhospasm indus de terapie, medicul trebuie să evalueze cu atenție dacă beneficiile utilizării ulterioare de Bronchitol sunt mai mari decât riscurile pentru pacient.

Toți pacienții trebuie reexaminați după aproximativ șase săptămâni de tratament cu Bronchitol, pentru evaluarea semnelor și simptomelor care sugerează un bronhospasm indus medicamentos. Evaluarea dozei de inițiere descrisă la pct. 4.2 trebuie repetată dacă există incertitudini.

#### Astm bronșic

Siguranța/eficacitatea utilizării manitolului la pacienții cu astm bronșic nu a fost studiată în mod corespunzător. Pacienții cu astm bronșic trebuie monitorizați cu atenție pentru agravarea semnelor și simptomelor de astm bronșic după administrarea dozei de inițiere a tratamentului cu Bronchitol.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze medicului lor agravarea semnelor și simptomelor de astm bronșic din timpul tratamentului. În cazul în care există dovezi de bronhospasm indus de terapie, medicul trebuie să evalueze cu atenție dacă beneficiile utilizării ulterioare de Bronchitol sunt mai mari decât riscurile pentru pacient. Bronhospasmul trebuie tratat cu un bronhodilatator sau conform indicațiilor medicale.

### Hemoptizie

Hemoptizia a fost raportată în mod frecvent în asociere cu utilizarea de Bronchitol în cadrul studiilor clinice. Bronchitol nu a fost studiat la pacienți cu antecedente de episoade semnificative de hemoptizii (> 60 ml) în precedentele trei luni. În consecință, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție, iar administrarea de Bronchitol trebuie întreruptă în caz de hemoptizie masivă. O hemoptizie masivă/gravă este considerată drept:

- sângerări acute  $\geq 240$  ml într-o perioadă de 24 de ore
- sângerări recurente  $\geq 100$  ml pe zi, în decurs de mai multe zile.

Reinstituirea sau întreruperea tratamentului cu Bronchitol ca urmare a unor episoade mai reduse de hemoptizie trebuie efectuată pe baza deciziei clinice.

### Tuse

Tusea a fost raportată foarte frecvent în asociere cu utilizarea de Bronchitol în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți în practicarea tehnicii inhalatorii corecte în timpul tratamentului și sfătuiți să raporteze medicului lor tusea persistentă asociată cu utilizarea Bronchitol.

### Insuficiență pulmonară

Siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate la pacienți cu o valoare a FEV<sub>1</sub> mai mică de 30% din cea prevăzută (vezi pct. 5.1). Utilizarea Bronchitol nu este recomandată la acești pacienți.

### Bronșiectazie neasociată cu FC

Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite la pacienți cu bronșiectazie neasociată cu FC. Prin urmare, tratamentul cu Bronchitol nu este recomandat.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii standard privind interacțiunile.

Cu toate acestea, Bronchitol a fost utilizat în studii clinice în asociere cu terapii standard pentru fibroza chistică, cum sunt mucolitice, antibiotice (inclusiv tobramicină și colistimetat de sodiu), bronhodilatatoare, enzime pancreatice, vitamine, corticosteroizi administrați inhalator și sistemic și analgezice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Există date limitate (mai puțin de 300 de rezultate provenite din expunerea în cursul sarcinii) legate de utilizarea manitolului la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Întrucât efectele unei posibile reacții hiperreactive asupra mamei și/sau fătului nu sunt cunoscute, trebuie luate măsuri de precauție când se prescrie Bronchitol la femeile gravide. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Bronchitol în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă manitolul se elimină în laptele matern la om. Eliminarea manitolului în laptele matern nu a fost studiată la animale. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea terapiei cu Bronchitol, ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și de beneficiile terapiei cu Bronchitol pentru femeie.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la fertilitate pentru manitol. Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale cu manitol administrat inhalator. Cu toate acestea, studiile efectuate cu manitol administrat pe cale orală nu indică efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Bronchitol nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### Evaluarea dozei de inițiere

Reacția adversă cel mai frecvent observată asociată cu utilizarea Bronchitol în timpul etapei de evaluare a dozei de inițiere este tusea (3,6% din pacienți), (vezi pct. 4.4).

Reacția adversă cea mai importantă asociată cu utilizarea Bronchitol în timpul etapei de evaluare a dozei de inițiere este bronhospasmul (vezi pct. 4.4).

##### Schema terapeutică

Reacția adversă cel mai frecvent observată asociată cu utilizarea Bronchitol este tusea (vezi pct. 4.4). Aceasta a fost observată la 10,2% dintre pacienți, în comparație cu 5,0% dintre pacienții din grupul de control. Tusea care a dus la încetarea tratamentului a fost raportată, de asemenea, în mod frecvent și a fost observată la 4,7% dintre pacienții din grupul de tratament cu Bronchitol.

Reacția adversă cea mai importantă asociată cu utilizarea Bronchitol este hemoptizia. Procentele de pacienți care au prezentat hemoptizie ca reacție adversă au fost de 7,3% și de 2,9% în grupurile de tratament cu Bronchitol pentru studiile 301 și, respectiv, 302, comparativ cu 3,4% și 0% în grupurile de control. Incidența totală a hemoptiziei, inclusiv în timpul exacerbarii, a fost de 15,8% în grupurile de tratament cu manitol și de 14,6% în grupurile de control (vezi pct. 4.4).

##### Tabel cu reacții adverse

Frecvențele indicate în Tabelele 1 și 2 se bazează pe observațiile din ziua screeningului și din timpul a două studii clinice comparative pivot care au investigat efectul Bronchitol (populație de siguranță, 361 de pacienți tratați cu Bronchitol).

Frecvențele sunt definite astfel:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $\geq 1/100000$  și  $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse asociate cu Bronchitol în timpul fazei de tratament și în ziua screeningului

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Purtător de boală bacteriană Candidoză orală Infecție stafilococică
Tulburări metabolice și de nutriție			Scădere a apetitului alimentar Diabet asociat cu FC Deshidratare <sup>1</sup>
Tulburări psihice			Insomnie inițială Gânduri morbide
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeli <sup>2</sup>
Tulburări acustice și vestibulare			Dureri auriculare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Hemoptizie Stare agravată <sup>2</sup>	Wheezing <sup>1</sup> Bacterii identificate în

		Dureri faringo-laringiene Tuse <sup>1</sup> Disconfort toracic <sup>2</sup> Wheezing Tuse productivă Iritații ale gâtului	spută Astm bronșic Rinoree Bronhospasm <sup>2</sup> Rezultat pozitiv la testul de depistare a fungilor în spută Disfonie Dispnee Hiperventilație Tulburare obstructivă a căilor respiratorii Congestie a căilor respiratorii Modificare a culorii sputei Bronșită Bronhopneumonie Infecție pulmonară Faringită Infecție a căilor respiratorii superioare Hipoxie <sup>1</sup> Tuse productivă <sup>1</sup> Scădere a volumului expirator forțat <sup>1</sup> Dureri toracice <sup>1</sup> Iritații ale gâtului <sup>1</sup>
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături post-tuse Vărsături	Greață <sup>2</sup> Vărsături <sup>1</sup> Diaree <sup>1</sup> Erucție Flatulență Boală de reflux gastroesofagian Glosodinie Senzatie de vomă <sup>2</sup> Stomatită Dureri abdominale superioare <sup>1</sup> Stomatită aftoasă <sup>1</sup> Odinofagie <sup>1</sup> Vărsături post-tuse <sup>1</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Acnee Transpirații reci Prurit Erupții cutanate tranzitorii Erupții cutanate pruriginoase
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri toracice musculo-scheletice Artralgie Dureri dorsale Rigiditate articulară Dureri musculo-scheletice

Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Boală asemănătoare gripei Obsoală <sup>2</sup> Dureri asociate herniei Stare generală de rău Febră
Investigații diagnostice			Creștere a valorii concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reacție adversă apărută în ziua screeningului

<sup>2</sup>Reacție adversă apărută atât în timpul fazei de tratament, cât și în ziua screeningului

Douăzeci și șapte (7%) din 389 de pacienți incluși în studiul 301 și 14 (4,1%) din 342 de pacienți incluși în studiul 302 nu au fost randomizați din cauza unui test pozitiv de toleranță la manitol (MTT). În studiul 301, per ansamblu, evenimentele raportate cel mai frecvent în timpul MTT au fost tusea la 18 (4,8%) subiecți, wheezing-ul/bronhospasmul la opt (2,1%) subiecți și disconfortul toracic la șase (1,6%) subiecți. În studiul 302, cel mai frecvent semn sau simptom clinic raportat în timpul MTT a fost tusea (7,9%).

#### Copii și adolescenți (cu vârsta între 6 și 17 ani)

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele observate la adulți.

#### *Doză de inițiere*

Reacția adversă cel mai frecvent observată asociată cu utilizarea Bronchitol în timpul etapei de evaluare a dozei de inițiere la copii și adolescenți este tusea (4,8% dintre pacienți).

Reacția adversă cea mai importantă asociată cu utilizarea Bronchitol în timpul etapei de evaluare a dozei de inițiere la copii și adolescenți este bronhospasmul.

#### *Schema terapeutică*

Reacția adversă cel mai frecvent observată asociată cu utilizarea Bronchitol este tusea. Aceasta a fost observată la 7,8% dintre pacienți în comparație cu 3,8% dintre pacienții din grupul de control.

Reacția adversă cea mai importantă asociată cu utilizarea Bronchitol este hemoptizia.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse asociate cu Bronchitol în timpul fazei de tratament și în ziua screeningului – copii și adolescenți

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice			Insomnie inițială
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeli <sup>2</sup>
Tulburări acustice și vestibulare			Dureri auriculare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse <sup>2</sup> Stare agravată Hemoptizie Dureri faringo-laringiene Bacterii identificate în spută Disconfort toracic Wheezing Astm bronșic Tuse productivă	Bronșită Bronhopneumonie Disfonie Hiperventilație Modificare a culorii sputei Iritații ale gâtului Faringită Infecție a căilor respiratorii superioare Bronhospasm <sup>1</sup> Dispnee



			Disconfort toracic <sup>1</sup> Dureri toracice <sup>1</sup>
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături Vărsături post-tuse	Greață <sup>2</sup> Vărsături <sup>1</sup> Odinofagie <sup>1</sup> Vărsături post-tuse <sup>1</sup> Senzație de vomă <sup>1</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit Erupții cutanate pruriginoase
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Dureri toracice musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare			Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Febră

<sup>1</sup>Reacție adversă apărută în ziua screeningului

<sup>2</sup>Reacție adversă apărută atât în timpul fazei de tratament, cât și în ziua screeningului

#### 4.9 Supradozaj

Persoanele susceptibile pot prezenta bronhoconstricție în cazul unui supradozaj produs prin inhalare. Dacă apar tuse excesivă și bronhoconstricție, trebuie să se administreze un beta<sub>2</sub>-agonist și oxigen, dacă este necesar.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate pentru tuse și răceală, mucolitice. Codul ATC: R05CB16

#### Mecanism de acțiune

Bronchitol este un medicament hiperosmotic cu administrare inhalatorie. Deși nu se cunoaște cu exactitate mecanismul de acțiune, manitolul administrat inhalator poate modifica proprietățile vâscoelastice ale mucusului, poate crește hidratarea stratului de fluid periciliar și poate contribui la creșterea eliminării mucusului din secrețiile reținute prin activitatea mucociliară. Tusea productivă poate contribui la eliminarea sputei.

#### Efecte farmacodinamice

La populația ITT dintr-un studiu deschis de evaluare a răspunsului în funcție de doză, cu medicație cunoscută, DPM-CF-202, modificarea procentuală medie (SD) a valorii FEV<sub>1</sub> în cazul administrării dozei de 400 mg a fost de 8,75 (SD: 12,4) și de -1,569 (SD: 9,0) pentru doza de 40 mg (p < 0,0001).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate două studii intervenționale de fază 3, dublu-oarbe, randomizate, cu grupuri paralele, controlate, cu durata de 26 de săptămâni (DPM-CF-301 și DPM-CF-302), în care 324 (DPM-CF-301) și 318 (DPM-CF-302) pacienți cu vârsta de 6 ani și peste au fost randomizați într-o proporție de 3:2 în grupul de tratament cu administrare inhalatorie de manitol 400 mg de două ori pe zi sau în grupul de control (administrare inhalatorie de manitol 50 mg de două ori pe zi). Douăzeci și șapte (7%) din 389 de pacienți incluși în studiul 301 și 14 (4,1%) din 342 de pacienți incluși în studiul 302 nu au fost randomizați din cauza unui test pozitiv de toleranță la manitol (MTT), definit drept fie 1) o scădere a valorii FEV<sub>1</sub> > 20% față de valoarea inițială de referință la jumătatea intervalului (pasul 5), fie 2) scădere > 20% față de valoarea inițială de referință la sfârșitul testului, care nu a revenit la < 20% în decurs de 15 minute, fie 3) înregistrarea unei scăderi a valorii FEV<sub>1</sub> > 50% față de valoarea inițială de referință la sfârșitul testului (pasul 6), fie 4) înregistrarea unei scăderi a valorii SpO<sub>2</sub> la < 89% în

timpul procedurii. Alți 4% (n=27) dintre pacienții din cele două studii prezentau teste MTT incomplete și nu au fost randomizați.

Procentul FEV<sub>1</sub> inițial mediu (SD) prevăzut în studiul DPM-CF-301 (populație de siguranță, N= 295) a fost de 62,4 (SD:16.45) și de 61,4 (SD:16.13) în grupurile cu de tratament cu manitol și, respectiv, grupurile de control. Rezultatele următoare sunt pentru studiul DPM-CF-302 (N=305): 65,24 (SD:13.90) și 64,35 (SD:15.29). În studiul DPM-CF-301, 64,4% dintre pacienți erau adulți, în timp ce în studiul DPM-CF-302, această cifră era de 49,5%. 55% dintre pacienți erau tratați cu rhDNază în studiul DPM-CF-301, în timp ce în studiul DPM-CF-302, această cifră era de 75%. Procentul de pacienți tratați cu antibiotice inhalatorii a fost de 55% în studiul DPM-CF-301 și de 56% în studiul DPM-CF-302. Administrarea concomitentă de soluție salină hipertona nu a fost permisă în aceste studii.

Criteriul principal de evaluare pre-specificat, respectiv modificarea față de valoarea inițială de referință a FEV<sub>1</sub> (ml) la populația ITT modificată (mITT) (n = 269 în studiul DPM-CF-301 și n = 297 în studiul DPM-CF-302) în comparație cu grupul de control în cursul perioadei de 26 de săptămâni, este indicat în Tabelul 1 alături de valoarea FEV<sub>1</sub>, prezentat ca modificare procentuală absolută și relativă prevăzută.

Tabelul 1 – Modificarea FEV<sub>1</sub> față de valoarea inițială de referință în decurs de 26 de săptămâni la populațiile mITT și la pacienții adulți

	Estimarea amplitudinii efectului			
	DPM-CF-301		DPM-CF-302	
	FEV <sub>1</sub> (ÎI 95%)	Valoarea p	FEV <sub>1</sub> (ÎI 95%)	Valoarea p
	Populație generală			
	N=269		N=297	
<b>Valoare ml absolută</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>Valoare procentuală absolută prevăzută</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>Valoare procentuală relativă prevăzută</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>
	Populație adultă			
	N=171		N=144	
<b>Valoare ml absolută</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>Valoare procentuală absolută prevăzută</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>Valoare procentuală relativă prevăzută</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>

La utilizatorii de rhDNază din studiul 301, modificarea relativă a valorii FEV<sub>1</sub> procentuale prevăzute față de valoarea inițială de referință de-a lungul a 26 de săptămâni de tratament a fost de 2,83 (ÎI 95% - 0,62, 6,27). Pentru neutilizatorii, modificarea relativă a fost de 4,30 (ÎI 95% 0,53, 8,07). În studiul 302, modificarea relativă (ÎI 95%) pentru utilizatorii și neutilizatorii de rhDNază a fost de 3,21 (-0,61, 7,03) și, respectiv, de 4,73 (-1,93, 11,40).

Numărul de subiecți cu cel puțin o exacerbare pulmonară definită în protocol (PDPE, definită prin prezența a cel puțin 4 simptome și semne, plus utilizarea de antibiotice intravenoase) a fost de 18,1%

în grupul de tratament cu manitol și de 28% în ramura de control în cadrul studiului 301 (populație ITT). În studiul 302, 15,2% subiecți din grupul de tratament cu manitol și 19% din grupul de control prezentau o PDPE.

Efectul estimat al tratamentului (modificarea medie și intervalul de încredere de 95% față de valoarea inițială de referință în decurs de 26 de săptămâni, populație mITT) asupra FVC a fost de 108,78 ml (Î 95%: 49,21, 168,35) în studiul 301 și de 71,4 ml (Î 95%: 10,57, 132,13) în studiul 302.

### Copii și adolescenți

După cum s-a menționat la pct. 4.2, siguranța și eficacitatea utilizării Bronchitol la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

În studiile efectuate la copii (6-11 ani), valoarea FEV<sub>1</sub> procentuală relativă prevăzută, comparată cu valoarea din grupul de control, s-a îmbunătățit cu 0,44% în studiul DPM-CF-301 (Î 95% -5,90, 6,77, N=43) și cu 6,1% în studiul DPM-CF-302 (Î 95% -1,28, 13,54, N=59) în decurs de 26 de săptămâni (p=0,892 și 0,104).

La adolescenți (12-17 ani), modificarea relativă a valorii FEV<sub>1</sub> procentuale prevăzute, comparată cu grupul de control, s-a îmbunătățit cu 3,31% în studiul DPM-CF-301 (Î 95% -2,29, 8,90, N=55) și cu 0,42% în studiul DPM-CF-302 (Î 95% -5,45, 6,29, N=94) în decurs de 26 de săptămâni (p=0,245 și 0,888).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Într-un studiu efectuat la 18 voluntari adulți sănătoși de sex masculin, biodisponibilitatea absolută a pulberii inhalatorii de manitol comparativ cu biodisponibilitatea manitolului administrat intravenos a fost de 0,59% ± 0,15.

Viteza și gradul de absorbție ale manitolului după administrarea inhalatorie au fost foarte similare cu cele observate după administrarea orală. T<sub>max</sub> după administrarea inhalatorie a fost de 1,5 ± 0,5 ore.

Într-un studiu efectuat la 9 pacienți cu fibroză chistică (6 adulți, 3 adolescenți), în care s-au utilizat 400 mg de manitol administrat inhalator sub formă de doză unică (Ziua 1), apoi de două ori pe zi timp de 7 zile (Zilele 2-7), parametrii farmacocinetici au fost similari pentru adulți și adolescenți, cu excepția unui timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu aparent mai lung pentru adolescenți (Ziua 1 = 7,29 ore, Ziua 7 = 6,52 ore) față de adulți (Ziua 1 = 6,10 ore, Ziua 7 = 5,42 ore). În general, compararea valorilor ASC între Ziua 1 și Ziua 7 a demonstrat o independență temporală a farmacocineticii, indicând liniaritate la valorile de doze administrate în acest studiu.

### Biotransformare

Un mic procent de manitol absorbit sistemic este metabolizat hepatic, transformându-se în glicogen și dioxid de carbon. Studiile efectuate la șobolani, șoareci și om au demonstrat că manitolul nu are metaboliți toxici. Calea de metabolizare a manitolului administrat inhalator nu a fost examinată în studiile de farmacocinetică.

### Distribuție

Studiile referitoare la depunerea pulmonară au demonstrat o depunere de 24,7% a manitolului administrat inhalator, confirmând distribuția acestuia în organul țintă. Studiile de toxicologie non-clinică indică faptul că manitolul inhalat în plămâni se absoarbe în fluxul sanguin, concentrația plasmatică maximă atinsă producându-se la 1 oră. Nu există dovezi că manitolul se acumulează în organism, prin urmare, distribuția manitolului administrat inhalator nu a fost examinată în studiile de farmacocinetică.

### Eliminare

Cantitatea cumulativă de manitol filtrată în urină în cursul perioadei de colectare de 24 de ore a fost similară pentru manitolul administrat inhalator (55%) și oral (54%). Când se administrează intravenos, manitolul se elimină în mare măsură nemodificat prin filtrare glomerulară, iar 87% din doză se excretă

în urină în decurs de 24 de ore. La adulți, timpul de înjumătățire mediu a fost de aproximativ 4-5 ore din plasmă și de aproximativ 3,66 ore din urină.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Bronchitol la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Adolescenți cu vârsta între 12 și 17 ani

Datele limitate disponibile la această grupă de vârstă indică faptul că parametrii farmacocinetici ai manitolului administrat inhalator sunt similari cu cei observați la adulți. Nu există date disponibile pentru copii cu vârsta sub 12 ani.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

La șobolanii masculi, după 13 săptămâni de administrare inhalatorie de manitol, au fost observate valori crescute ale limfocitelor circulante și plasmocitoză la nivelul ganglionilor limfatici mandibulari în cazul utilizării de doze de 9,3 ori mai mari decât doza maximă. Numărul crescut de limfocite s-a încadrat în limitele valorilor istorice de control, nu a progresat și, în esență, s-a remis până la sfârșitul fazei *in vivo* a studiului și după întreruperea tratamentului. Acest efect nu a fost observat la nicio altă specie și nu a determinat semne clinice.

La câini, în cazul administrării inhalatorii de manitol în doze mici și mari, s-a observat o incidență crescută a tusei atât în timpul administrării dozelor, cât și imediat după aceea. Nu s-a produs nicio reacție adversă asociată tratamentului în cazul utilizării unei doze de 13 ori mai mari decât doza terapeutică maximă.

Nu au fost relevate efecte mutagene sau genotoxice atunci când manitolul a fost analizat într-o serie standard de teste de genotoxicitate.

Manitolul nu s-a dovedit iritant într-un test izolat pe ochi de bovine sau când a fost introdus în ochi la iepuri.

Nu s-au observat semne de carcinogenitate atunci când s-a administrat manitol ( $\leq 5\%$ ) în alimentație la șoareci și șobolani timp de 2 ani. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu manitol administrat inhalator.

Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și a dezvoltării cu manitol administrat inhalator. Cu toate acestea, studiile efectuate cu manitol administrat pe alte căi nu au indicat niciun efect asupra supraviețuirii fetoșilor la șoareci, șobolani și hamsteri și asupra dezvoltării embriofetale la șobolani și iepuri.

Nu au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale cu manitol administrat inhalator. Totuși, studiile efectuate cu manitol administrat pe cale orală nu au indicat efecte teratogene la șoareci sau șobolani, la doze de până la 1,6 g/kg, sau la hamsteri, la doze de 1,2 g/kg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Fără excipienți.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

A se arunca inhalatorul și capacul acestuia la 1 săptămână după prima utilizare.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

Capsulele de Bronchitol trebuie păstrate întotdeauna în blister pentru a fi protejate de umiditate și trebuie scoase doar imediat înainte de utilizare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Capsulele de Bronchitol 40 mg sunt disponibile în blistere duble din aluminiu, în cutii conținând 10 capsule pentru etapa de evaluare a dozei de inițiere și în cutii cu 280 de capsule pentru utilizare terapeutică.

Cutia destinată etapei de evaluare a dozei de inițiere conține 1 blister (a 10 capsule) și un dispozitiv inhalator.

Cutia destinată tratamentului cu durata de 2 săptămâni conține 28 de blistere (a câte 10 capsule fiecare) și două dispozitive inhalatoare.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited,  
The Priory,  
Stomp Road,  
Burnham,  
Buckinghamshire,  
SL1 7LW,  
Regatul Unit.

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active și ale fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Doncaster Pharmaceuticals Group Ltd.  
Kirk Sandall Industrial Estate  
Kirk Sandall  
Doncaster, South Yorkshire DN3 1QR  
Regatul Unit

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

*Sistemul de farmacovigilență*

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență prezentat în modulul 1.8.1. al Autorizației de punere pe piață este implementat și funcțional înaintea și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

*Planul de management al riscului (PMR)*

DAPP se angajează să efectueze activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform cu Planul de management al riscului agreat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, o versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului.

*RPAS-uri*

Ciclul RPAS al medicamentului trebuie să urmeze cerințele standard, cu excepția cazului în care CHMP decide altfel.

## **• CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Înainte de lansarea medicamentului în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață stabilește conținutul și formatul materialelor educaționale împreună cu autoritatea națională competentă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că, în momentul lansării, toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să utilizeze și/sau să prescrie Bronchitol primesc un pachet educațional.

Pachetul educațional trebuie să conțină următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și Broșura de informare a pacientului
- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Materialele educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conștie într-o broșură care să includă informații despre următoarele elemente cheie:

- Riscul de bronhospasm în timpul tratamentului
  - Necesitatea de a efectua etapa de evaluare a dozei de inițiere a tratamentului cu Bronchitol, pentru identificarea pacienților care prezintă hiperreactivitate bronșică ca răspuns la administrarea inhalatorie de manitol, prin măsurarea gradului de bronhoconstricție determinată de administrarea secvențială de manitol.
  - Modul de efectuare în siguranță a etapei de evaluare a dozei de inițiere a tratamentului cu Bronchitol și durata monitorizării pacientului.
  - Modul de interpretare a rezultatelor etapei de evaluare a dozei de inițiere a tratamentului cu Bronchitol, drept Acceptat, Eșuat sau Incomplet.
  - Faptul că dozele terapeutice de Bronchitol trebuie prescrise doar dacă pacientul a trecut de etapa de evaluare a dozei de inițiere.
  - Necesitatea premedicației cu un bronhodilatator cu 5-15 minute înainte de începerea etapei de evaluare a dozei de inițiere a tratamentului cu Bronchitol și înainte de fiecare administrare terapeutică de Bronchitol.
  - Necesitatea de a verifica dacă pacientul știe cum să utilizeze corect bronhodilatatorul.
  - Necesitatea de a reexamina pacientul după aproximativ șase săptămâni, pentru evaluarea semnelor și simptomelor de bronhospasm.
  - Riscul de bronhospasm în timpul tratamentului pe termen lung, chiar dacă etapa de evaluare a dozei de inițiere a tratamentului cu Bronchitol a fost inițial trecută, și necesitatea reiterării acestei etape, în caz de incertitudini.
  
- Riscul de hemoptizie în timpul tratamentului
  - Faptul că Bronchitol nu a fost studiat la pacienți cu antecedente de hemoptizie semnificativă (> 60 ml) în precedentele trei luni.
  - Necesitatea monitorizării și momentul întreruperii tratamentului.
  
- Potențialul risc de sechele asociate tusei în timpul tratamentului
  - Necesitatea de a instrui pacientul pentru reducerea la minimum a tusei în timpul administrării prin utilizarea tehnicii inhalatorii corecte.

• **OBLIGAȚII PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP trebuie să investigheze, de asemenea, eficacitatea și siguranța utilizării Bronchitol la copii și adolescenți cu fibroză chistică. Protocolul de studiu trebuie stabilit cu CHMP înainte de începerea studiului, iar rezultatele finale trebuie puse la dispoziția CHMP și EMA până în iunie 2015.	Iunie 2015
Solicitantul este invitat să prezinte analize periodice ale studiului FC la fiecare 6 luni timp de 3 ani și anual timp de 2 ani. Raportul final este așteptat în trimestrul I al anului 2018.	Trimestrul I 2018



**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE – AMBALAJ PENTRU ETAPA DE EVALUARE A DOZEI DE ÎNIȚIERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat  
Manitol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține manitol 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat.

10 capsule și 1 inhalator

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Etapa de evaluare a dozei de inițiere trebuie efectuată sub supraveghere medicală și trebuie să includă monitorizarea funcției plămânilor.

A se utiliza conform indicațiilor medicului dumneavoastră.

Vezi prospectul pentru instrucțiuni referitoare la dispozitivul inhalator.

Capsulele conțin pulbere pentru inhalare orală și se utilizează cu ajutorul dispozitivului inhalator inclus în ambalaj.

Nu scoateți capsulele din blister decât imediat înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru administrare inhalatorie.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Capsulele nu trebuie înghițite.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited  
The Priory  
Stomp Road  
Burnham  
Buckinghamshire  
SL1 7LW  
Regatul Unit

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/0/00/000/000

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE – AMBALAJ PENTRU TRATAMENT CU DURATA DE 2 SĂPTĂMÂNI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat  
Manitol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține manitol 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat.

Ambalaj pentru tratament cu durata de 2 săptămâni, cu 280 de capsule și 2 inhalatoare

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se utiliza conform indicațiilor medicului dumneavoastră.

Vezi prospectul inclus în ambalaj pentru instrucțiuni referitoare la dispozitivul inhalator.

Capsulele conțin pulbere pentru inhalare orală și se utilizează cu ajutorul dispozitivului inhalator inclus în ambalaj.

Nu scoateți capsulele din blister decât imediat înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru administrare inhalatorie.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Capsulele nu trebuie înghițite.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited  
The Priory  
Stomp Road  
Burnham  
Buckinghamshire  
SL1 7LW  
Regatul Unit

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/0/00/000/000

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat  
Manitol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pharmaxis

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat Manitol**

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Bronchitol și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bronchitol
3. Cum să utilizați Bronchitol
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Bronchitol
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Bronchitol și pentru ce se utilizează**

##### **Ce este Bronchitol**

Bronchitol conține un medicament numit manitol, care este o substanță mucolitică.

##### **Pentru ce se utilizează Bronchitol**

Bronchitol este destinat utilizării la adulți cu vârsta de 18 ani și peste. În afară de administrarea Bronchitol, veți continua să utilizați, în mod normal, și celelalte medicamente pe care le luați pentru fibroza chistică.

##### **Cum acționează Bronchitol**

Bronchitol se inhalează în plămâni pentru a ameliora fibroza chistică, o boală ereditară care afectează glandele din plămâni, intestin și pancreas care secretă fluide cum sunt mucusul și sucurile digestive.

Bronchitol ajută prin creșterea cantității de apă de la suprafața căilor dumneavoastră respiratorii și din mucusul dumneavoastră. Acest lucru ajută plămânii să elimine mai ușor mucusul. De asemenea, ajută la ameliorarea stării plămânilor și respirației dumneavoastră. Drept urmare, puteți prezenta o „tuse productivă”, care ajută, de asemenea, la eliminarea mucusului din plămâni.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bronchitol**

##### **Nu utilizați Bronchitol**

- dacă sunteți alergic la manitol
- dacă medicul dumneavoastră nu v-a testat sensibilitatea la manitol. Înainte de a începe tratamentul cu Bronchitol, medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți căile respiratorii prea sensibile la manitol. Dacă sunteți prea sensibil la manitol, căile dumneavoastră respiratorii se vor îngusta și este posibil să vă fie mai greu să respirați.

În cazul în care oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza acest medicament.

##### **Atenționări și precauții**

- dacă aveți astm bronșic;

- dacă ați tușit vreodată sânge sau ați avut vreodată sânge în spută;
- dacă aveți fibroză chistică severă, în special dacă funcția plămânilor dumneavoastră, măsurată prin volumul expirator forțat în prima secundă a expirului (FEV<sub>1</sub>), este, de obicei, mai mică de 30%.

Înainte să utilizați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Inhalarea medicamentelor poate cauza constricție toracică și respirație șuierătoare, iar aceste efecte pot apărea imediat după ce luați acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să luați prima doză de Bronchitol și va verifica funcția plămânilor dumneavoastră înainte, în timpul și după administrare. Medicul dumneavoastră vă poate cere să utilizați alte medicamente, cum este un bronhodilatator, înainte de a lua Bronchitol.

Inhalarea medicamentelor poate cauza, de asemenea, tuse, efect ce poate apărea în cazul administrării Bronchitol. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă tusea nu dispăre sau vă îngrijorează.

### **Copii și adolescenți**

Bronchitol nu trebuie utilizat de copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Motivul este faptul că există informații limitate cu privire la acest grup de persoane.

### **Bronchitol împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Puteți continua să vă luați medicamentele pentru fibroză chistică atunci când utilizați Bronchitol, inclusiv antibioticele administrate inhalator, cum sunt tobramicină și colistimetat de sodiu. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Bronchitol.

### **Sarcina, alăptarea**

- Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament, dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Trebuie să evitați utilizarea acestui medicament dacă sunteți gravidă.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament, dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă acest medicament se elimină în laptele matern la om.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este puțin probabil ca Bronchitol să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi orice unelte sau utilaje.

### **3. Cum să utilizați Bronchitol**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Bronchitol este inspirat (inhalat) cu ajutorul inhalatorului furnizat în ambalaj. Luați întotdeauna bronhodilatatorul înainte de a utiliza Bronchitol. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 400 mg (10 capsule) de două ori pe zi.

### **Când să utilizați acest medicament**

Utilizați Bronchitol în cadrul rutinei dumneavoastră zilnice normale de tratament. Ordinea sugerată este următoarea, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă recomandă altfel:

1. Utilizați bronhodilatatorul;
2. Așteptați 5 până la 15 minute;

3. Utilizați Bronchitol înainte de fizioterapie, dacă aceasta face parte din rutina dumneavoastră de tratament.
4. Alfa dornază (Pulmozyme), dacă face parte din rutina dumneavoastră de tratament
5. Antibiotice inhalatorii, dacă fac parte din rutina dumneavoastră de tratament

### **Cât să utilizați**

#### Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

##### Doză de inițiere

Înainte de a vi se prescrie Bronchitol, medicul dumneavoastră vă va ajuta să luați prima doză de Bronchitol și va testa funcția plămânilor dumneavoastră la fiecare pas, pentru a se asigura de faptul că nu sunteți sensibil la manitol. Prima doză este luată în 4 pași:-

- Pasul 1 – 1 capsulă (40 mg)
- Pasul 2 – 2 capsule (80 mg)
- Pasul 3 – 3 capsule (120 mg)
- Pasul 4 – 4 capsule (160 mg)

La sfârșitul etapei de evaluare a dozei de inițiere, veți ajunge să utilizați 10 capsule (400 mg), ceea ce reprezintă doza uzuală.

##### Doză de tratament (ambalaje pentru tratament cu durata de 2 săptămâni)

- Trebuie să utilizați Bronchitol în fiecare zi.
- Doza uzuală este de 10 capsule (400 mg) inhalate dimineața și 10 capsule inhalate seara.
- Seara, luați doza de cu cel puțin 2-3 ore înainte de a merge la culcare.
- Pentru obținerea celor mai bune rezultate, inhalați fiecare capsulă una după alta, astfel încât să existe un timp cât mai scurt între administrarea capsulelor.

### **Cum să utilizați medicamentul**

- **Nu introduceți capsulele în gură.** Pulberea din capsule trebuie inhalată doar cu ajutorul inhalatorului inclus în ambalaj.
- Utilizați un nou inhalator în fiecare săptămână.
- Cele zece capsule sunt introduse în inhalator una câte una.
- Inhalați conținutul capsulei cu ajutorul inhalatorului, printr-una sau două inspirații.

Pentru instrucțiuni privind modul de utilizare a inhalatorului, vezi sfârșitul prospectului.

### **Dacă utilizați mai mult Bronchitol decât trebuie**

În cazul în care credeți că ați utilizat o cantitate prea mare de medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil:

- să simțiți că nu puteți respira;
- să prezentați respirație șuierătoare;
- să tușiți mult.

Medicul vă poate administra oxigen și medicamente care să vă ajute să respirați.

### **Dacă uitați să utilizați Bronchitol**

- Dacă uitați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți și continuați ca de obicei. Totuși, dacă se apropie ora la care trebuie administrată doza următoare, nu mai luați doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să utilizați Bronchitol**

Dacă încetați să utilizați Bronchitol, simptomele dumneavoastră se pot agrava. Nu încetați să utilizați Bronchitol fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați acest medicament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Încetați să utilizați Bronchitol și adresați-vă imediat unui medic dacă observați următoarele reacții adverse grave:**

- Dificultăți la respirație, care pot fi cauzate de îngustarea căilor respiratorii, agravare a simptomelor de astm bronșic sau respirație șuierătoare. Aceste reacții apar frecvent, putând afecta până la 1 din 10 persoane.
- Tuse cu sânge sau prezența sângelui în spută. Această reacție apare frecvent.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

- Tuse severă. Această reacție apare frecvent.
- Agravare a simptomelor. Această reacție apare frecvent.

**Alte reacții adverse includ:**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Tuse

Frecvente

- Disconfort toracic
- Dureri de cap
- Durere în partea din spate a gurii și gâtului și disconfort la înghițire
- Iritații ale gâtului
- Vărsături, vărsături după tuse

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Senzație de arsură sau de durere la nivelul limbii
- Diabet zaharat asociat cu fibroza chistică
- Dureri toracice și abdominale
- Modificare a vocii
- Transpirații reci
- Congestie.
- Deshidratare
- Scădere a poftei de mâncare
- Diaree
- Dureri la nivelul urechilor
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețală
- Senzație de rău
- Gripă și febră
- Meteorism
- Arsuri în capul pieptului
- Dureri asociate herniei
- Hiperventilație
- Mâncărimi, erupții trecătoare pe piele, acnee
- Rigiditate și durere la nivelul articulațiilor
- Gânduri morbide
- Ulcerații la nivelul gurii și herpes
- Infecții ale căilor respiratorii

- Scurgere a nasului
- Infecție a sputei
- Tulburări ale somnului
- Infecție cu levuri la nivelul gurii (candidoză)
- Eliminarea accidentală de urină

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

## **5. Cum se păstrează Bronchitol**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

După ce este scoasă din blister, capsula trebuie utilizată imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Bronchitol:**

Substanța activă este manitol. Fiecare capsulă conține manitol 40 miligrame. Doza medie inhalată per capsulă este de 32,2 miligrame de manitol.

### **Cum arată Bronchitol și conținutul ambalajului:**

Bronchitol se prezintă sub formă de capsule care conțin pulbere pentru inhalare. Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat conțin o pulbere albă sau aproape albă. Capsulele sunt incolore, transparente, imprimate cu „PXS 40 mg”. Pulberea este inhalată în plămâni cu ajutorul inhalatorului furnizat în ambalaj.

Un ambalaj cu Bronchitol pentru etapa de evaluare a dozei de inițiere conține 1 blister cu 10 capsule și 1 inhalator. Acest ambalaj se utilizează în timpul etapei de evaluare a dozei de inițiere efectuate de medicul dumneavoastră.

Un ambalaj cu Bronchitol pentru tratamentul cu durata de 2 săptămâni conține 28 de blistere a câte 10 capsule (280 capsule în total) și 2 inhalatoare. Acest ambalaj este pentru uz terapeutic.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited, The Priory, Stomp Road, Burnham, Buckinghamshire, SL1 7LW, Regatul Unit.

### **Fabricantul**

Doncaster Pharmaceuticals Group Ltd, Kirk Sandall Industrial Estate, Kirk Sandall, Doncaster, South Yorkshire, DN3 1QR, Regatul Unit.

Acest prospect a fost revizuit în luna AAAA.

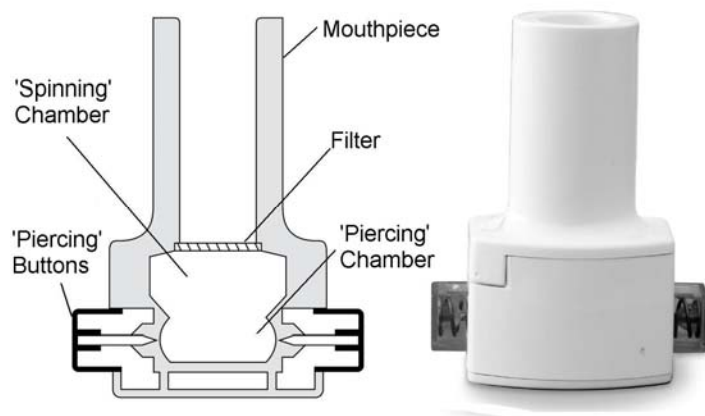
### Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri cu alte website-uri despre boli rare și tratamente.

---

### Cum se utilizează inhalatorul

În continuare este prezentată o diagramă care ilustrează cum arată inhalatorul. Utilizați doar inhalatorul furnizat în ambalaj.



„Spinning” chamber	Cameră de „centrifugare”
Mouthpiece	Piesă bucală
Filter	Filtru
„Piercing” Chamber	Cameră de „perforare”
„Piercing” Buttons	Butoane de „perforare”

### Dispozitiv inhalator

Următorii pași explică modul de utilizare a inhalatorului. Pentru mai multe recomandări privind modul de întreținere a inhalatorului dumneavoastră, vă rugăm să consultați sfârșitul instrucțiunilor.

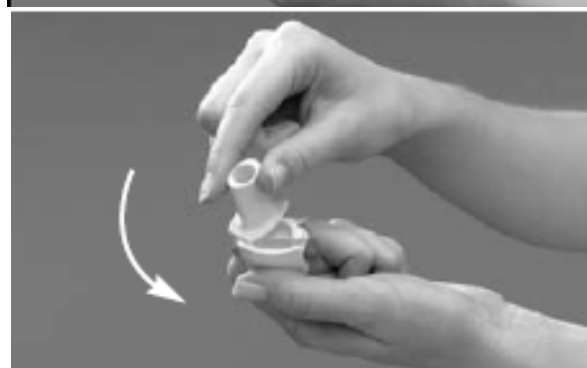
#### 1. Scoateți capacul

- Cu ambele mâini, țineți inhalatorul în poziție verticală și scoateți capacul.



#### 2. Deschideți inhalatorul

- Țineți ferm partea de jos a inhalatorului cu o mână.



- Trebuie să țineți inhalatorul de partea de jos, pentru a vă asigura că nu apăsați butoanele de perforare.
- Apoi deschideți-l răsucind piesa bucală în direcția săgeții de pe inhalator.

### 3. Introduceți capsula

- Mai întâi asigurați-vă că aveți mâinile uscate.
- Apoi scoateți o capsulă din blister (scoateți capsula doar imediat înainte de utilizare).
- Introduceți capsula în spațiul în formă de capsulă din partea de jos a inhalatorului.



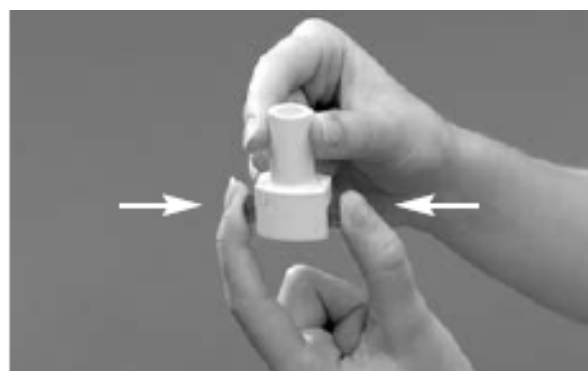
### 4. Închideți inhalatorul

- Țineți inhalatorul în poziție verticală.
- Apoi răsuciți piesa bucală în poziția închis – când inhalatorul este închis, veți auzi un „clic”.



### 5. Practicați un orificiu în capsulă

- Aceasta permite eliberarea pulberii din capsulă atunci când inspirați. În acest prospect, numim „perforare” practicarea unui orificiu.
- Țineți inhalatorul în poziție verticală și apăsați complet și în același timp ambele butoane de „perforare” de pe laturile inhalatorului, apoi eliberați-le. Faceți acest lucru doar o singură dată. Motivul este faptul că perforarea capsulei de mai multe ori poate cauza divizarea sau spargerea acesteia.



### 6. Pregătiți-vă pentru inhalare

- Înclinați inhalatorul astfel încât piesa bucală să fie orientată ușor în jos.



- Acest lucru permite capsulei să cadă în față în camera de centrifugare.
- Țineți inhalatorul astfel înclinat și expirați complet (la distanță de inhalator).

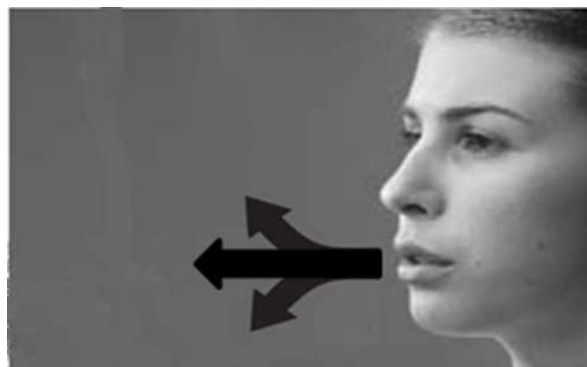
### 7. **Inhalați**

- Înclinați ușor capul pe spate.
- Ținând inhalatorul înclinat în jos, introduceți inhalatorul în gură și aveți grijă să strângeți bine buzele în jurul piesei bucale.
- Inspirați adânc și constant pentru a vă umple plămânilor – apoi țineți-vă respirația timp de 5 secunde. Când inspirați, ar trebui să auziți un „zornăit” pe măsură ce capsula se învârtă în inhalator. Dacă nu se întâmplă acest lucru, capsula poate fi blocată.
- Dacă nu auziți zornăitul, țineți inhalatorul cu piesa bucală orientată în jos și loviți ferm partea de jos. Nu încercați să desprindeți capsula apăsând din nou butoanele de perforare. Repetați inhalarea pentru a vă administra doza.



### 8. **Expirați**

- Scoateți inhalatorul din gură.
- Expirați și apoi respirați din nou normal.



### 9. **Verificați capsula**

- Vedeți dacă este goală capsula – capsula trebuie să se învârtă în inhalator pentru a se goli. Dacă aceasta nu s-a golit, poate fi necesar să repetați pașii 6-8.



### 10. **Scoateți capsula utilizată**

- Răsturnați inhalatorul, loviți ușor partea de jos și aruncați capsula goală.

### 11. **Repetăți pașii 3-10 pentru fiecare capsulă**

- Efectuați acești pași pentru fiecare dintre cele zece capsule.
- Pentru a obține cele mai bune rezultate cu Bronchitol, inhalați fiecare capsulă una după alta.

### **Informații suplimentare privind modul de întreținere a inhalatorului dumneavoastră**

- Mențineți inhalatorul uscat și asigurați-vă întotdeauna că aveți mâinile uscate înainte de a-l utiliza.
- Nu respirați și nu tușiți niciodată în inhalator.
- Nu demontați niciodată inhalatorul.
- Nu amplasați niciodată o capsulă direct în piesa bucală a inhalatorului.



- Nu lăsați niciodată o capsulă utilizată în camera inhalatorului.
- Utilizați un nou inhalator în fiecare săptămână.
- Dacă inhalatorul se sparge, utilizați al doilea inhalator și adresați-vă medicului dumneavoastră.

**Curățarea inhalatorului** – de obicei, inhalatorul va administra doza corectă de medicament timp de 7 zile, fără a necesita curățare. Cu toate acestea, dacă inhalatorul trebuie curățat, parcurgeți pașii de mai jos:

1. Asigurați-vă că inhalatorul este gol.
2. Spălați inhalatorul cu apă caldă, ținând piesa bucală deschisă.
3. Scuturați-l până când nu mai rămân picături mari de apă în inhalator.
4. Lăsați-l să se usuce la aer – așezați-l pe o parte cu piesa bucală deschisă.
5. Trebuie să-l lăsați să se usuce complet, ceea ce poate dura până la 24 de ore. În timp ce se usucă, utilizați celălalt inhalator.