

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bronchitol, poudre pour inhalation en gélules, 40 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 40 mg de mannitol.

La dose moyenne délivrée par gélule est de 32,2 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélules.

Gélules transparentes et incolores portant l'inscription «PXS 40 mg» et contenant de la poudre blanche ou blanchâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Bronchitol est indiqué dans la mucoviscidose chez les adultes âgés de 18 ans et plus en tant que traitement d'appoint d'une prise en charge thérapeutique standard optimale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Test d'initiation du traitement

Avant d'instaurer le traitement par Bronchitol, il convient d'évaluer chez tous les patients l'hyperréactivité bronchique au mannitol inhalé avec l'administration d'une dose d'initiation (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'initiation du traitement par Bronchitol devra être réalisée sous la supervision et la surveillance d'un médecin ou d'un professionnel de santé ayant reçu une formation appropriée et disposant de l'équipement nécessaire pour réaliser une spirométrie, surveiller la saturation sanguine en oxygène (SpO₂), traiter un bronchospasme aigu (voir rubriques 4.4 et 4.8) ainsi que mettre en route une réanimation.

Un bronchodilatateur sera administré 5 à 15 minutes avant la dose d'initiation, mais après mesure du VEMS (volume expiratoire maximum à la première seconde) et de la SpO₂ (saturation du sang en oxygène) de base. Toutes les mesures de VEMS et la surveillance de la SpO₂ doivent être réalisées 60 secondes après l'inhalation de la dose.

Il convient également, au cours de la réalisation de ce test, de former le patient à la technique d'utilisation correcte du dispositif d'inhalation.

Le test d'initiation sera effectué en suivant les étapes suivantes :

Étape 1 : mesure du VEMS et de la SpO₂ de base avant la prise de la dose d'initiation

Étape 2 : inhalation de 40 mg (1 gélule de 40 mg), puis mesure de la SpO₂

Étape 3 : inhalation de 80 mg (2 gélules de 40 mg), puis mesure de la SpO₂

Étape 4 : inhalation de 120 mg (3 gélules de 40 mg), puis mesure du VEMS et de la SpO₂
Étape 5 : inhalation de 160 mg (4 gélules de 40 mg), puis mesure du VEMS et de la SpO₂
Étape 6 : mesure du VEMS 15 minutes après la prise de la dose d'initiation.

Les patients asthmatiques sont susceptibles de présenter un léger bronchospasme à la suite du test. Par conséquent, tous les patients doivent être gardés sous surveillance jusqu'au retour complet du VEMS à sa valeur de base.

Posologie du traitement régulier :

La posologie du traitement régulier ne sera prescrite qu'après réalisation complète et interprétation finalisée du test d'initiation. Le patient doit effectuer et réussir l'évaluation de la dose initiale avant de commencer le traitement par Bronchitol.

Un bronchodilatateur doit être administré 5 à 15 minutes avant chaque dose de Bronchitol.

La dose recommandée de Bronchitol est de 400 mg deux fois par jour soit 10 gélules à inhaler à l'aide du dispositif d'inhalation deux fois par jour.
Le traitement doit être administré le matin et le soir, la dose du soir devant être prise 2 à 3 heures avant le coucher.

Chez les patients recevant plusieurs traitements par voie inhalée, l'ordre d'administration recommandé est le suivant :

1. Bronchodilatateur
2. Bronchitol
3. Physiothérapie/exercice
4. Dornase alfa (le cas échéant)
5. Antibiotiques inhalés (le cas échéant)

Populations spécifiques :

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données disponibles dans la population des sujets de plus de 65 ans sont insuffisantes pour établir des recommandations sur la nécessité ou non d'un ajustement de la dose.

Insuffisance rénale ou hépatique

Bronchitol n'a pas été formellement étudié en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Des données issues des études cliniques DPM-CF-301 et 302 suggèrent qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Bronchitol chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais elles ne permettent pas d'établir la posologie.

La sécurité et l'efficacité de Bronchitol chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Bronchitol est administré par inhalation à l'aide de l'inhalateur fourni dans la boîte. Il ne doit être administré par aucune autre voie, ni en utilisant aucun autre inhalateur. Les gélules ne doivent pas être avalées.

Chaque gélule doit être insérée séparément dans le dispositif. Le contenu des gélules est inhalé à l'aide de l'inhalateur en une ou deux inspirations. Après l'inhalation, chaque gélule vide est jetée avant l'insertion de la gélule suivante dans le dispositif d'inhalation, avec un temps d'attente le plus court possible entre les gélules.

Le dispositif d'inhalation doit être remplacé après une semaine d'utilisation. Si l'inhalateur a besoin d'être nettoyé, il convient de s'assurer en premier lieu que le dispositif est vide, puis de le laver à l'eau chaude et de bien le laisser sécher à l'air libre avant de le réutiliser.

Des instructions détaillées sur le mode d'utilisation de l'inhalateur figurent dans la notice d'information du patient. Il convient de conseiller aux patients de les lire attentivement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité (allergie) à la substance active.

Hyperréactivité bronchique au mannitol inhalé (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperréactivité au mannitol

L'hyperréactivité bronchique au mannitol inhalé doit être évaluée pour chaque patient par le test d'initiation, avant de commencer le traitement régulier par Bronchitol. En cas d'incapacité du patient à réaliser les examens spirométriques ou si le test d'initiation est incomplet le traitement régulier par Bronchitol ne doit pas être initié. Le traitement régulier par Bronchitol ne doit pas être instauré chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (voir la rubrique 4.3). Les précautions pour la surveillance de l'hyperréactivité bronchique sont celles requises pour la pratique usuelle (voir la rubrique 4.2).

Le traitement régulier par Bronchitol ne doit pas être initié chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique au mannitol diagnostiquée lors du test d'initiation selon les critères suivants :

- baisse de la $SpO_2 \geq 10\%$ par rapport à la valeur de base à n'importe quel moment du test,
- diminution du VEMS $\geq 20\%$ par rapport à valeur de base après une dose cumulative de 240 mg ;
- diminution du VEMS de 20% à $< 50\%$ (par rapport à la valeur de base) à la fin du test et absence de retour à $< 20\%$ de la valeur de base dans les 15 minutes ;
- diminution du VEMS $\geq 50\%$ (par rapport à la valeur de base) à la fin du test.

En cas de suspicion d'une hyperréactivité induite par le traitement, Bronchitol doit être arrêté.

Tous les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que leur $VEMS_1$ soit revenu à sa valeur initiale.

Bronchospasme

L'administration de médicaments par voie inhalée peut entraîner un bronchospasme aigu. Des cas de bronchospasmes aigus ont été rapportés dans les études cliniques conduites avec Bronchitol, y compris chez les patients qui n'étaient pas hyperréactifs à la dose d'initiation de mannitol inhalé (voir rubrique 4.8). Le bronchospasme doit être traité par un bronchodilatateur ou par un moyen médical approprié.

S'il existe une preuve de bronchospasme induit par le traitement, le médecin doit soigneusement évaluer le bénéfice de l'administration de mannitol au regard des risques qu'elle comporte pour le patient.

Un suivi formel à 6 semaines doit être réalisé chez tous les patients traités par Bronchitol, à la recherche de signes et symptômes évocateurs d'un bronchospasme induit par la substance active. En cas de doute, le test d'initiation tel que décrit à la rubrique 4.2 devra être renouvelé.

Asthme

La sécurité et l'efficacité du Bronchitol n'ont pas été formellement étudiées chez les patients asthmatiques. Ceux-ci doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter une aggravation des signes et symptômes de l'asthme après la dose d'initiation de Bronchitol.

Les patients devront être informés de la nécessité de signaler à leur médecin l'aggravation des signes et symptômes de l'asthme pendant leur traitement. Si le traitement par Bronchitol s'avère être à l'origine d'un bronchospasme, le médecin doit évaluer soigneusement si les bénéfices de la poursuite du traitement par Bronchitol sont supérieurs aux risques encourus par le patient. Le bronchospasme doit être traité par un bronchodilatateur ou par un moyen médical approprié.

Hémoptysie

L'apparition d'hémoptysie a été fréquemment rapportée chez les patients traités par Bronchitol dans les études cliniques. Bronchitol n'a pas été étudié chez des patients ayant présenté des épisodes d'hémoptysie importante (> 60 ml) au cours des trois mois précédents. Par conséquent, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et le traitement par Bronchitol doit être suspendu en cas d'hémoptysie massive. Une hémoptysie massive/grave est définie comme étant:

- un saignement aigu \geq 240 ml sur une période de 24 heures;
- un saignement récurrent \geq 100 ml/jour pendant plusieurs jours.

La décision de réintroduction ou d'interruption d'un traitement par Bronchitol après des épisodes d'hémoptysie moins intenses sera fondée sur le jugement clinique.

Toux

La toux était fréquemment signalée lors de l'utilisation de Bronchitol dans les études cliniques (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être formés à la pratique de la technique correcte d'utilisation de l'inhalateur pendant le traitement et il convient de leur conseiller de signaler à leur médecin toute toux persistante lors de l'utilisation de Bronchitol.

Insuffisance de la fonction pulmonaire

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients avec un VEMS < 30% de la valeur théorique (voir rubrique 5.1). Le traitement par Bronchitol n'est pas recommandé chez ces patients.

Bronchectasie d'origine non mucoviscidose

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients présentant une bronchectasie d'origine non mucoviscidose. Le traitement par Bronchitol n'est pas recommandé chez ces patients.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interactions médicamenteuses n'a été menée.

Cependant, dans des études cliniques, Bronchitol a été utilisé en association aux thérapies usuelles de la mucoviscidose, tels que mucolytiques, antibiotiques (notamment la tobramycine et le colistiméthate de sodium), bronchodilatateurs, enzymes pancréatiques, vitamines, corticoïdes inhalés et systémiques et analgésiques.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation concomitante de Bronchitol et d'un traitement par voie inhalée avec une solution saline hypertonique dans la mesure où ce traitement était exclu dans les études de phase 3.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'utilisation du mannitol chez la femme enceinte sont limitées. Les études conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects concernant la reproduction (voir rubrique 5.3). Les effets sur la mère et/ou le fœtus d'une hyperréactivité bronchique induite par le mannitol n'ont pas été évalués, par conséquent la prudence est requise lors de la

prescription de Bronchitol chez les femmes enceintes. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Bronchitol pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le mannitol passe dans le lait humain. L'excrétion de mannitol dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. La décision d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement par Bronchitol devra être prise en tenant compte du bénéfice du traitement par Bronchitol pour la femme et des risques encourus par l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'y a pas d'étude clinique concernant les effets du mannitol sur la fertilité. Aucune étude n'a été menée sur la reproduction chez l'animal avec le mannitol inhalé. Cependant, des études réalisées avec le mannitol administré par voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Bronchitol a une influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de Bronchitol a été évalué dans des études cliniques portant sur plus de 1 200 patients. (voir le Tableau 1).

Test d'initiation du traitement :

L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Bronchitol pendant le test d'initiation du traitement a été la toux (2,9 % des patients), (voir rubrique 4.4).

L'effet indésirable le plus important associé à l'utilisation de Bronchitol pendant le test d'initiation de traitement a été le bronchospasme (voir rubrique 4.4).

Traitement régulier d'entretien :

L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Bronchitol est la toux (voir rubrique 4.4). Elle a été observée chez 8,3 % des patients, contre 4,0 % des patients du groupe témoin. Elle a conduit à l'arrêt du traitement de façon fréquente chez 4,0 % des patients dans le groupe sous Bronchitol.

L'effet indésirable le plus important associé à l'utilisation de Bronchitol est l'hémoptysie. Dans les études cliniques 301, 302 et 303, la proportion de patients ayant présenté une hémoptysie rapportée comme effet indésirable était respectivement de 7,3 %, 3,3 % et 3,4 % dans les groupes sous Bronchitol, contre 3,4 %, 0 % et 5,6 % dans les groupes témoins. La proportion de patients ayant présenté à une hémoptysie, y compris en cours d'exacerbation, était au total de 7,0 % dans le groupe de patients traités par mannitol et de 7,7 % dans le groupe témoin (voir rubrique 4.4)..

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité de Bronchitol repose sur les données de sécurité dans les études cliniques de phase 3 (incluant les les données évaluées au cours du test d'initiation).

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($\geq 1/100\ 000$, $< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Fréquence des effets secondaires observés du Bronchitol lors des étude de phase 3 (évaluation pendant le test d'initiation et/ ou pendant la phase de traitement)		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Agent pathogène bactérien, Bronchite, Bronchopneumonie, Infection pulmonaire, Candidose orale, Pharyngite, Infection à staphylocoque, Infection des voies respiratoires hautes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit Diabète associé à la mucoviscidose, Déshydratation
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Difficulté d'endormissement Pensées morbides
Troubles neurologiques	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Vertiges
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Douleur au niveau de l'oreille
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Toux, Hémoptysie, Douleur oropharyngée, Respiration sibilante
	Peu fréquent	Toux productive, Irritation de la gorge, Asthme, Bronchospasme, Diminution du volume expiratoire forcé, Rhinorrhée, Dyspnée, Dysphonie, Hyperventilation, Trouble obstructif des voies aériennes, Congestion des voies respiratoires Expectorations de couleur anormale, Hypoxie, Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Toux émétisantes, Vomissements
	Peu fréquent	Nausées, Diarrhée, Éructation, Flatulence, Reflux gastro-œsophagien, Glossodynie, Nausée, Stomatite, Douleurs abdominales supérieures, Aphtes, Stomatite, Odynophagie,
Troubles cutanés et sous-cutanés	Peu fréquent	Acné Sueurs froides Prurit Éruption Éruption prurigineuse
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleurs musculo-squelettiques au niveau du thorax Arthralgie Douleurs dorsales Sensation de raideurs articulaires Douleurs musculo-squelettiques
Troubles rénaux et des voies urinaires	Peu fréquent	Incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Aggravation de la maladie, Gêne thoracique
	Peu fréquent	Fièvre, sensation de fatigue, syndrome pseudogrippal, Douleur thoracique Douleur herniaire, Sensation de malaise

Investigations	Peu fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines, tests bactériens ou fongiques de l'expectoration positifs.
----------------	--------------	---

Les effets indésirables observés—uniquement au cours des tests d'initiation (MTT) sont : déshydratation, diminution du volume expiratoire forcé, hypoxie, diarrhée, douleurs abdominales, stomatite aphteuse, odynophagie, douleur thoracique, et augmentation des phosphatases alcalines sanguines.

Description de certains effets indésirables

Vingt-sept (7,1 %) des 378 patients ayant passé le test de tolérance au mannitol (MTT) dans l'étude 301, 18 (5,3 %) sur 341 patients dans l'étude 302 et 25 (5,1 %) sur 486 patients dans l'étude 303 ont eu un test d'initiation positif. Dans l'étude clinique 301, globalement les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le test d'initiation étaient la toux, chez 20 (5,3 %) sujets, une respiration sibilante/un bronchospasme chez sept (1,9 %) sujets et une gêne thoracique chez six (1,6 %) sujets. Dans l'étude 302, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le MTT était la toux chez sept patients (2,1 %) et, dans l'étude 303, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté au cours du test d'initiation était également la toux chez huit patients (1,6%).

Population pédiatrique (de 6 à 17 ans)

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Test d'initiation du traitement (de 6 à 17 ans)

L'effet indésirable le plus fréquemment observé avec Bronchitol pendant le test d'initiation du traitement dans la population pédiatrique a été la toux (4,8 % des patients).

L'effet indésirable le plus important associé à l'utilisation de Bronchitol pendant le test d'initiation de traitement dans la population pédiatrique a été le bronchospasme.

Traitement régulier d'entretien (de 6 à 17 ans)

L'effet indésirable observé le plus fréquemment avec Bronchitol est la toux. Elle a été observée chez 7,8 % des patients, contre 3,8 % des patients du groupe témoin.

L'effet indésirable le plus important associé à l'utilisation de Bronchitol est l'hémoptysie.

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables observés du Bronchitol au cours des études de phase 3 des études (évaluation au cours du test d'initiation et/ ou pendant la phase de traitement), population pédiatrique (âgée de 6 à 17 ans).		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Troubles psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie initiale
Troubles neurologiques	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Étourdissements
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Douleurs au niveau de l'oreille
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Toux Aggravation de la maladie Hémoptysie Douleurs oropharyngées Sensation d'oppression thoracique Respiration sibilante Asthme Toux productive
	Peu fréquent	Bronchite Bronchopneumonie

		Dysphonie Hyperventilation Expectorations de couleur anormale Irritation de la gorge Pharyngite Infection des voies aériennes supérieures Bronchospasme Dyspnée Douleur dans la poitrine
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent	Vomissements Toux émétisante
	Peu fréquent	Nausées Odynophagie Nausées ¹
Troubles cutanés et sous-cutanés	Peu fréquent	Éruption Éruption prurigineuse
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Douleurs musculo-squelettiques au niveau du thorax
Troubles rénaux et des voies urinaires	Peu fréquent	Incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Pyrexie
Investigations	Fréquent	Contamination bactérienne des expectorations

Les effets indésirables observés uniquement lors des tests d'initiation (MTT) sont : bronchospasme, douleur thoracique, odynophagie et nausées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#)*.

4.9 Surdosage

L'inhalation d'une surdose peut entraîner une bronchoconstriction chez certains sujets sensibles. En cas de toux excessive et de bronchoconstriction, il convient d'administrer un bêta₂-agoniste et de l'oxygène, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparations pour la toux et le rhume, Mucolytique. Code ATC : R05CB16

Mécanisme d'action

Bronchitol est un médicament hyperosmotique qui s'administre par voie inhalée. Alors que le mécanisme d'action exact n'est pas établi, le mannitol inhalé peut modifier les propriétés viscoélastiques du mucus, augmenter l'hydratation de la couche de liquide périciliaire et permettre d'augmenter la clairance du mucus des sécrétions retenues grâce à l'activité mucociliaire. Une toux productive peut contribuer à l'élimination des crachats.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique de recherche de dose conduite en ouvert (étude DPM-CF-202), chez les personnes en intention de traiter, la variation moyenne du VEMS pour la dose de 400 mg était de 8,75 % (écart type : 12,4) et de -1,569 % (écart type : 9,0 %) avec la dose de 40 mg dose ($p < 0,0001$).

Efficacité et profil de sécurité clinique

Trois études prospectives de phase 3, de 26 semaines, en double aveugle, randomisées, en groupes parallèles et contrôlées (DPM-CF-301, DPM-CF-302 et DPM-CF-303) ont été réalisées, dans lesquelles 324 (DPM-CF-301) et 318 (DPM-CF-302) patients âgés de 6 ans et plus ont été randomisés dans un rapport 3:2, dans un groupe recevant un traitement par du mannitol inhalé à raison de 400 mg deux fois par jour et dans un groupe témoin (recevant du mannitol inhalé à raison de 50 mg deux fois par jour). Dans la troisième étude (DPM-CF-303) 423 patients adultes ont été randomisés dans un rapport de 1:1 dans le groupe mannitol 400 mg inhalé deux fois par jour ou dans le groupe témoin. Vingt-sept (7,1%) des 378 patients ayant eu un test de tolérance au mannitol (MTT) dans l'étude 301, 18 (5,3%) des 341 patients dans l'étude 302 et 25 des 486 (5,1%) dans l'étude 303 ont eu un test d'initiation positif. Ce test était défini selon les critères suivants : 1) une diminution du VEMS $>20\%$ par rapport à la valeur de base à mi-chemin (étape 4) 2) une diminution $>20\%$ par rapport à la valeur de base à la fin du test, sans retour à une valeur $<20\%$ dans les 15 minutes ; 3) une diminution du VEMS $>50\%$ par rapport à la valeur de base à la fin du test (étape 6) ; 4) une diminution de la SpO₂ à $<89\%$ pendant la procédure. En outre, 2,8 % ($n = 34$) des patients des trois études n'ont pas terminé le test de tolérance et n'ont pas été randomisés.

Le VEMS moyen en pourcentage (écart type) en ligne de base prédit dans l'étude DPM-CF-301 (population de sécurité, $N = 295$ patients) était de 62,4% (écart type : 16,45 %) dans le groupe des patients traités par mannitol et de 61,4 % (écart type : 16,13 %) dans le groupe témoin. Dans l'étude DPM-CF-302 ($N = 305$ patients), il était de 65,24 % (écart type : 13,90 %) et 64,35 % (écart type 15,29 %). Dans l'étude DPM-CF-303 ($N = 423$), le pourcentage de VEMS₁ initial prévu était de 63,17 (écart type : 15,15 %) et de 62,98 (écart type : 13,65 %). Dans l'étude DPM-CF-301, 64,4 % de la population de patients étaient des adultes, tandis que dans l'étude DPM-CF-302, la proportion d'adultes était de 49,5 %. L'étude DPM-CF-303 incluait uniquement des patients adultes. Dans l'étude DPM-CF-301, 55 % des patients recevaient un traitement par rhDNase, alors que dans l'étude DPM-CF-302, ce chiffre était de 75 %, et de 67.6 % dans l'étude DPM-CF-303. Le pourcentage de patients ayant reçu des antibiotiques inhalés était de 55 % dans l'étude DPM-CF-301, 56 % dans l'étude DPM-CF-302 et 52 % dans l'étude DPM-CF-303. L'administration concomitante de solution saline hypertonique n'était pas permise dans ces essais.

Le critère d'efficacité prédéfini principal, à savoir la variation de la valeur de base dans le VEMS (ml) de la population définie «en intention de traiter modifiée» ($n = 269$ patients dans l'étude DPM-CF-301, $n = 297$ patients dans l'étude DPM-CF-302, et $n = 423$ patients dans l'étude DPM-CF-303), par rapport à celui du groupe témoin après 26 semaines de traitement, est présenté au Tableau 3, en même temps que le VEMS exprimé en pourcentage de variation absolue et de variation relative théorique.

Tableau 3 – Variation du VEMS par rapport à la valeur de base après 26 semaines de traitement dans la population en « intention de traiter modifiée » et dans les populations de sujets adultes

	Effet estimé					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	VEMS ₁ (IC à 95%)	Valeur p	VEMS ₁ (IC à 95%)	Valeur p	VEMS ₁ (IC à 95%)	Valeur p
	Population globale					
	N=269		N=297		N=423	
Valeur absolue (ml)	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059	54 (8, 100)	0,020
Valeur absolue prédite en %	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037

Valeur relative prédite en %	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	Population d'adultes					
	N=171		N=144		N=423	
Valeur absolue (ml)	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
Valeur absolue prédite en %	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Valeur relative prédite en %	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

Remarque : les méthodes d'analyse de chacune des 3 études présentaient quelques différences. Dans l'étude DPM-CF-303, la méthode d'imputation des données manquantes était celle de la dernière observation rapportée (LOCF), alors qu'aucune imputation n'a été effectuée dans les études DPM-CF-301 ou DPM-CF-302.

L'effet thérapeutique de Bronchitol sur le VEMS_s était moins évident dans le sous-groupe des patients qui avaient reçu un traitement concomitant par la rhDNase. Chez les patients utilisant la rhDNase dans l'étude 301, la variation relative du VEMS par rapport à la valeur de base après 26 semaines de traitement était de 2,83 % (IC 95 % : -0,6 2% ; 6,27 %). Chez les patients non traités par rhDNase, la variation relative du VEMS était de 4,30 % (IC 95 % : 0,53 % ; 8,07 %). Dans l'étude 302, la variation relative du VEMS chez les utilisateurs de rhDNase était de 3,21 % (IC 95 % : -0,61 % ; 7,03 %) et de 4,73 % (IC 95 % : -1,93 % ; 11,40 %) chez les non utilisateurs de rhDNase. Dans l'étude 303, la variation relative (IC à 95%) pour les utilisateurs et non-utilisateurs de rhDNase était respectivement de 1,30 (-0,91, 3,51) et de 4,45 (0,52, 8,38).

L'étude 303 n'a pas montré un effet thérapeutique supérieur du Bronchitol sur le VEMS chez les patients de sexe féminin chez qui l'évolution de la maladie est souvent plus grave que chez les hommes, pour des raisons non élucidées. Chez les femmes, la variation moyenne ajustée du VEMS était de 27 ml dans le groupe traité par Bronchitol et de 44 ml dans le groupe témoin, ce qui suggère un bénéfice potentiel inférieur sur la fonction pulmonaire avec Bronchitol par rapport au témoin, bien que cette différence n'ait pas été statistiquement significative (p=0,480)

Dans l'étude 301, le pourcentage de patients ayant présenté au moins une exacerbation pulmonaire induite par le protocole initial (EPIP, définie par la présence d'au moins 4 symptômes et signes aigus et l'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse) était de 18,1 % dans le groupe traité par mannitol et de 28 % dans le groupe témoin (population dite en intention de traiter). Dans l'étude 302, 15,2 % des sujets dans le groupe mannitol et 19 % des sujets dans le groupe témoin présentaient une EPIP. Dans l'étude 303, 13,4 % des sujets du groupe mannitol et 13,6 % du groupe témoin ont connu une EPIP.

L'effet estimé du traitement (variation moyenne et IC à 95 % par rapport à la valeur de base après 26 semaines, population en intention de traiter) mesuré sur la capacité vitale forcée (CVF) était de 108,78 ml (IC à 95 % : 49,21 ml ; 168,35 ml) dans l'étude 301, de 71,4 ml (IC à 95 % : 10,57 ml ; 132,13 ml) dans l'étude 302 et de 40 ml (IC à 95 % : -12, 92) dans l'étude 303.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Bronchitol n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

La variation relative du VEMS après 26 semaines par rapport à la valeur du groupe témoin chez les enfants (de 6 à 11 ans) présentait une amélioration respectivement de 0,44 % (IC à 95 % : -5,90 % ; 6,77 %, N = 43, p = 0,892) et de 6,1 % (IC à 95 % : -1,28 % ; 13,54 % ; N = 59, p = 0,104).

Chez les adolescents (de 12 à 17 ans), la variation relative du VEMS en pourcentage par rapport à la valeur du groupe témoin présentait une amélioration respectivement de 3,31 % (IC à 95 % : -2,29 % ; 8,90 % ; N = 55) et de 0,42 % (IC 95 % : -5,45 % ; 6,29 % ; N = 94) après 26 semaines (p=0,245 et 0,888).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Dans une étude incluant 18 volontaires sains masculins adultes, la biodisponibilité absolue du mannitol poudre pour inhalation, comparée à celle du mannitol administré par voie intraveineuse, était de 0,59 % ± 0,15.

La vitesse et le taux d'absorption du mannitol après une administration par inhalation étaient très similaires à ceux observés après une administration orale. La valeur de T_{max} après administration par inhalation était de 1,5 ± 0,5 heures.

Dans une étude menée chez 9 patients atteints de mucoviscidose (6 adultes, 3 adolescents), utilisant 400 mg de mannitol inhalé en dose unique (Jour 1), puis deux fois par jour pendant 7 jours (Jours 2 à 7), les paramètres pharmacocinétiques étaient similaires chez les adultes et les adolescents, à l'exception d'une demi-vie terminale apparente moyenne plus longue chez les adolescents (Jour 1 = 7,29 heures, Jour 7 = 6,52 heures) par rapport à celle des adultes (Jour 1 = 6,10 heures, Jour 7 = 5,42 heures). Globalement, la comparaison des aires sous courbes (ASC) entre le Jour 1 et le Jour 7 traduisait l'absence de variation de la pharmacocinétique en fonction du temps, ce qui indiquait la linéarité au niveau de dose administré dans cette étude.

Métabolisme

Une faible proportion du mannitol absorbée par voie systémique subit un métabolisme hépatique en glycogène et en dioxyde de carbone. Des études menées chez le rat, la souris et l'homme ont démontré que le mannitol n'a pas de métabolites toxiques. Le métabolisme du mannitol inhalé n'a pas été étudié dans les études pharmacocinétiques.

Distribution

Les études de dépôt dans les poumons ont mis en évidence une déposition pulmonaire du mannitol administré par voie inhalée de 24,7 %, confirmant sa distribution dans l'organe cible. Des études non cliniques de toxicologie indiquent que le mannitol inhalé dans les poumons est absorbé dans la circulation sanguine, la concentration sérique maximale étant atteinte après 1 heure. En l'absence d'éléments témoignant d'une accumulation du mannitol dans l'organisme, la distribution du mannitol inhalé n'a pas été étudiée dans les études pharmacocinétiques.

Élimination

La quantité de mannitol éliminé dans les urines de 24 heures était identique dans le groupe traité par mannitol inhalé (55 %) et dans le groupe traité par mannitol administré par voie orale (54 %). Après administration par voie intraveineuse, le mannitol est éliminé en majorité sous forme inchangée par filtration glomérulaire et 87 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine en 24 heures. La demi-vie terminale moyenne chez les adultes était d'environ 4 à 5 heures dans le sérum et approximativement de 3,66 heures dans l'urine.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Bronchitol chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

Les données limitées disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans indiquent que les paramètres pharmacocinétiques du mannitol inhalé sont similaires à ceux observés chez les adultes.

Il n'y a pas de données disponibles pour les enfants âgés de moins de 12 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez des rats mâles après 13 semaines de traitement par du mannitol inhalé, un nombre élevé de lymphocytes circulants et une invasion plasmocytaire au niveau des ganglions lymphatiques mandibulaires ont été observés à des doses 9,3 fois supérieures à la dose maximale. Le nombre élevé de lymphocytes se situait dans l'intervalle des valeurs témoins historiques, n'augmentait pas et était presque totalement à la normale chez les sujets vivants en fin d'étude et après l'arrêt du traitement. Cet effet n'a été retrouvé dans aucune autre espèce et n'a pas entraîné de signes cliniques.

Chez le chien, une augmentation de l'incidence de la toux a été observée, à la fois pendant et immédiatement après l'administration de la dose, pour des doses faibles et élevées de mannitol inhalé. Aucun effet indésirable lié au traitement n'est apparu jusqu'à une dose 13 fois supérieure à la dose thérapeutique maximale.

Aucun effet mutagène ni génotoxique n'a été révélé lors des tests de génotoxicité standard.

Dans un test isolé sur œil de bovin ou lorsqu'il a été introduit dans les yeux de lapins, le mannitol ne s'est pas avéré irritant.

Aucun effet carcinogène n'a été mis en évidence avec du mannitol alimentaire ($\leq 5\%$) administré à des souris et des rats pendant 2 ans. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec du mannitol inhalé.

Aucune étude de toxicité sur les fonctions de reproduction ou sur le développement n'a été menée avec du mannitol inhalé. Cependant, des études réalisées avec du mannitol administré par d'autres voies n'indiquent aucun effet sur la survie des fœtus chez des souris, des rats et des hamsters, ni sur le développement embryonnaire et fœtal chez des rats et des lapins.

Aucune étude de reproduction animale n'a été réalisée avec du mannitol inhalé. Cependant, des études menées avec du mannitol administré par voie orale n'ont indiqué aucun effet tératogène chez des souris ou des rats, à des doses allant jusqu'à 1,6 g/kg, ou, chez des hamsters, jusqu'à 1,2 g/kg.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Jeter l'inhalateur et son capuchon 1 semaine après la première utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température inférieure à 30 °C.

Conserver dans la plaquette d'origine, afin de les protéger de l'humidité. Les gélules ne doivent en être retirées qu'immédiatement avant utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/polyamide/PVC/aluminium.

Boîtes en carton contenant 10 ou 280 gélules, respectivement pour la dose d'initiation et pour l'utilisation en traitement.

La boîte pour la dose d'initiation contient 1 plaquette (de 10 gélules) et un dispositif d'inhalation.

La boîte pour un traitement de 2 semaines contient 28 plaquettes (de 10 gélules chacune) et deux dispositifs d'inhalation.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/760/001-002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 avril 2012

Date de dernier renouvellement : 11 janvier 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS ENVUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Mawdsleys Clinical Services,
Unit 22, Quest Park,
Wheatley Hall Road,
Doncaster, DN2 4LT,
Royaume-Uni.

ou

Arvato distribution GmbH
Gottlieb-Daimler Straße 1
33428 Harsewinkel
North Rhine-Westphalia
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant le lancement du médicament dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du matériel éducatif.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit s'assurer qu'au moment du lancement, tous les professionnels de santé susceptibles d'utiliser et/ou de prescrire Bronchitol ont reçu un pack de formation.

Le pack de formation doit contenir :

- le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'information du patient
- le matériel de formation destiné aux professionnels de santé

Le matériel de formation destiné aux professionnels de santé doit être constitué d'une notice contenant des informations sur les éléments clés ci-dessous.

- Le risque de bronchospasme pendant le traitement
 - nécessité de réaliser le test d'initiation du traitement par Bronchitol, afin d'identifier les patients qui développent une hyperréactivité bronchique en réponse au mannitol inhalé, en mesurant le degré de bronchoconstriction survenant après des administrations séquentielles de mannitol;
 - modalités pour procéder au test d'initiation du traitement par Bronchitol en toute sécurité et durée de la surveillance du patient;
 - modalités d'interprétation des résultats du test d'initiation du traitement par Bronchitol et critères de positivité, négativité ou interruption du test.
 - indiquer que le traitement régulier par Bronchitol ne peut être prescrit qu'après résultat favorable du test d'initiation du traitement
 - nécessité d'une prémédication par un bronchodilatateur 5 à 15 minutes avant le test d'initiation au traitement par Bronchitol et avant chaque administration au cours du traitement régulier avec Bronchitol;
 - nécessité de vérifier que le patient utilise correctement le bronchodilatateur;
 - nécessité d'un examen du patient après environ six semaines pour évaluer les signes et les symptômes de bronchospasme;
 - risque de bronchospasme pendant le traitement de longue durée, même si le test d'initiation du traitement par Bronchitol était négatif et nécessité de renouveler le test en cas de doute.
- Le risque d'hémoptysie pendant le traitement
 - information du fait que Bronchitol n'a pas été étudié chez des patients ayant des antécédents d'hémoptysie importante (> 60 ml) au cours des trois derniers mois;
 - nécessité de surveillance du traitement et signes devant amener à le suspendre.
- Le risque potentiel de séquelles liées à la toux pendant le traitement
 - nécessité de former le patient pour minimiser le risque de toux pendant l'administration, en utilisant une technique d'inhalation adaptée.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON – PACK POUR DOSE D'INITIATION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bronchitol poudre pour inhalation en gélules, 40 mg
mannitol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 40 mg de mannitol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en gélules

10 gélules et 1 inhalateur

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

L'initiation du traitement doit être réalisée sous surveillance médicale, avec surveillance de la fonction pulmonaire.

Se conformer à l'ordonnance de votre médecin.

Se référer à la notice incluse dans le conditionnement pour les instructions d'utilisation du dispositif d'inhalation.

Les gélules contiennent de la poudre destinée à être administrée par voie inhalée (buccale) à l'aide du dispositif d'inhalation inclus.

Ne retirer les gélules de la plaquette thermoformée qu'au moment de leur utilisation immédiate.

Lire la notice avant utilisation.

Réservé à l'administration par voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Les gélules ne doivent pas être avalées.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température inférieure à 30 °C.
Conserver dans la plaquette d'origine, afin de les protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉ OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/760/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR L'HOMME

PC :
SN :
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE EN CARTON – PACK DE TRAITEMENT POUR 2 SEMAINES**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bronchitol poudre pour inhalation en gélules, 40 mg
mannitol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 40 mg de mannitol.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation, gélule.
Pack de traitement de 280 gélules et 2 inhalateurs pour 2 semaines

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Se conformer à l'ordonnance de votre médecin.

Se référer à la notice pour les instructions d'utilisation du dispositif d'inhalation.

Les gélules contiennent de la poudre destinée à être administrée par voie inhalée (buccale) à l'aide du dispositif d'inhalation inclus.

Ne retirer les gélules de la plaquette thermoformée qu'au moment de leur utilisation immédiate.

Lire la notice avant utilisation.

Réservé à l'administration par voie inhalée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Les gélules ne doivent pas être avalées.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température inférieure à 30 °C
Conserver dans la plaquette d'origine, afin de les protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉ OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/760/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR L'HOMME

PC :
SN :
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bronchitol poudre pour inhalation en gélules, 40 mg
mannitol

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pharmaxis

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Bronchitol, poudre pour inhalation en gélules, 40 mg Mannitol

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Bronchitol et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bronchitol
3. Comment utiliser Bronchitol
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Bronchitol
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Bronchitol et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Bronchitol

Bronchitol contient un médicament appelé mannitol, qui est un agent qui agit sur le mucus des bronches.

Dans quel Bronchitol cas est-il utilisé

Bronchitol est indiqué chez les adultes de 18 ans et plus. Lors du traitement par Bronchitol, vous continuerez normalement à utiliser les autres médicaments que vous prenez pour la mucoviscidose.

Comment Bronchitol agit-il

Bronchitol est inhalé dans les poumons pour soulager la mucoviscidose, une maladie héréditaire qui touche les glandes des poumons, de l'intestin et du pancréas qui sécrètent des liquides, tels que le mucus et les sucs digestifs

Bronchitol exerce son effet en augmentant la quantité d'eau présente à la surface de vos voies respiratoires et dans votre mucus. Cela aide vos poumons à éliminer le mucus plus facilement. Il contribue aussi à améliorer l'état de vos poumons et votre respiration. Vous aurez peut-être «une toux productive», qui aide également à éliminer le mucus de vos poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Bronchitol

N'utilisez jamais Bronchitol

- si vous êtes allergique au mannitol
- si vous êtes sensible au mannitol. Avant d'instaurer le traitement par Bronchitol, votre médecin testera le degré de sensibilité de vos voies respiratoires au mannitol. Si vous êtes trop sensible au mannitol, vos voies respiratoires vont se rétrécir ce qui peut entraîner plus de difficultés à respirer.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous (ou si vous avez des doutes), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament :

- si vous avez de l'asthme ;
- si vous avez craché du sang en toussant ou s'il y a du sang dans vos crachats ;
- si vous souffrez d'une mucoviscidose sévère, en particulier si votre fonction pulmonaire mesurée à l'aide du volume expiratoire forcé pendant la première seconde de l'expiration (VEMS) est habituellement inférieure à 30 %,

L'inhalation de ce médicament peut provoquer une oppression dans la poitrine et une respiration sifflante et cela peut se produire immédiatement après avoir pris ce médicament. Votre médecin vous aidera à prendre votre première dose de Bronchitol et vérifiera votre fonction pulmonaire avant, pendant et après la prise de la dose. Votre médecin peut vous demander d'utiliser d'autres médicaments, par exemple un bronchodilatateur, avant de prendre Bronchitol.

L'inhalation de médicaments peut aussi entraîner de la toux et cela peut se produire avec Bronchitol. Si la toux ne disparaît pas ou vous inquiète, parlez-en avec votre médecin.

Enfants et adolescents

Bronchitol ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, en raison du trop faible niveau d'informations pour ce groupe.

Autres médicaments et Bronchitol

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous pouvez continuer à utiliser vos médicaments pour la mucoviscidose pendant que vous utilisez Bronchitol, notamment des antibiotiques inhalés tels que de la tobramycine et du colistiméthate de sodium. Si vous avez des doutes, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Bronchitol.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou envisagez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Il convient d'éviter d'utiliser ce médicament si vous êtes enceinte.
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. On ignore si ce médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Bronchitol n'est pas susceptible de modifier votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

3. Comment utiliser Bronchitol

Utilisez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Consultez votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous devez toujours prendre votre bronchodilatateur habituel avant d'utiliser Bronchitol.

Quelle quantité devez-vous utiliser

Adultes âgés de 18 ans et plus

Dose d'initiation

Avant de vous prescrire Bronchitol, votre médecin vous aidera à prendre votre première dose de Bronchitol et testera votre fonction pulmonaire à chaque étape, pour s'assurer que vous n'êtes pas sensible au mannitol. La première dose se prend en 4 étapes:

Étape 1 – 1 gélule (40 mg)

Étape 2 – 2 gélules (80 mg)

Étape 3 – 3 gélules (120 mg)

Étape 4 – 4 gélules (160 mg)

À la fin de la dose d'initiation, vous aurez pris 10 gélules (400 mg), ce qui correspond à la même quantité que la dose habituelle.

Dose de traitement (traitement délivré pour 2 semaines)

- Vous devez utiliser Bronchitol tous les jours.
- La dose habituelle est de 10 gélules (400 mg) inhalées le matin et 10 gélules inhalées le soir.
- Prenez la dose du soir au moins 2 à 3 heures avant d'aller vous coucher.
- Pour obtenir les meilleurs résultats, inhalez les gélules les unes après les autres, en faisant en sorte qu'il s'écoule le moins de temps possible entre les gélules.

Ordre d'utilisation de ce médicament

Utilisez Bronchitol dans le cadre de votre traitement quotidien normal habituel. Sauf indication contraire de votre médecin, l'ordre d'administration recommandé est le suivant:

1. Utilisez votre bronchodilatateur.
2. Attendez 5 à 15 minutes.
3. Utilisez votre Bronchitol avant la physiothérapie, si elle fait partie de votre traitement habituel.
4. Prenez Dornase alfa (Pulmozyme), si ce médicament fait partie de votre traitement habituel.
5. Prenez vos antibiotiques inhalés, s'ils font partie de votre traitement habituel.

Comment utiliser votre médicament

- La poudre contenue dans la gélule de Bronchitol est inhalée (inspiration) à l'aide de l'inhalateur fourni dans la boîte. Elle ne peut être utilisée que par inhalation et ne doit être administrée par aucune autre voie. Les gélules ne doivent pas être avalées.
- La poudre contenue dans les gélules doit être exclusivement inhalée en utilisant l'inhalateur inclus dans la boîte.
- Utilisez un nouvel inhalateur chaque semaine.
- Les 10 gélules doivent être placées dans l'inhalateur une à la fois.
- Inhalez le contenu de la gélule en utilisant l'inhalateur, en une ou deux inspirations.

Pour les instructions sur la manière d'utiliser l'inhalateur, voir la fin de la notice.

Si vous avez utilisé plus de Bronchitol que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir utilisé trop de médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou pharmacien. Vous pouvez :

- sentir que vous ne pouvez pas respirer ;
- sentir que votre respiration devient sifflante ;
- tousser beaucoup.

Le médecin peut être amené à vous donner de l'oxygène et des médicaments pour vous aider à respirer.

Si vous oubliez d'utiliser Bronchitol

- Si vous oubliez une dose, utilisez-la dès que vous vous en souvenez et continuez en suivant le rythme habituel. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, vous pouvez ne pas prendre la dose oubliée.
- N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'utiliser.

Si vous arrêtez d'utiliser Bronchitol

Si vous arrêtez d'utiliser Bronchitol, vos symptômes peuvent s'aggraver. N'arrêtez pas d'utiliser votre Bronchitol sans en parler d'abord à votre médecin, même si vous vous sentez mieux. Votre médecin vous indiquera combien de temps vous devez utiliser ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez d'utiliser Bronchitol et consultez un médecin immédiatement si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- Difficulté à respirer, qui peut être due à un rétrécissement des voies aériennes, aggravation des symptômes de l'asthme ou respiration sifflante. Cela arrive fréquemment et peut toucher jusqu'à une personne sur 10.
- Vous crachez du sang en toussant ou des crachats contenant du sang. Cela arrive fréquemment.

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants:

- Toux sévère. Cela arrive fréquemment.
- Aggravation des symptômes. Cela arrive fréquemment.

Les autres effets indésirables peuvent être :

Fréquents (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Toux
- Gêne dans la poitrine
- Maux de tête
- Douleur au fond de votre bouche et de la gorge et gêne lorsque vous avalez
- Vomissements, vomissements après avoir toussé

Peu fréquents (peuvent survenir chez une personne sur 100)

- Brûlure ou sensation de douleur sur la langue
- Diabète lié à la mucoviscidose
- Douleur dans la poitrine et dans le ventre
- Modification de la voix
- Sueurs froides
- Congestion
- Déshydratation
- Baisse de l'appétit
- Diarrhée
- Douleurs dans les oreilles
- Fatigue
- Vertiges
- Nausées
- Malaise
- Grippe et fièvre
- Flatulence
- Maux d'estomac
- Douleur comme celle d'une hernie
- Hyperventilation
- Démangeaisons, éruption, acné
- Raideur et douleur des articulations

- Pensées morbides
- Ulcères dans la bouche
- Infection des voies respiratoires
- Nez qui coule
- Crachats infectés
- Irritation de la gorge
- Trouble du sommeil
- Infection de la bouche par des levures (muguet)
- Perte involontaire d'urine

Déclaration des effets secondaires Si vous ressentez l'un des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Bronchitol

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte en carton et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température inférieure à 30 °C.

Conservez le médicament dans son emballage d'origine, afin de le protéger de l'humidité.

Une fois retirée de la plaquette, une gélule doit être utilisée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Bronchitol

La substance active est le mannitol. Chaque gélule contient 40 milligrammes de mannitol. La dose moyenne inhalée par gélule est de 32,2 milligrammes de mannitol.

Quelle est l'apparence de Bronchitol et contenu de l'emballage extérieur

Bronchitol est une poudre pour inhalation contenue dans des gélules. Bronchitol, poudre pour inhalation en gélules, 40 mg est constitué d'une poudre blanche ou blanchâtre répartie dans des gélules transparentes et incolores portant l'inscription «PXS 40 mg». La poudre est inhalée dans les poumons à l'aide de l'inhalateur fourni dans la boîte.

Un conditionnement contenant les doses d'initiation comprend 1 plaquette thermoformée de 10 gélules et 1 inhalateur. Le conditionnement contenant les doses d'initiation est destiné à être utilisé par votre médecin pour la réalisation du test d'initiation du traitement.

Un conditionnement de traitement pour 2 semaines de Bronchitol contient 28 plaquettes thermoformées avec 10 gélules chacune (280 gélules au total) et 2 inhalateurs. Le conditionnement de traitement pour 2 semaines est destiné à l'utilisation pour le traitement régulier.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Mawdsleys Clinical Services, Unit 22, Quest Park, Wheatley Hall Road, Doncaster, DN2 4LT, Royaume-Uni.

Arvato distribution GmbH, Gottlieb-Daimler Straße 1, 33428 Harsewinkel, North Rhine-Westphalia, Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9618

Lietuva

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9618

България

Pharmaxis Europe Limited
Тел.: + 353 (0) 1431 9618

Luxembourg/Luxemburg

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9618

Česká republika

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

Magyarország

Pharmaxis Europe Limited
Tel.: +353 (0) 1431 9618

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9618

Deutschland

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

Nederland

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9618

Eesti

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9618

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

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

Österreich

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9618

España

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

Polska

IMED Poland Sp. z o. o.
Tel: +48 22 663 43 10

France

Pharmaxis Europe Limited
Tél: + 353 (0) 1431 9618

Portugal

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9618

Hrvatska

Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9618

România

Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9618

Ireland
Chiesi Limited
Tel: + 44 (0)161 488 5555

Slovenija
Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9618

Ísland
Pharmaxis Europe Limited
Sími: +353 (0) 1431 9618

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

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

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

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

Sverige
Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija
Pharmaxis Europe Limited
Tél/Tel: + 353 (0) 1431 9618

United Kingdom
Chiesi Limited
Tel: + 44 (0)161 488 5555

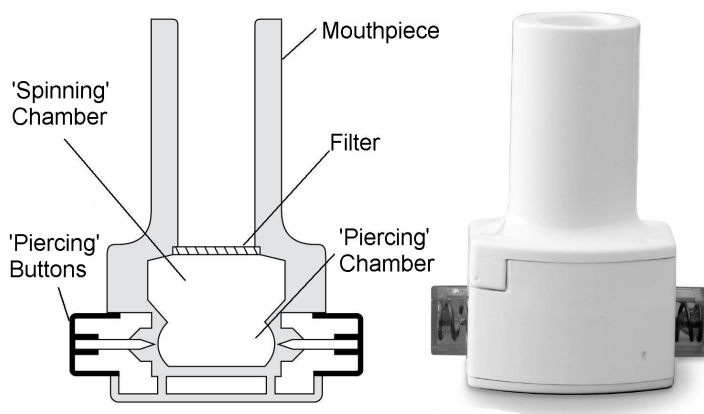
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Comment utiliser l'inhalateur

Le schéma ci-dessous montre l'aspect du dispositif d'inhalation. Les gélules de Bronchitol peuvent uniquement être utilisées avec l'inhalateur fourni dans la boîte.



Mouthpiece	Embout
«Spining Chamber»	«Chambre de rotation»
Filter	Filtre
«Piercing button»	«Bouton de perçage»
«Piercing Chamber»	«Cupule de perçage»

Dispositif d'inhalation

Les étapes suivantes expliquent comment utiliser l'inhalateur. Pour plus de conseils sur la manière d'entretenir votre inhalateur, reportez-vous à la fin des instructions.

1. Retirez le capuchon

- En vous servant des deux mains, tenir l'inhalateur en position verticale et retirer le capuchon.



2. Ouvrez l'inhalateur

- Maintenir fermement le bas de l'inhalateur d'une main.
- Vous devez maintenir l'inhalateur dans sa partie inférieure pour être sûr de ne pas appuyer sur les boutons de perçage.
- Ouvrez ensuite l'inhalateur en tournant l'embout dans le sens de la flèche figurant sur l'inhalateur.



3. Insérez la gélule

- Assurez-vous au préalable que vos mains sont sèches.
- Prenez ensuite une gélule de la plaquette thermoformée (ne retirez la gélule de la plaquette que juste avant son utilisation).
- Placez la gélule dans l'espace en forme de gélule au fond de l'inhalateur.



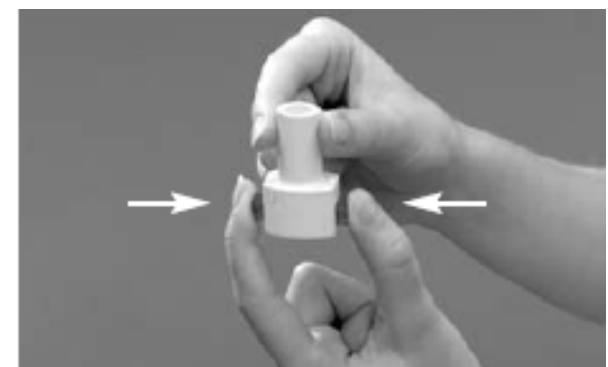
4. Fermez l'inhalateur

- Tenez l'inhalateur en position verticale.
- Tournez ensuite l'embout en position fermée - vous entendrez un «clic» lorsqu'il se ferme.



5. Percez un trou dans la gélule

- Cela permet de libérer la poudre de la gélule quand vous inspirez. Dans la présente notice, nous appelons cela le «perçage» de la gélule.
- Tenez l'inhalateur en position verticale et appuyez à fond simultanément sur les deux



boutons de perçage sur les côtés de l'inhalateur, puis relâchez-les. Ne faites cela qu'une seule fois, car le fait de percer la gélule plus d'une fois peut la fendre ou la casser en morceaux.

6. Préparez-vous pour l'inhalation

- Inclinez l'inhalateur de façon à ce que l'embout soit légèrement tourné vers le bas.
- Cela permet à la gélule de glisser vers l'avant pour tomber dans la chambre de rotation.
- Maintenez l'inhalateur ainsi incliné et expirez entièrement (à l'écart de l'inhalateur).



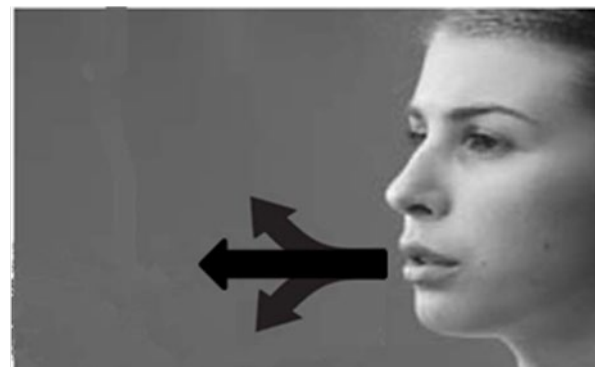
7. Inhalez

- Penchez la tête légèrement en arrière.
- En maintenant l'inhalateur incliné vers le bas, introduisez-le dans votre bouche et veillez à bien refermer vos lèvres autour de l'embout.
- Inspirez profondément sans interruption pour remplir vos poumons - puis retenez votre respiration pendant 5 secondes. Pendant votre inspiration, vous devez entendre un «cliquetis» pendant la rotation de la gélule dans l'inhalateur. Si ce n'est pas le cas, la gélule peut être coincée.
- Si vous n'entendez pas le cliquetis, tenez l'inhalateur avec l'embout dirigé vers le bas et tapez fermement sur le fond. N'essayez pas de décoincer la gélule en appuyant une nouvelle fois sur les boutons de perçage. Répétez l'inhalation pour prendre votre dose.



8. Expirez

- Retirez l'inhalateur de votre bouche.
- Expirez, puis respirez de nouveau normalement.



9. Vérifiez la gélule

- Regardez si la gélule est vide - la gélule doit tourner dans l'inhalateur pour se vider. Si la gélule ne s'est pas vidée, vous pouvez devoir recommencer les étapes 6 à 8.



10. Retirer la gélule utilisée

- Retournez l'inhalateur, tapez sur le fond et jetez la gélule vide.

11. Répétez les étapes 3 à 10 pour chaque gélule

- Effectuez ces étapes pour chacune des 10 gélules.
- Pour obtenir les meilleurs résultats avec Bronchitol, inhalez chaque gélule l'une après l'autre.

Informations supplémentaires sur la manière d'entretenir votre inhalateur

- Veillez à ce que votre inhalateur reste sec et assurez-vous toujours d'avoir les mains sèches avant de l'utiliser.
- N'expirez ou ne toussiez jamais dans votre inhalateur.
- Ne démontez jamais votre inhalateur.
- Ne placez jamais une gélule directement dans l'embout buccal de votre inhalateur.
- Ne laissez jamais une gélule utilisée dans la chambre de votre inhalateur.
- Utilisez un nouvel inhalateur chaque semaine.
- Si votre inhalateur se casse, utilisez votre deuxième inhalateur et adressez-vous à votre médecin.

Nettoyage de l'inhalateur - Normalement, votre inhalateur délivrera la bonne dose de médicament pendant 7 jours sans avoir besoin d'être nettoyé. Cependant, si votre inhalateur nécessite un nettoyage, procédez selon les étapes suivantes:

1. Assurez-vous que votre inhalateur est vide.
2. Lavez votre inhalateur à l'eau chaude, avec l'embout ouvert.
3. Secouez-le jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de grosses gouttelettes d'eau dans l'inhalateur.
4. Laissez-le sécher à l'air - posez-le sur le côté, avec l'embout ouvert.
5. Vous devez le laisser sécher entièrement, ce qui peut prendre jusqu'à 24 heures. Pendant qu'il sèche, utilisez votre autre inhalateur.