

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bronchitol 40 mg polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di mannitolo.

La dose media somministrata per capsula è 32,2 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsule rigide.

Capsule rigide trasparenti incolori contrassegnate con 'PXS 40 mg' e contenenti polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bronchitol è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC) negli adulti a partire dai 18 anni di età come terapia aggiuntiva al migliore standard terapeutico.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

Valutazione della dose iniziale

Prima di iniziare il trattamento con Bronchitol, per tutti i pazienti si deve valutare l'iperreattività bronchiale al mannitolo durante la somministrazione della dose iniziale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La dose iniziale di Bronchitol per il paziente deve essere utilizzata sotto la supervisione e il monitoraggio di un medico esperto o di altro personale sanitario adeguatamente addestrato e preparato ad eseguire la spirometria, monitorare la saturazione dell'ossigeno (SpO₂) e gestire broncospasmi acuti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) compreso un appropriato utilizzo delle apparecchiature di rianimazione.

Il paziente deve essere pretrattato con un broncodilatatore 5-15 minuti prima della dose iniziale, ma dopo la misurazione del FEV₁ e della SpO₂ (saturazione dell'ossigeno nel sangue) al basale. Tutte le misurazioni del FEV₁ e il monitoraggio della SpO₂ devono essere eseguiti 60 secondi dopo l'inalazione della dose.

È importante istruire il paziente in merito alla tecnica corretta per l'utilizzo dell'inalatore durante la valutazione della dose iniziale.

La valutazione della dose iniziale deve essere eseguita secondo le seguenti fasi:

Fase 1: I valori del FEV₁ e della SpO₂ al basale sono misurati prima della dose iniziale

Fase 2: Il paziente inala 40 mg (1 capsula da 40 mg) e si monitora la SpO₂

Fase 3: Il paziente inala 80 mg (2 capsule da 40 mg) e si monitora la SpO₂

Fase 4: Il paziente inala 120 mg (3 capsule da 40 mg), si misura il FEV₁ e si monitora la SpO₂

Fase 5: Il paziente inala 160 mg (4 capsule da 40 mg), si misura il FEV₁ e si monitora la SpO₂

Fase 6: Si misura il FEV₁ del paziente 15 minuti dopo la dose iniziale.

I pazienti con asma possono manifestare broncospasmo lieve temporaneo reversibile dopo la valutazione della dose iniziale e pertanto tutti i pazienti devono essere monitorati finché il valore del FEV₁ ritorna ai livelli del basale.

Regime di dose terapeutica

Il regime di dose terapeutica non deve essere prescritto fino a quando non è stata effettuata la valutazione della dose iniziale. Il paziente deve completare e superare la valutazione della dose iniziale prima di iniziare il trattamento con Bronchitol.

Il broncodilatatore deve essere somministrato 5-15 minuti prima di ciascuna dose di Bronchitol.

La dose raccomandata di Bronchitol è 400 mg due volte al giorno. Questo comporta l'inalazione del contenuto di dieci capsule con il dispositivo inalatore due volte al giorno.

Le dosi devono essere assunte al mattino e alla sera e l'ultima dose serale deve essere assunta 2-3 ore prima di andare a letto.

Per i pazienti che ricevono diverse terapie respiratorie, si raccomanda il seguente ordine:

1. Broncodilatatore
2. Bronchitol
3. Fisioterapia/esercizio fisico
4. Dornase alfa (se del caso)
5. Antibiotici inalati (se del caso)

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (≥65 anni)

Non vi sono dati sufficienti per questa popolazione per sostenere una raccomandazione a favore o contro l'aggiustamento della dose.

Compromissione renale o epatica

Bronchitol non è stato formalmente studiato nei pazienti con funzionalità renale ed epatica compromessa. I dati disponibili degli studi DPM-CF-301 e 302 indicano che non sono necessari aggiustamenti della dose per queste popolazioni di pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bronchitol nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni non sono ancora state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di Bronchitol nei bambini di età inferiore a 6 anni non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Bronchitol è somministrato tramite inalazione orale utilizzando l'inalatore fornito nella confezione. Non deve essere somministrato in altro modo o utilizzando un altro inalatore. Le capsule non devono essere ingerite.

Ogni capsula deve essere caricata nel dispositivo separatamente. Il contenuto delle capsule deve essere inalato con il dispositivo inalatore con uno o due respiri. Dopo l'inalazione, ogni capsula vuota deve essere eliminata prima di inserire la capsula successiva nel dispositivo inalatore con il minor ritardo possibile tra le capsule.

Il dispositivo inalatore deve essere sostituito dopo una settimana di utilizzo. Se l'inalatore necessita di essere pulito, assicurarsi che il dispositivo sia vuoto, poi lavarlo con acqua calda e prima di riutilizzarlo asciugarlo completamente all'aria.

Istruzioni dettagliate sull'utilizzo dell'inalatore sono fornite nel foglio illustrativo per il paziente. Si deve raccomandare ai pazienti di leggerle attentamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.

Iperreattività bronchiale al mannitolo inalato (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Iperreattività al mannitolo

I pazienti devono essere monitorati per iperreattività bronchiale al mannitolo inalato durante la valutazione della dose iniziale prima di iniziare la dose terapeutica di Bronchitol. Se il paziente non è in grado di eseguire la spirometria o completare la valutazione della dose iniziale, il Bronchitol non deve essere prescritto. Ai pazienti iperreattivi non dovrebbe essere prescritta la dose terapeutica di Bronchitol (vedere il paragrafo 4.3). Vanno applicate le normali precauzioni per quanto riguarda il monitoraggio della iperreattività bronchiale (vedere il paragrafo 4.2).

Un paziente viene considerato iperreattivo al mannitolo inalato e non gli si deve quindi prescrivere la dose terapeutica, se si verifica una qualsiasi delle seguenti situazioni durante la valutazione della dose iniziale:

- Riduzione $\geq 10\%$ dal basale nella SpO₂ in qualsiasi momento della valutazione;
- La riduzione del FEV₁ dal basale è $\geq 20\%$ alla dose cumulativa di 240 mg;
- Il FEV₁ è calato con valore $20\% < 50\%$ (dal basale) al termine della valutazione e non ritorna a $< 20\%$ entro 15 minuti;
- Il FEV₁ si è ridotto con valore $\geq 50\%$ (dal basale) al termine della valutazione.

Se si sospetta una reazione di iperreattività indotta dalla terapia, si deve interrompere la somministrazione di Bronchitol.

Tutti i pazienti devono essere monitorati fino a che il FEV₁ non ritorna ai livelli basali..

Broncospasmo

In seguito all'inalazione del medicinale può manifestarsi broncospasmo di cui esistono segnalazioni negli studi clinici per Bronchitol, anche in pazienti che non erano iperreattivi alla dose iniziale di mannitolo inalato (vedere paragrafo 4.8). Il broncospasmo deve essere trattato con un broncodilatatore o secondo quanto previsto in ambito medico.

Se esiste evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia, il medico deve valutare attentamente se i benefici della prosecuzione del trattamento con Bronchitol superino i rischi per il paziente.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a un controllo formale dopo circa sei settimane di trattamento con Bronchitol per valutare i segni e i sintomi indicativi di broncospasmo indotto dalla sostanza attiva. La valutazione della dose iniziale descritta nel paragrafo 4.2 deve essere ripetuta in caso di dubbio.

Asma

La sicurezza/efficacia del Bronchitol nei pazienti con asma non è stata formalmente studiata. I pazienti con asma devono essere attentamente monitorati riguardo a un eventuale peggioramento dei segni e dei sintomi dell'asma dopo la dose iniziale di Bronchitol.

Occorre raccomandare ai pazienti di informare il medico riguardo a segni e sintomi di peggioramento dell'asma durante il trattamento.

Se esiste evidenza di broncospasmo indotto dalla terapia, il medico deve valutare attentamente se i benefici della prosecuzione del trattamento con Bronchitol superino i rischi per il paziente. Il broncospasmo deve essere trattato con un broncodilatatore o secondo quanto previsto in ambito medico.

Emottisi

Negli studi clinici vi sono state segnalazioni frequenti di emottisi associata a Bronchitol. Bronchitol non è stato studiato nei pazienti con episodi significativi di emottisi (> 60 ml) nei tre mesi precedenti. Di conseguenza, questi pazienti devono essere attentamente monitorati e Bronchitol non deve essere prescritto in caso di emottisi massiva. Si considera emottisi massiva/grave:

- sanguinamento acuto \geq 240 ml in un periodo di 24 ore
- sanguinamento ricorrente \geq 100 ml/giorno per diversi giorni

La ripresa o l'interruzione della terapia con Bronchitol in seguito a episodi lievi di emottisi devono essere effettuate sulla base di una valutazione clinica.

Tosse

Le segnalazioni di tosse con l'uso di Bronchitol negli studi clinici sono comuni (vedere paragrafo 4.8). La tosse produttiva contribuisce positivamente alla rimozione dell'espettorato.

Ai pazienti deve essere insegnata la tecnica corretta di utilizzo dell'inalatore durante il trattamento e deve essere raccomandato di segnalare al medico eventuali episodi di tosse persistente correlati all'assunzione di Bronchitol.

Funzionalità polmonare compromessa

La sicurezza e l'efficacia non sono state dimostrate nei pazienti con un valore di FEV₁ inferiore al 30% del predetto (vedere paragrafo 5.1). L'utilizzo di Bronchitol non è raccomandato in questi pazienti.

Bronchiectasie non correlate a FC

L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite nei pazienti con bronchiectasie non correlate a FC. Pertanto, il trattamento con Bronchitol non è raccomandato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Tuttavia, Bronchitol è stato utilizzato negli studi clinici unitamente alle terapie standard per la fibrosi cistica, quali mucolitici, antibiotici (compresi tobramicina e sodio colistimetato), broncodilatatori, enzimi pancreatici, vitamine, corticosteroidi inalati e sistemici e analgesici.

Non esiste alcun dato sull'uso concomitante di soluzione fisiologica ipertonica e Bronchitol, poiché è stato escluso dagli studi della Fase 3.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esistono dati limitati derivanti dall'utilizzo del mannitolo nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché gli effetti di una possibile reazione iperreattiva sulla madre e/o sul feto non sono noti, si deve esercitare cautela nel prescrivere Bronchitol alle donne in gravidanza. Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'impiego di Bronchitol durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il mannitolo viene escreto con il latte materno. L'escrezione del mannitolo nel latte non è stata studiata negli animali. Non è possibile escludere un rischio per i neonati. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o sospendere la terapia con Bronchitol considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e il beneficio della terapia con Bronchitol per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per il mannitolo. Non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale con il mannitolo inalato. Tuttavia, gli studi sul mannitolo somministrato per via orale indicano che non vi sono effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bronchitol non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Bronchitol è stato valutato in studi clinici eseguiti su oltre 1200 pazienti. (vedere tabella 1).

Valutazione della dose iniziale

La reazione avversa più frequentemente osservata in relazione all'impiego di Bronchitol durante la valutazione della dose iniziale è la tosse (2,9% dei pazienti), (vedere paragrafo 4.4).

La reazione avversa più importante associata all'uso di Bronchitol durante la valutazione della dose iniziale è il broncospasmo (vedere paragrafo 4.4).

Regime di dose terapeutica

La reazione avversa più frequentemente osservata associata all'utilizzo di Bronchitol è la tosse (vedere paragrafo 4.4). Questa reazione è stata osservata nell'8,3% dei pazienti rispetto al 4,0% dei pazienti nel braccio di controllo. È stata altresì frequentemente segnalata la tosse con conseguente cessazione del trattamento ed è stata osservata nel 4,0% dei pazienti nel braccio di trattamento con Bronchitol.

La reazione avversa più importante associata all'impiego di Bronchitol è l'emottisi. La percentuale di pazienti che ha manifestato emottisi come reazione avversa è stata pari al 7,3%, al 3,3% e al 3,4% nel braccio del Bronchitol per gli studi 301, 302 e 303, rispettivamente contro il 3,4%, 0% e il 5,6% nei bracci di controllo. La percentuale di pazienti che ha manifestato emottisi, compresa quella durante l'esacerbazione, è stata del 7,0% nel braccio del mannitolo e del 7,7% nel braccio di controllo (vedere paragrafo 4.4).

Tabella con elenco delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di Bronchitol è basato sui dati di sicurezza degli studi clinici della Fase III (tra cui i dati di valutazione della dose iniziale).

Le frequenze sono definite nel seguente modo:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rare (da $\geq 1/100.000$ a $< 1/10.000$); non note (non possono essere definite sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse con Bronchitol negli studi della Fase 3 (valutazione dose iniziale e/o fase di trattamento)		
Classificazione per sistemi e organi	<u>Frequenza</u>	<u>Reazione avversa</u>
Infezioni e infestazioni	Non comune	Portatore di malattia batterica, bronchite, broncopolmonite, infezione polmonare, candidosi orale, faringite, infezione

		stafilococcica, infezione delle vie respiratorie superiori
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	diminuzione dell'appetito, diabete correlato a FC, disidratazione
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia iniziale, pensieri morbosi
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Dolore all'Orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse, emottisi, dolore orofaringeo, sibilo
	Non comune	Tosse produttiva, irritazione alla gola, asma, broncospasmo, volume espiratorio forzato ridotto, rinorrea, dispnea, disfonia, iperventilazione, patologia ostruttiva delle vie aeree, congestione delle vie respiratorie, alterazione del colore dell'espettorato, ipossia
Patologie gastrointestinali	Comune	Vomito causato dalla tosse, vomito
	Non comune	Nausea, diarrea, eruttazione, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, glossodinia, conati di vomito, stomatite, dolore all'addome superiore, stomatite aftosa, odinofagia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Acne, sudore freddo, prurito, eruzione cutanea, esantema pruriginoso
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore muscolo-scheletrico al torace, artralgia, dolore alla schiena, rigidità delle articolazioni, dolore muscolo-scheletrico
Patologie renali e urinarie	Non comune	Incontinenza urinaria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Disturbo aggravato, disturbo al torace
	Non comune	Piressia, stanchezza, malattia simil-influenzale, dolore per ernia, malessere, dolore al torace
Esami diagnostici	Non comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata, batteri o esito positivo dell'esame dell'espettorato per la presenza di funghi,

Le reazioni avverse che si sono manifestate solo nella valutazione della dose iniziale (MTT) sono disidratazione, diminuzione del volume espiratorio forzato, ipossia, diarrea, dolore addominale superiore, stomatite aftosa, odinofagia, dolore toracico e incremento della fosfatasi alcalina nel sangue.

Descrizione di una selezione di condizioni avverse

Ventisette (7,1%) su 378 pazienti sottoposti al test di tolleranza al mannitolo (MTT) nello studio 301, 18 (5,3%) su 341 pazienti nello studio 302 e 25 (5,1%) su 486 pazienti nello studio 303 hanno riportato positività al MTT. Nello studio 301, in generale le reazioni avverse più frequentemente riportate durante il MTT sono state tosse in 20 (5,3%) soggetti, sibilo/broncospasmo in sette (1,9%)

sogetti e disturbo al torace in 6 (1,6%) soggetti. Nello studio 302 la reazione avversa più frequentemente riportata nel corso del MTT è stata la tosse in sette pazienti (2,1%) e anche nello studio 303 la reazione avversa più frequentemente riportata nel corso del MTT è stata la tosse in otto pazienti (1,6%).

Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 e 17 anni)

La frequenza, la tipologia e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono simili a quelle osservate negli adulti.

Dose iniziale (età compresa tra 6 e 17 anni)

La reazione avversa più frequentemente osservata in relazione all'uso di Bronchitol durante la valutazione della dose iniziale nella popolazione pediatrica è la tosse (4,8% dei pazienti).

La reazione avversa più importante associata all'impiego di Bronchitol durante la valutazione della dose iniziale nella popolazione pediatrica è il broncospasmo.

Regime di dose terapeutica (età compresa tra 6 e 17 anni)

La reazione avversa più frequentemente osservata in relazione all'uso di Bronchitol è la tosse. Questa reazione è stata osservata nel 7,8% dei pazienti rispetto al 3,8% dei pazienti nel braccio di controllo. La reazione avversa più importante associata all'impiego di Bronchitol è l'emottisi.

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse con Bronchitol negli studi della Fase 3 (valutazione della dose iniziale e/o fase di trattamento) – popolazione pediatrica (dai 6 ai 17 anni di età).		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia iniziale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Dolore all'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse, disturbo aggravato, emottisi, dolore orofaringeo, disturbo al torace, sibilo, asma, tosse produttiva
	Non comune	Bronchite, broncopolmonite, disfonia, iperventilazione, espettorato scolorito, irritazione alla gola, faringite, infezione delle vie aeree superiori, broncospasmo, dispnea, dolore al torace
Patologie gastrointestinali	Comune	Vomito, vomito causato dalla tosse
	Non comune	Nausea, odinofagia, conato di vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Prurito, eruzione cutanea pruriginosa
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Dolore muscolo-scheletrico
Patologie renali e urinarie	Non comune	Incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Piressia
Esami diagnostici	Comune	Batteri nell'espettorato

Le reazioni avverse che si sono manifestate solo nella valutazione della dose iniziale (MTT) sono spasmo bronchiale, dolore toracico, odinofagia e vomito.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V*](#).

4.9 Sovradosaggio

Le persone predisposte possono soffrire di broncocostrizione in caso di inalazione di sovradosaggio. Se si manifesta tosse eccessiva e broncocostrizione, deve essere somministrato un beta₂-agonista e ossigeno, se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: prodotti per la tosse e il raffreddore, mucolitici. Codice ATC:R05CB16

Meccanismo d'azione

Bronchitol è un medicinale iperosmotico inalato. Anche se l'esatto meccanismo d'azione non è noto, il mannitolo inalato modifica le proprietà viscoelastiche del muco, aumenta l'idratazione dello strato di liquido periciliare e contribuisce a una maggiore rimozione del muco delle secrezioni trattenute attraverso l'attività mucociliare. La tosse produttiva può contribuire alla rimozione dell'espettorato.

Effetti farmacodinamici

Nella popolazione ITT di uno studio in aperto dose-risposta, il DPM-CF-202, la variazione percentuale media (SD) del FEV₁ per la dose da 400 mg è stata di 8,75 (SD: 12,4) e -1,569 (SD: 9,0) per la dose da 40 mg (p < 0,0001).

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati eseguiti tre studi interventistici, di fase 3, in doppio cieco, randomizzati, a bracci paralleli, controllati, della durata di 26 settimane (DPM-CF-301, DPM-CF-302 e DPM-CF-303) in cui 324 (DPM-CF-301) e 318 (DPM-CF-302) pazienti a partire dai 6 anni di età sono stati randomizzati in un rapporto 3:2 alla dose di mannitolo inalato da 400 mg due volte al giorno o al controllo (50 mg di mannitolo inalato due volte al giorno). Nel terzo studio (DPM-CF-303) sono stati randomizzati 423 pazienti adulti in un rapporto 1:1 alla dose di mannitolo inalato da 400 mg al giorno o al controllo. Ventisette (7%) su 378 pazienti che sono stati sottoposti al test di tolleranza al mannitolo (MTT) nello studio 301, 18 (5,3%) su 341 pazienti nello studio 302 e 25 su 486 pazienti (5,1%) hanno riscontrato positività al MTT, definita come: 1) una riduzione del FEV₁ > 20% dal basale al punto medio (fase 4), o 2) una riduzione dal basale > 20% al termine del test che non è ritornata al valore < 20% entro 15 minuti o 3) una riduzione di FEV₁ > 50% dal basale al termine del test (fase 6) o 4) una riduzione della SpO₂ a valore < 89% durante la procedura. Un ulteriore 2,84% (n=34) di pazienti dei tre studi presentavano MTT incompleto e non sono stati randomizzati.

La percentuale media (SD) di FEV₁ al basale predetta nello studio DPM-CF-301 (popolazione di sicurezza, N= 295) era di 62,4 (SD:16,45) e 61,4 (SD:16,13) nei gruppi del mannitolo e del controllo rispettivamente. Queste cifre per lo studio DPM-CF-302 (N=305) sono le seguenti: 65,24 (SD:13,90) e 64,35 (SD:15,29). Nello studio DPM-CF-303 (N=423) la percentuale di FEV₁ al basale predetta era di 63,17 (SD: 15,15) e 62,98 (SD: 13,65). Nello studio DPM-CF-301 il 64,4% della popolazione di pazienti erano adulti mentre nello studio DPM-CF-302 questo valore era del 49,5%. Lo studio DPM-CF-303 ha coinvolto esclusivamente pazienti adulti. Il 55% dei pazienti nello studio DPM-CF-301 aveva ricevuto rhDNase, mentre nello studio DPM-CF-302 la percentuale era del 75% e nello studio DPM-CF-303 era del 67,6%. La percentuale di pazienti che hanno ricevuto antibiotici inalati è stata del 55% nello studio DPM-CF-301, del 56% nello studio DPM-CF-302 e del 52% nello studio DPM-CF-303. In queste sperimentazioni non è stata consentita la somministrazione concomitante di soluzione salina ipertonica.

L'endpoint primario predefinito, ovvero la variazione dal basale nel FEV₁ (ml) nella popolazione ITT modificata (mITT) (n=269, 297 e 423 negli studi DPM-CF-301, DPM-CF-302 e DPM-CF-303, rispettivamente) confrontata con il controllo durante le 26 settimane è fornita nella tabella 3 unitamente al FEV₁ presentato come percentuale di variazione assoluta e relativa predetta.

Tabella 3 – Variazione nel FEV₁ dal basale durante le 26 settimane nella popolazione mITT e adulta.

	Stima della portata dell'effetto					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (95% CI)	valore p	FEV ₁ (95% CI)	valore p	FEV ₁ (95% CI)	Valore P
	Popolazione totale					
	N=269		N=297		N=423	
mL assoluto	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059	54 (8, 100)	0,020
% assoluta predetta	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07 – 2,4)	0,037
% relativa predetta	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3 – 4,2)	0,024
	Popolazione adulta					
	N=171		N=144		N=423	
mL assoluto	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
% assoluta predetta	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
% relativa predetta	4,3 (1,1, 7,5)	0,008	5,0 (0,2, 9,8)	0,040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

Nota: nei 3 studi i metodi di analisi hanno presentato alcune differenze. Nello studio DPM-CF-303 la stima dei dati mancanti è stata eseguita utilizzando un approccio di valore di baseline riportati (BOCF), mentre negli studi DPM-CF-301 e DPM-CF-302 non è stata eseguita alcuna stima.

L'effetto del trattamento con Bronchitol sulla FEV₁ è risultato meno evidente nel sottogruppo di pazienti allo stesso tempo trattati con rhDNase. Negli utilizzatori di rhDNase nello studio 301 la variazione relativa nella percentuale del FEV₁ predetta dal basale nel corso delle 26 settimane di trattamento è stata del 2,83 (95% CI – 0,62, 6,27). Per i non utilizzatori la variazione relativa è stata di 4,30 (95% CI 0,53, 8,07). Nello studio 302 la variazione relativa (95% CI) per gli utilizzatori di rhDNase e i non utilizzatori è stata di 3,21 (-0,61, 7,03) e 4,73 (-1,93, 11,40) rispettivamente. Nello studio 303 la variazione relativa (95% CI) per gli utilizzatori e i non utilizzatori di rhDNase è stata dell'1,30 (-0,91, 3,51) e del 4,45 (0,52, 8,38), rispettivamente.

Lo Studio 303 non ha evidenziato un effetto superiore di Bronchitol sulla FEV₁ per le pazienti donne con fibrosi cistica sottostante potenzialmente peggiore rispetto agli uomini per ragioni non pienamente note. Nelle pazienti donne, la variazione media aggiustata nella FEV₁ è risultata pari a 27 ml per Bronchitol e 44 ml per il braccio di controllo, a suggerire un beneficio potenzialmente inferiore sulla funzione polmonare di Bronchitol rispetto al controllo, benché la differenza non fosse statisticamente significativa (p=0,480).

Il numero dei soggetti con almeno un'esacerbazione polmonare definita dal protocollo (PDPE, definita dalla presenza di almeno 4 sintomi e segni più l'utilizzo di antibiotici endovenosi) è stata del 18,1% nel braccio del mannitolo e del 28% nel braccio di controllo nello studio 301 (popolazione ITT). Nello

studio 302, il 15,2% dei soggetti nel braccio del mannitolo e il 19% nel braccio di controllo hanno avuto una PDPE. Nello studio 303 il 13,4% dei soggetti nel braccio del mannitolo e il 13,6% nel braccio di controllo ha riscontrato una PDPE.

L'effetto stimato del trattamento (variazione media e 95% CI dal baseline nelle 26 settimane, popolazione mITT) sulla CVF è stato di 108,78 ml (95% CI:49,21, 168,35) nello studio 301, 71,4 ml (95% CI:10,57, 132,13) nello studio 302 e 40 ml (95% CI: -12, 92) nello studio 303.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bronchitol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite (vedi sezione 4.2).

Negli studi DPM-CF-301 e 302 la % relativa predetta di FEV₁ rispetto al controllo nei bambini (6-11 anni) è aumentata dello 0,44% (95% CI -5,90, 6,77, N=43) e del 6,1% (95% CI -1,28, 13,54, N=59) nelle 26 settimane (p=0,892 e 0,104) rispettivamente.

Negli adolescenti (12-17 anni) la variazione relativa nella percentuale di FEV₁ predetta rispetto al controllo è aumentata del 3,31% (95% CI -2,29, 8,90, N=55) e dello 0,42% (95% CI -5,45, 6,29, N=94) nelle 26 settimane (p=0,245 e 0,888) rispettivamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In uno studio su 18 volontari adulti maschi sani, la biodisponibilità assoluta di polvere di mannitolo per inalazione rispetto al mannitolo somministrato per via endovenosa è stata di 0,59%±0,15. L'indice e la portata dell'assorbimento del mannitolo dopo la somministrazione per inalazione sono stati molto simili a quelli osservati in seguito alla somministrazione orale. Il T_{max} dopo la somministrazione per inalazione è stato di 1,5±0,5 ore.

In uno studio su 9 pazienti con fibrosi cistica (6 adulti, 3 adolescenti) che hanno assunto mannitolo inalato da 400 mg come dose unica (giorno 1), poi due volte al giorno per 7 giorni (giorni 2-7), i parametri farmacocinetici erano simili per gli adulti e gli adolescenti, tranne che per un'emivita terminale apparente media più lunga per gli adolescenti (giorno 1 = 7,29 ore, giorno 7 = 6,52 ore) rispetto agli adulti (giorno 1 = 6,10 ore, giorno 7 = 5,42 ore). In generale, il confronto degli AUC tra il giorno 1 e il giorno 7 ha evidenziato un'indipendenza temporale di farmacocinetica indicando linearità al livello di dose somministrato in questo studio.

Biotrasformazione

Una piccola percentuale di mannitolo assorbito per via sistemica subisce metabolismo epatico del glicogeno e dell'anidride carbonica. Gli studi sui ratti, i topi e l'uomo hanno dimostrato che il mannitolo non ha metaboliti tossici. Il percorso metabolico del mannitolo inalato non è stato esaminato negli studi farmacocinetici.

Distribuzione

Gli studi sulla deposizione nei polmoni hanno dimostrato un deposito del 24,7% di mannitolo inalato a conferma della sua distribuzione nell'organo bersaglio. Gli studi di tossicologia non clinici indicano che il mannitolo inalato nei polmoni è assorbito nel flusso sanguigno, con una concentrazione sierica massima raggiunta a 1 ora. Non esiste evidenza che il mannitolo sia accumulato nel corpo, pertanto la distribuzione di mannitolo inalato non è stata valutata negli studi di farmacocinetica.

Eliminazione

La quantità cumulativa di mannitolo filtrato nell'urina nel periodo di prelievo di 24 ore è stata simile per il mannitolo inalato (55%) e orale (54%). Se somministrato per via endovenosa, il mannitolo è eliminato in gran parte invariato mediante filtrazione glomerulare e l'87% della dose è escreta nell'urina entro 24 ore. L'emivita terminale media negli adulti è stata di circa 4-5 ore dal siero e di circa 3,66 ore dall'urina.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bronchitol nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 18 anni non è ancora stata stabilita.

I dati limitati disponibili negli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni indicano che i parametri farmacocinetici del mannitolo inalato sono simili a quelli della popolazione adulta. Non vi sono dati disponibili per i bambini sotto i 12 anni di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei ratti maschi dopo 13 settimane con dosi di mannitolo inalato, sono stati osservati valori elevati di linfociti circolanti e di plasmacitosi di linfonodi mandibolari a dosi superiori a 9,3 volte la dose massima. Il conteggio linfocitario elevato era nei limiti di controllo storici, non è aumentato e si era principalmente risolto entro il termine della fase di vita dello studio e in seguito alla sospensione del trattamento. Questo effetto non è stato notato in nessuna altra specie e non si è manifestato con segni clinici.

Nei cani è stata osservata una maggiore incidenza di tosse sia durante che immediatamente dopo la dose con la somministrazione di mannitolo inalato a dose bassa ed elevata. Non si è manifestato alcun effetto avverso correlato al trattamento con dose superiore a 13 volte la dose terapeutica massima.

Non è stato evidenziato alcun effetto mutageno o genotossico quando il mannitolo è stato analizzato in una batteria standard di test di genotossicità.

Il mannitolo non è risultato irritante in un'analisi isolata dell'occhio di bovino o se introdotto negli occhi dei conigli.

Non è stata osservata alcuna evidenza di carcinogenicità quando il mannitolo dietetico ($\leq 5\%$) è stato somministrato ai topi e ai ratti per 2 anni. Non sono stati eseguiti studi sulla carcinogenicità con il mannitolo inalato.

Non sono stati eseguiti studi sulla tossicità della riproduzione e dello sviluppo con il mannitolo inalato. Tuttavia, gli studi condotti con il mannitolo somministrato tramite altre vie non hanno riportato alcun effetto sulla sopravvivenza fetale nei topi, nei ratti e nei criceti e sullo sviluppo embrionale e fetale nei ratti e nei conigli.

Non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale con il mannitolo inalato. Tuttavia, gli studi condotti con il mannitolo somministrato per via orale non hanno riportato alcun effetto teratogeno nei topi o nei ratti, a dosi fino a 1,6 g/kg o nei criceti a dosi di 1,2 g/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Gettare l'inalatore e il relativo cappuccio 1 settimana dopo il primo utilizzo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare le capsule nel blister per proteggerle dall'umidità e rimuoverle soltanto immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Alluminio / poliammide / PVC / blister in alluminio. Utilizzare scatole contenenti 10 o 280 capsule per la dose iniziale e il trattamento rispettivamente.

La scatola della dose iniziale contiene 1 blister (da 10 capsule) e un dispositivo inalatore.

La scatola per 2 settimane contiene 28 blister (da 10 capsule ciascuno) e due dispositivi inalatori.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/760/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 aprile 2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI RELATIVE AD UN USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Mawdsleys Clinical Services,
Unit 22, Quest Park,
Wheatley Hall Road,
Doncaster, DN2 4LT,
Regno Unito.

oppure

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I:riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di questo medicinale vengono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio del medicinale in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con le autorità nazionali competenti il contenuto e il formato del materiale informativo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) dovrà assicurare che, al lancio del medicinale, tutto il personale sanitario incaricato di utilizzare e/o prescrivere Bronchitol riceva il materiale informativo.

Il materiale informativo deve contenere quanto segue:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo per il paziente
- Il materiale informativo per il personale sanitario

Il materiale informativo per il personale sanitario deve essere un foglio contenente informazioni sui seguenti elementi chiave:

- Il rischio di broncospasmo durante il trattamento
 - L'esigenza di effettuare una valutazione della dose iniziale di Bronchitol per individuare i pazienti che presentano iperreattività bronchiale in risposta al mannitolo inalato misurando il grado di broncocostrizione che si verifica dopo somministrazioni sequenziali di mannitolo.
 - Come eseguire la valutazione della dose iniziale di Bronchitol in modo sicuro e per quanto tempo monitorare il paziente.
 - Come interpretare i risultati della valutazione della dose iniziale di Bronchitol come superata, fallita o incompleta.
 - Le dosi terapeutiche di Bronchitol devono essere prescritte soltanto se il paziente ha superato la valutazione della dose iniziale.
 - L'esigenza di pre-trattamento con un broncodilatatore 5-15 minuti prima della valutazione della dose iniziale di Bronchitol e prima di ciascuna somministrazione terapeutica di Bronchitol.
 - L'esigenza di verificare che il paziente sappia come utilizzare correttamente il broncodilatatore.
 - L'esigenza di rivedere il paziente dopo circa sei settimane per valutare segni e sintomi di broncospasmo.
 - Il rischio di broncospasmo durante il trattamento a lungo termine anche se la valutazione della dose iniziale di Bronchitol era stata superata e l'esigenza di ripeterla in caso di dubbio.
- Il rischio di emottisi durante il trattamento
 - Bronchitol non è stato studiato nei pazienti con episodi significativi di emottisi (> 60 ml) nei tre mesi precedenti.
 - L'esigenza di monitoraggio e le situazioni in cui negare il trattamento.
- Il rischio potenziale di sequele correlate alla tosse durante il trattamento
 - L'esigenza di istruire il paziente per minimizzare la tosse durante la somministrazione utilizzando una tecnica corretta di inalazione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA – CONFEZIONE DOSE INIZIALE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bronchitol 40 mg, polvere per inalazione, capsule rigide
mannitolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO/I ATTIVO/I

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di mannitolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione, capsula rigida.

10 capsule rigide e 1 inalatore.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

La dose iniziale deve essere utilizzata sotto supervisione medica e comprende il monitoraggio della funzionalità polmonare.

Utilizzare secondo quanto indicato dal medico.

Consultare il foglio illustrativo per le istruzioni sul dispositivo inalatore.

Le capsule contengono polvere per inalazione orale da utilizzare con il dispositivo inalatore accluso.

Rimuovere le capsule dal blister soltanto immediatamente prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA/E AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le capsule non devono essere ingerite.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/760/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATORE UNICO-DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA – CONFEZIONE TRATTAMENTO DI 2 SETTIMANE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Bronchitol 40 mg polvere per inalazione, capsule rigide
mannitolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO/I
ATTIVO/I**

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di mannitolo.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per inalazione, capsula rigida.
Confezione per trattamento di 2 settimane contenente 280 capsule rigide e 2 inalatori.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Utilizzare secondo quanto indicato dal medico.

Consultare il foglio accluso per le istruzioni sul dispositivo inalatore.

Le capsule contengono polvere per inalazione orale con il dispositivo inalatore accluso.

Rimuovere le capsule dal blister soltanto immediatamente prima dell'uso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Solo per uso inalatorio.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA/E AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Le capsule non devono essere ingerite.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/760/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFICATORE UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATORE UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bronchitol 40 mg polvere per inalazione, capsule rigide
Mannitolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmaxis

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Bronchitol 40 mg polvere per inalazione, capsule rigide Mannitolo

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Bronchitol e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bronchitol
3. Come usare Bronchitol
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bronchitol
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Bronchitol e a cosa serve

Cos'è Bronchitol

Bronchitol contiene un medicinale chiamato mannitolo che è una sostanza mucolitica.

A cosa serve Bronchitol

Bronchitol è indicato negli adulti a partire dai 18 anni. Unitamente a Bronchitol è possibile continuare ad assumere gli altri medicinali che costituiscono parte della terapia per la fibrosi cistica.

Come agisce Bronchitol

Bronchitol viene inalato nei polmoni in caso di fibrosi cistica, una malattia ereditaria che colpisce le ghiandole dei polmoni, dell'intestino e del pancreas che secernono liquidi quali muco e succhi gastrici.

Bronchitol aiuta ad aumentare la quantità di acqua sulla superficie delle vie respiratorie e nel muco. Questo favorisce l'eliminazione del muco dai polmoni. Esso contribuisce anche a migliorare la condizione dei polmoni e del respiro. Di conseguenza, si manifesta una 'tosse produttiva', che favorisce altresì la rimozione del muco dai polmoni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bronchitol

Non usi Bronchitol

- se è allergico al mannitolo
- se è sensibile al mannitolo. Prima di iniziare la terapia con Bronchitol, il medico valuterà la sensibilità delle sue vie aeree al mannitolo. Se lei presenta ipersensibilità al mannitolo, le sue vie aeree si restringeranno con conseguente difficoltà di respirazione.

Se alcuno dei suddetti punti la riguardano (o in caso di dubbio), si rivolga al medico o al farmacista prima di utilizzare questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

- In caso di asma;
- In caso di tosse con sanguinamento o sangue nell'espettorato;

- In caso di fibrosi cistica grave, in particolare se la funzionalità polmonare misurata dal volume espiratorio forzato nel primo secondo di espirazione (FEV₁) è di solito inferiore al 30%.

I medicinali per inalazione possono causare senso di costrizione toracica e difficoltà di respiro e questo può manifestarsi immediatamente dopo l'assunzione di Bronchitol. Il medico la aiuterà ad assumere la prima dose di Bronchitol e controllerà la sua funzionalità polmonare prima, durante e dopo la dose. Il medico potrebbe suggerirle di utilizzare altri medicinali, come un broncodilatatore, prima di assumere Bronchitol.

Bronchitol, come altri medicinali per inalazione, può causare tosse. Si rivolga al medico se la tosse persiste o la preoccupa.

Bambini e adolescenti

Bronchitol non deve essere utilizzato dai bambini e dagli adolescenti sotto i 18 anni di età. Questo perché vi sono informazioni limitate per questo gruppo di pazienti.

Altri medicinali e Bronchitol

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Può continuare a utilizzare i medicinali per la fibrosi cistica durante la terapia con Bronchitol, compresi gli antibiotici ad uso inalatorio, come la tobramicina e il sodio colistimetato. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di utilizzare Bronchitol.

Gravidanza e allattamento

- Se è in corso una gravidanza, sospetta una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Si deve evitare l'uso di questo medicinale in gravidanza.
- Se sta allattando con latte materno o se pensa di allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Non è noto se questo medicinale passa nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Bronchitol non condiziona la capacità di guidare veicoli o utilizzare strumenti o macchinari.

3. Come usare Bronchitol

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Assuma sempre il broncodilatatore prima di utilizzare Bronchitol.

Quantità da utilizzare

Adulti a partire dai 18 anni

Dose iniziale

Prima che le sia prescritto Bronchitol, il medico la aiuterà ad assumere la prima dose di Bronchitol e verificherà la sua funzionalità polmonare in ciascuna fase in modo da escludere la sua sensibilità al mannitolo. La prima dose è assunta in 4 fasi:

- Fase 1 – 1 capsula (40 mg)
- Fase 2 – 2 capsule (80 mg)
- Fase 3 – 3 capsule (120 mg)
- Fase 4 – 4 capsule (160 mg)

Al termine della dose iniziale, lei avrà assunto 10 capsule (400 mg) che è la stessa quantità della dose normale.

Dose di trattamento (confezione per 2 settimane)

- Deve assumere Bronchitol ogni giorno.
- La dose abituale è pari a 10 capsule (400 mg) inalate al mattino e 10 capsule inalate alla sera.
- Assuma la dose serale 2-3 ore prima di andare a letto.
- Per ottenere risultati ottimali, inalare ogni capsula una dopo l'altra in modo che vi sia il minor ritardo possibile tra le assunzioni delle capsule.

Ordine di utilizzo del medicinale

Utilizzare Bronchitol come parte della procedura di trattamento normale quotidiano. L'ordine suggerito è il seguente, salva diversa raccomandazione del medico:

1. Utilizzare il broncodilatatore;
2. Attendere 5-15 minuti;
3. Utilizzare Bronchitol prima della fisioterapia se questa fa parte della procedura di trattamento.
4. Dornase alfa (Pulmozyme) se costituisce parte della procedura di trattamento.
5. Antibiotici inalati se sono parte della procedura di trattamento.

Come usare il medicinale

- Bronchitol viene assunto per via inalatoria sotto forma di polvere dalla capsula attraverso l'inalatore fornito nella confezione. E' solo per inalazione e non deve essere assunto in altri modi. Le capsule non devono essere deglutite.
- La polvere contenuta nelle capsule deve essere inalata soltanto utilizzando l'inalatore accluso nella confezione.
- Utilizzare un nuovo inalatore ogni settimana.
- Ognuna delle dieci capsule deve essere inserita nell'inalatore una alla volta.
- Inalare il contenuto della capsula utilizzando l'inalatore, con una o due inspirazioni.

Per le istruzioni sulla modalità di utilizzo dell'inalatore, vedere l'ultima parte del foglio illustrativo.

Se usa più Bronchitol di quanto deve

Se pensa di avere utilizzato troppo questo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista. Può:

- sentire che non riesce a respirare;
- respirare a fatica;
- tossire molto.

Il medico le può somministrare ossigeno e medicinali per aiutarla a respirare.

Se dimentica di usare Bronchitol

- Se dimentica una dose, la prenda il prima possibile e poi prosegua come al solito. Tuttavia, se è quasi l'ora della dose successiva, salti la dose dimenticata.
- Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Bronchitol

Se interrompe la somministrazione di Bronchitol i suoi sintomi possono peggiorare. Non interrompa l'utilizzo di Bronchitol senza prima consultare il medico, anche se si sente meglio. Il medico le dirà per quanto tempo utilizzare questo medicinale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'uso di Bronchitol e si rivolga immediatamente al medico se osserva i seguenti effetti indesiderati gravi:

- Difficoltà di respirazione, che può essere dovuta al restringimento delle vie aeree, peggioramento dei sintomi dell'asma o sibilo. Questo si manifesta frequentemente e può riguardare 1 persona su dieci.
- Tosse con sangue o sangue nell'espettorato. Questo si manifesta frequentemente.

Informi immediatamente il medico se osserva uno dei seguenti effetti indesiderati:

- Tosse severa. Questo si manifesta frequentemente.
- Peggioramento dei sintomi. Questo si manifesta frequentemente.

Altri effetti indesiderati includono:

Comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- Tosse
- Disturbo al torace
- Cefalea
- Dolore nel retrobocca e nella gola e disturbo nella deglutizione
- Vomito, vomito causato dalla tosse

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- Sensazione di bruciore o dolore sulla lingua
- Diabete correlato a FC
- Dolore toracico e addominale
- Alterazione della voce
- Sudore freddo
- Congestione
- Disidratazione
- Diminuzione dell'appetito
- Diarrea
- Dolore all'orecchio
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di vertigine
- Malessere (nausea)
- Sensazione di malessere
- Influenza e febbre
- Meteorismo
- Bruciore di stomaco
- Dolore per ernia
- Iperventilazione
- Prurito, eruzione cutanea, acne
- Rigidità e dolore alle articolazioni
- Pensieri morbosi
- Ulcere alla bocca
- Infezione delle vie respiratorie
- Naso che cola
- Infezione nell'espettorato
- Irritazione della gola
- Sonno agitato
- Infezione da lieviti nella bocca (mughetto)
- Perdita involontaria dell'urina

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bronchitol

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Una volta rimossa dal blister una capsula deve essere immediatamente utilizzata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bronchitol:

Il principio attivo è mannitolo. Ogni capsula contiene 40 mg di mannitolo. La dose inalata media per capsula è di 32,2 milligrammi di mannitolo.

Descrizione dell'aspetto di Bronchitol e contenuto della confezione:

Bronchitol è una polvere per inalazione contenuta in capsule rigide. Bronchitol 40 mg polvere per inalazione, capsule rigide contiene una polvere bianca o quasi bianca in capsule trasparenti, incolori, rigide con impresso "PXS 40 mg" su di esse. La polvere viene inalata nei polmoni utilizzando l'inalatore fornito nella confezione.

Una confezione di dose iniziale di Bronchitol contiene 1 blister con 10 capsule e 1 inalatore. La confezione della dose iniziale è destinata alla valutazione della dose iniziale da parte del medico.

Una confezione per il trattamento di 2 settimane contiene 28 blister con 10 capsule ciascuno (280 capsule in totale) e 2 inalatori. La confezione per il trattamento di 2 settimane è indicata per la terapia di mantenimento alla terapia.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

Mawdsleys Clinical Services, Unit 22, Quest Park, Wheatley Hall Road, Doncaster, DN2 4LT, Regno Unito.

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

България
Pharmaxis Europe Limited
Тел.: +353(0)14319816

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

Danmark
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

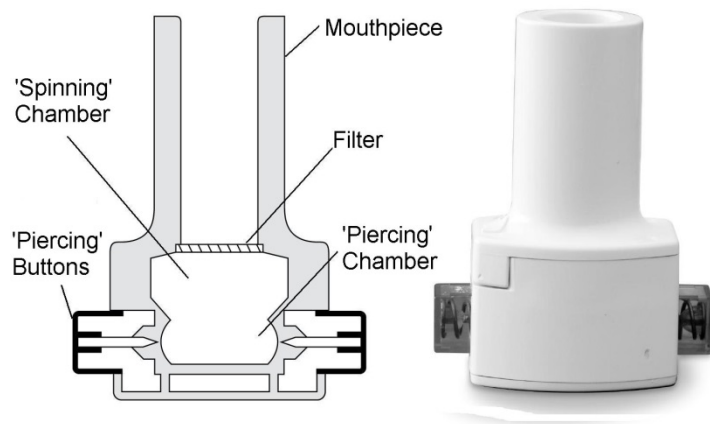
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Come utilizzare l'inalatore

Sotto è rappresentato uno schema che descrive l'aspetto dell'inalatore. Utilizzare le capsule Bronchitol soltanto con l'inalatore fornito nella confezione.



Spinning Chamber	Camera di espulsione
Mouthpiece	Boccaglio
Filter	Filtro
Piercing Chamber	Camera di perforazione
Piercing Buttons	Pulsanti di perforazione

Dispositivo inalatore

I seguenti passaggi spiegano come utilizzare l'inalatore. Per ulteriori informazioni su come effettuare la manutenzione dell'inalatore, vedere la parte finale delle presenti istruzioni.

1. Rimozione del cappuccio

- Utilizzando entrambe le mani, tenere l'inalatore in posizione verticale e rimuovere il cappuccio.



2. Apertura dell'inalatore

- Tenere ferma la base dell'inalatore con una mano.
- Si deve tenere l'inalatore alla base per evitare di premere i pulsanti 'piercing'.
- Poi aprirlo girando il bocaglio nella direzione della freccia sull'inalatore.



3. Inserimento della capsula

- Assicurarsi di avere le mani asciutte.
- Poi estrarre una capsula dal blister (rimuovere la capsula soltanto prima di utilizzarla).
- Inserire la capsula nell'apposito spazio al fondo dell'inalatore.



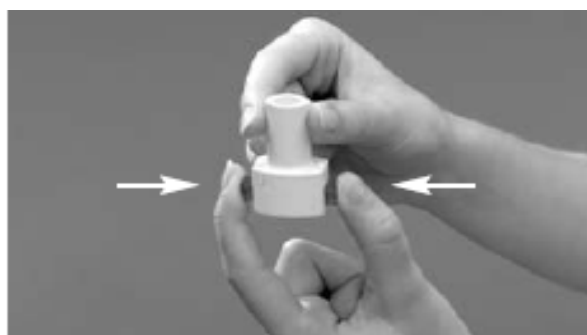
4. Chiusura dell'inalatore

- Tenere l'inalatore in posizione verticale.
- Quindi girare il bocaglio nella posizione di chiusura fino a sentire un 'click'.



5. Foratura della capsula

- Questa operazione consente alla polvere contenuta nella capsula di essere rilasciata quando si inspira. In questo foglio indichiamo la perforazione con il termine 'piercing'.
- Tenere l'inalatore in posizione verticale e premere facendoli rientrare completamente entrambi i pulsanti 'piercing' sui lati dell'inalatore contemporaneamente, poi rilasciarli. Eseguire questa operazione una sola volta. Infatti, perforare la capsula più di una volta può causarne la lacerazione o la rottura.



6. Preparazione per l'inalazione

- Inclinare l'inalatore in modo che il bocchaglio sia leggermente rivolto verso il basso.
- Questo consente alla capsula di cadere in avanti nell'alloggiamento rotante.
- Mantenere l'inalatore inclinato in questo modo ed espirare completamente (lontano dall'inalatore).



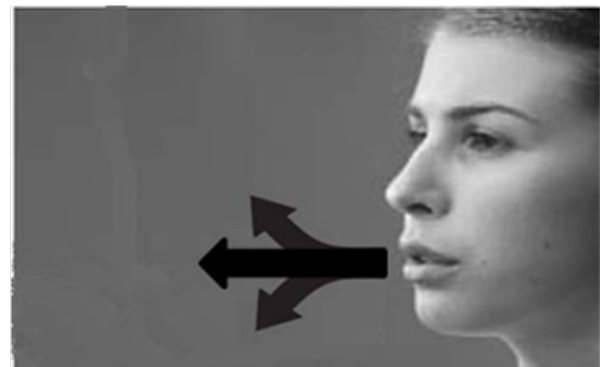
7. Inalazione

- Inclinare lievemente all'indietro il capo.
- Tenendo l'inalatore inclinato verso il basso, metterlo in bocca e chiudere saldamente le labbra attorno al bocchaglio.
- Inspirare in modo sostenuto e profondo per riempire i polmoni – poi trattenere il respiro per 5 secondi. Quando si inspira si dovrebbe sentire un rumore 'tintinnante' mentre la capsula ruota nell'inalatore. Se questo non accade, la capsula potrebbe essere bloccata.
- Se non si sente il tintinnio, tenere l'inalatore con il bocchaglio rivolto verso il basso e battere in modo sostenuto sulla base dell'inalatore. Non cercare di liberare la capsula premendo di nuovo i pulsanti 'piercing'. Ripetere l'inalazione per assumere la dose.



8. Espirazione

- Tenere l'inalatore lontano dalla bocca.
- Espirare e poi respirare normalmente.



9. Controllo della capsula

- Controllare che la capsula sia vuota – la capsula deve ruotare nell'inalatore per svuotarsi. Se la capsula non si è svuotata, occorre ripetere i passaggi da 6 a 8.



10. Estrazione della capsula usata

- Capovolgere l'inalatore, picchiettare sulla base ed estrarre la capsula vuota.

11. Ripetere i passaggi da 3 a 10 per ogni capsula.

- Eseguire questi passaggi per ciascuna delle dieci capsule.
- Per ottenere risultati ottimali dall'assunzione di Bronchitol, inalare le capsule una dopo l'altra.

Ulteriori informazioni sulla manutenzione dell'inalatore

- Mantenere l'inalatore asciutto ed assicurarsi sempre di avere le mani asciutte prima di utilizzarlo.

- Non respirare o tossire mai nell'inalatore.
- Non lasciare incustodito l'inalatore.
- Non inserire mai una capsula direttamente nel boccaglio dell'inalatore.
- Non lasciare mai una capsula usata nell'apposito alloggiamento dell'inalatore.
- Utilizzare un nuovo inalatore ogni settimana.
- Se l'inalatore si rompe, utilizzare il secondo inalatore a disposizione e rivolgersi al medico.

Pulizia dell'inalatore – Solitamente l'inalatore fornisce la dose corretta di medicinale per 7 giorni senza che sia necessario pulirlo. Tuttavia, se occorre effettuare una pulizia, compiere quanto segue:

1. Assicurarsi che l'inalatore sia vuoto.
2. Lavare l'inalatore con acqua calda con il boccaglio aperto.
3. Scuoterlo fino ad eliminare le gocce più grandi di acqua all'interno dell'inalatore.
4. Lasciarlo asciugare all'aria – collocarlo su un lato con il boccaglio aperto.
5. Si deve asciugare completamente e per questo possono essere necessarie 24 ore. Mentre si sta asciugando, utilizzare l'altro inalatore a disposizione.