

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bronchitol 40 mg pó para inalação, cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 40 mg de manitol.

A dose média administrada por cápsula é de 32,2 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula.

Cápsulas transparentes e incolores marcadas com “PXS 40 mg” e contendo pó branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bronchitol é indicado para o tratamento da fibrose quística (FQ) em adultos com idade igual ou superior a 18 anos, como terapêutica adjuvante do melhor padrão de cuidados.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Avaliação da dose inicial

Antes do início do tratamento com Bronchitol, todos os doentes devem ser avaliados em termos de hiperresponsividade brônquica ao manitol inalado durante a administração da sua dose inicial (ver secções 4.4 e 5.1).

A dose inicial de Bronchitol deve ser utilizada sob a supervisão e a monitorização de um médico ou qualquer outro profissional de saúde experiente, com formação adequada e equipado com os instrumentos necessários para realizar espirometria, monitorizar a saturação de oxigénio (SpO₂) e controlar os broncospasmos agudos (ver secções 4.4 e 4.8), incluindo o uso adequado de equipamento de reanimação.

O doente deve ser medicado previamente com um broncodilatador 5 a 15 minutos antes da dose inicial, mas após a medição dos níveis basais de VEF₁ e SpO₂ (saturação de oxigénio no sangue). Todas as medições do VEF₁ e a monitorização da SpO₂ devem ser realizadas 60 segundos após a inalação da dose.

É importante formar o doente na prática da técnica de inalação correcta durante a avaliação da dose inicial.

A avaliação da dose inicial deve ser realizada de acordo com os seguintes passos:

Passo 1: os níveis basais de VEF₁ e SpO₂ do doente são medidos antes da dose inicial

Passo 2: o doente inala 40 mg (1x cápsulas de 40 mg) e a SpO₂ é monitorizada

Passo 3: o doente inala 80 mg (2x cápsulas de 40 mg) e a SpO₂ é monitorizada

Passo 4: o doente inala 120 mg (3x cápsulas de 40 mg), o VEF₁ é medido e a SpO₂ é monitorizada

Passo 5: o doente inala 160 mg (4x cápsulas de 40 mg), o VEF₁ é medido e a SpO₂ é monitorizada

Passo 6: o VEF₁ do doente é medido 15 minutos após a dose inicial.

Os doentes com asma podem sofrer um ligeiro broncospasmo temporário reversível após a avaliação da dose inicial e, por conseguinte, todos os doentes devem ser monitorizados até o VEF₁ regressar aos níveis basais.

Regime de dose terapêutica

O regime de dose terapêutica não deve ser prescrito enquanto a avaliação da dose inicial não for realizada. O doente tem de completar e passar na avaliação dose inicial antes de iniciar o tratamento com Bronchitol.

Deve ser administrado um broncodilatador 5 a 15 minutos antes de cada dose de Bronchitol.

A dose recomendada de Bronchitol é de 400 mg duas vezes por dia. Requer a inalação do conteúdo de dez cápsulas através do dispositivo inalador, duas vezes por dia.

As doses devem ser tomadas de manhã e à noite. A última dose deve ser tomada 2 a 3 horas antes de deitar.

No caso dos doentes que estejam a receber diversas terapêuticas respiratórias, a ordem recomendada é:

1. Broncodilatador
2. Bronchitol
3. Fisioterapia/exercício
4. Dornase alfa (se aplicável)
5. Antibióticos inalados (se aplicável)

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Os dados nesta população são insuficientes para fundamentar uma recomendação, quer a favor, quer contra um ajuste de dose.

Insuficiência renal ou hepática

Bronchitol não foi formalmente estudado em doentes com insuficiência renal e hepática. Dados disponibilizados pelos estudos DPM-CF-301 e 302 sugerem não ser necessário qualquer ajuste de dose para estas populações de doentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Bronchitol em crianças e adolescentes com 6 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados actualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

A segurança e eficácia de Bronchitol em crianças com idade inferior a 6 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Bronchitol é administrado por via inalatória, utilizando o inalador fornecido na embalagem. Não deve ser administrado por qualquer outra via, nem utilizando qualquer outro inalador. As cápsulas não podem ser engolidas.

Cada cápsula é carregada em separado no dispositivo. Os conteúdos das cápsulas são inalados através do dispositivo inalador, com um ou dois movimentos respiratórios. Após a inalação, cada cápsula

vazia é eliminada antes de inserir a cápsula seguinte no dispositivo inalador, com o menor espaço de tempo possível entre cápsulas.

O dispositivo inalador deve ser substituído após uma semana de utilização. Caso o inalador necessite de limpeza, deve-se garantir de que o dispositivo está limpo e, de seguida, deve ser lavado em água quente e, antes da reutilização, o inalador deve secar meticulosamente ao ar.

O folheto informativo do doente fornece instruções pormenorizadas sobre o modo de utilização do inalador. Os doentes devem ser aconselhados a lerem-nas com atenção.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância activa.

Hiperresponsividade brônquica ao manitol inalado (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hiperresponsividade ao manitol

Os doentes devem ser monitorizados em termos de hiperresponsividade brônquica ao manitol inalado durante a sua avaliação da dose inicial, antes de começarem o regime de dose terapêutica de Bronchitol. Se o doente não for capaz de realizar a espirometria ou completar a avaliação da dose inicial, não lhe deve ser prescrito Bronchitol. Não deve ser prescrito o esquema posológico terapêutico de Bronchitol a pacientes com hiper-responsividade (ver secção 4.3). Aplicam-se as precauções usuais em matéria de vigilância de hiper-responsividade brônquica (ver secção 4.2).

Considera-se que um doente apresenta hiperresponsividade ao manitol inalado e que o regime de dose terapêutica não lhe pode ser prescrito se apresentar alguma das seguintes situações durante a avaliação de dose inicial:

- $\geq 10\%$ de diminuição relativamente ao nível inicial em termos de SpO_2 em qualquer ponto da avaliação;
- a diminuição do VEF_1 relativamente ao nível inicial é $\geq 20\%$ a 240 mg de dose cumulativa;
- o VEF_1 diminuiu $20 < 50\%$ (desde o nível inicial) no final da avaliação e não regressa a $< 20\%$ no espaço de 15 minutos;
- o VEF_1 diminuiu $\geq 50\%$ (desde o nível inicial) no final da avaliação.

Caso se suspeite de uma reacção de hiperresponsividade induzida pela terapêutica, Bronchitol deve ser descontinuado.

Todos os doentes devem ser monitorizados até o seu VEF_{11} ter voltado aos respectivos níveis iniciais.

Broncospasmos

Podem ocorrer broncospasmos com a inalação do medicamento e têm sido notificados com Bronchitol em estudos clínicos, inclusivamente em doentes que não apresentaram hiperresponsividade à dose inicial do manitol inalado (ver secção 4.8). Os broncospasmos devem ser tratados com um broncodilatador ou conforme clinicamente adequado.

Caso exista evidência de broncospasmos induzidos pela terapêutica, o médico deve avaliar cuidadosamente se os benefícios do uso continuado de Bronchitol são superiores aos riscos para o doente.

Todos os doentes devem ser formalmente revistos após cerca de seis semanas de tratamento com Bronchitol para avaliar os sinais e sintomas sugestivos de broncospasmos induzidos pela substância ativa. Em caso de incerteza, a avaliação da dose inicial descrita na secção 4.2 deve ser repetida.

Asma

A segurança/eficácia de Bronchitol em doentes com asma não foi formalmente estudada. Os doentes com asma devem ser cuidadosamente monitorizados para detecção do agravamento dos sinais e sintomas da asma após a dose inicial de Bronchitol.

Os doentes têm de ser informados da necessidade de comunicar o agravamento dos sinais e sintomas da asma ao seu médico durante o uso terapêutico. Caso exista evidência de broncospasmos induzidos pela terapêutica, o médico deve avaliar cuidadosamente se os benefícios do uso continuado de Bronchitol são superiores aos riscos para o doente. Os broncospasmos devem ser tratados com um broncodilatador ou conforme clinicamente adequado.

Hemoptise

A hemoptise tem sido notificada com frequência com Bronchitol em estudos clínicos. Bronchitol não foi estudado em doentes com antecedentes de episódios significativos de hemoptise (> 60 ml) nos três meses anteriores. Consequentemente, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e Bronchitol deve ser suspenso na eventualidade de hemoptise maciça. Considera-se uma hemoptise maciça/grave em caso de:

- hemorragia aguda ≥ 240 ml num período de 24 horas
- hemorragia recorrente ≥ 100 ml/dia ao longo de vários dias

O restabelecimento ou a suspensão de Bronchitol após episódios mais pequenos de hemoptise deve basear-se em critérios clínicos.

Tosse

A tosse foi notificada com frequência com a utilização de Bronchitol em estudos clínicos (ver secção 4.8). Os doentes devem receber formação na prática da técnica de inalação correcta durante o tratamento e ser informados da necessidade de notificarem o médico da ocorrência de tosse persistente com a utilização de Bronchitol.

Função pulmonar comprometida

A segurança e a eficácia não foram demonstradas em doentes com um VEF₁ inferior a 30% do previsto (ver secção 5.1). A utilização de Bronchitol não é recomendada nestes doentes.

Bronquiectasia não FQ

A eficácia e a segurança não foram estabelecidas em doentes com bronquiectasia não CF. Por conseguinte, o tratamento com Bronchitol não é recomendado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos formais de interacção.

Contudo, Bronchitol tem sido utilizado em estudos clínicos em conjunto com as terapêuticas padrão para a fibrose quística, como mucolíticos, antibióticos (incluindo tobramicina e colistimetato de sódio), broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticosteróides inalados e sistémicos, e analgésicos.

Não existem dados sobre a utilização concomitante de soro fisiológico com o Bronchitol pois o mesmo foi excluído dos estudos de Fase 3.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de manitol em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Na medida em que se desconhecem os efeitos de uma possível reacção de hiperresponsividade na mãe e/ou no feto, é com cuidado que se deve prescrever Bronchitol a mulheres grávidas. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Bronchitol durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o manitol é excretado no leite humano. A excreção do manitol no leite não foi estudada em animais. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Bronchitol tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Bronchitol para a mãe.

Fertilidade

No caso do manitol, não existem disponíveis dados clínicos relativos à fertilidade. Não foram levados a cabo estudos de reprodução em animais com manitol inalado. Contudo, estudos com manitol administrado por via oral não indicam quaisquer efeitos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Bronchitol sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Bronchitol foi avaliado em estudos clínicos que envolveram mais de 1200 doentes. (ver Tabela 1).

Avaliação da dose inicial

A reacção adversa observada com mais frequência associada à utilização de Bronchitol durante a avaliação da dose inicial é a tosse (2,9% dos doentes), (ver secção 4.4).

A reacção adversa mais importante associada à utilização de Bronchitol durante a avaliação da dose inicial é o broncospasmo (ver secção 4.4).

Regime de dose terapêutica

A reacção adversa observada com mais frequência associada à utilização de Bronchitol é a tosse (ver secção 4.4). Foi observada em 8,3% dos doentes, em comparação com 4,0% dos doentes no braço de controlo. A tosse que levou à cessação do tratamento foi também detectada com frequência, tendo sido observada em 4,0% dos doentes no braço de tratamento com Bronchitol.

A reacção adversa mais importante associada à utilização de Bronchitol é a hemoptise. A percentagem de doentes com hemoptise como reacção adversa foi de 7,3%, 3,3% e 3,4% nos braços de Bronchitol dos estudos 301, 302 e 303, respectivamente, versus 3,4%, 0% e 5,6% nos braços de controlo. A proporção de doentes que apresentaram hemoptise incluindo hemoptise notificada durante a exacerbação foi de 7,0% no braço do manitol e 7,7% no braço de controlo (ver secção 4.4).

Lista tabulada de reacções adversas

O perfil de segurança do Bronchitol é baseado nos dados de segurança dos estudos clínicos de Fase III (incluindo os dados da avaliação da dose inicial).

A frequência é definida como:

Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muito rara ($\geq 1/100\,000$ a $< 1/10\,000$); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Frequência das reações adversas provocadas pelo Bronchitol nos estudos da fase 3 (avaliação da dose inicial e/ou fase de tratamento)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reacção adversa
Infecções e infestações	Pouco frequente	Portador de doença bacteriana Bronquite Broncopneumonia Infecção pulmonar Candidíase oral Faringite Infecção estafilocócica Infecção das vias respiratórias superiores
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequente	Redução do apetite Diabetes relacionada com a FQ Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Insónia inicial Pensamentos mórbidos
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Dor de cabeça
	Pouco frequente	Tonturas
Afecções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente	Dores auriculares
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse Hemoptise Dor orofaríngea Sibilos
	Pouco frequente	Tosse produtiva Irritação da garganta Asma Broncospasmo Diminuição do volume expiratório Rinorreia Dispneia Disfonia Hiperventilação Distúrbio obstrutivo das vias respiratórias Congestão das vias respiratórias Expectoração descolorada Hipoxia
Doenças gastrointestinais	Frequente	Vómitos pós-tosse Vómitos
	Pouco frequente	Náuseas Diarreia Eructação Flatulência Doença de refluxo gastroesofágico Glossodinia Regurgitação Estomatite Dor abdominal superior Estomatite aftosa Odinofagia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente	Acne Suores frios Prurido Exantema Exantema com prurido

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente	Dor torácica musculoesquelética Artralgia Lombalgia Rigidez articular Dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Estado agravado Desconforto no peito
	Pouco frequente	Pirexia Fadiga Doença do tipo gripal Dor hernial Mal-estar Dor torácica
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente	Aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina, bactérias ou teste de expectoração fúngica positivo

As reacções adversas ocorridas apenas na avaliação da dose inicial (TTM) foram a desidratação, diminuição do volume expiratório forçado, hipoxia, diarreia, dor abdominal superior, estomatite aftosa, odinofagia, dor torácica e aumento dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina.

Descrição de reacções adversas seleccionadas

Vinte e sete (7,1%) de um total de 378 doentes que realizaram o teste de tolerância ao manitol (TTM) no estudo 301, 18 (5,3%) de um total de 341 doentes no estudo 302 e 25 (5,1%) de um total de 486 doentes no estudo 303 tiveram um TTM positivo. No estudo 301, globalmente, as reacções adversas notificadas com mais frequência durante o TTM foram a tosse em 20 (5,3%) indivíduos, sibilos/broncospasmo em sete (1,9%) indivíduos e o desconforto no peito em seis (1,6%) indivíduos. No estudo 302, a tosse foi a reacção adversa notificada com mais frequência durante o TTM em sete doentes (2,1%) e, no estudo 303, a reacção adversa reportada com mais frequência durante o TTM foi também a tosse em oito doentes (1,6%).

População pediátrica (idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos)

A frequência, o tipo e a gravidade das reacções adversas em crianças são semelhantes às observadas nos adultos.

Dose inicial (idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos)

A reacção adversa observada com mais frequência associada à utilização de Bronchitol durante a avaliação da dose inicial com a população pediátrica é a tosse (4,8% dos doentes).

A reacção adversa mais importante associada à utilização de Bronchitol durante a avaliação da dose inicial com a população pediátrica é o broncospasmo.

Regime de dose terapêutica (idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos)

A reacção adversa observada com mais frequência associada à utilização de Bronchitol é a tosse. Foi observada em 7,8% dos doentes, em comparação com 3,8% dos doentes no braço de controlo. A reacção adversa mais importante associada à utilização de Bronchitol é a hemoptise.

Tabela 2: Frequência das reações adversas com Bronchitol nos estudos da fase 3 (avaliação da dose inicial e/ou fase de tratamento) – população pediátrica (idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reacção adversa
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Insónia inicial
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Dor de cabeça
	Pouco frequente	Tonturas
Afecções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente	Dores auriculares
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse Estado agravado Hemoptise Dor orofaríngea Desconforto no peito Sibilos Asma Tosse produtiva
	Pouco frequente	Bronquite Broncopneumonia Disfonia Hiperventilação Expectoração descolorada Irritação da garganta Faringite Infecção das vias respiratórias superiores Broncospasmo Dispneia Dor torácica
Doenças gastrointestinais	Frequente	Vómitos Vómitos pós-tosse
	Pouco frequente	Náuseas Odinofagia Regurgitação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente	Prurido Exantema com prurido
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente	Dor torácica musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Incontinência urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequente	Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Expectoração bacteriana identificada

As reações adversas ocorridas apenas na-avaliação da dose inicial (TTM) foram broncospasmos, dor torácica, odinofagia e vômitos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os indivíduos susceptíveis podem sofrer de broncoconstrição na eventualidade de uma sobredosagem inalada. No caso da ocorrência de tosse e broncoconstrição excessivas, é aconselhável a administração de um agonista beta₂ e, se necessário, de oxigénio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações para a tosse e constipações, Mucolíticos. Código ATC: R05CB16

Mecanismo de acção

Bronchitol é um medicamento hiperosmótico inalado. Ainda que se desconheça o mecanismo de acção exacto, o manitol inalado pode alterar as propriedades visco-elásticas do muco, aumentar a hidratação da camada de fluido periciliar e contribuir para o aumento da eliminação do muco das secreções retidas através da actividade mucociliar. A tosse produtiva pode contribuir para a eliminação da expectoração.

Efeitos farmacodinâmicos

Na população ITT de um estudo de dose-resposta sem ocultação, DPM-CF-202, a alteração percentual (DP) média do VEF₁ para a dose de 400 mg foi de 8,75 (DP: 12,4) e -1,569 (DP: 9,0) para a dose de 40 mg ($p < 0,0001$).

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados três estudos de intervenção de Fase 3, com 26 semanas de duração, em dupla ocultação, aleatorizados, com braço paralelo e controlados (DPM-CF-301, DPM-CF-302 e DPM-CF-303), nos quais 324 (DPM-CF-301) e 318 (DPM-CF-302) doentes com idade igual ou superior a 6 anos foram aleatorizados, numa proporção de 3:2, para manitol inalado 400 mg duas vezes por dia ou para o controlo (manitol inalado 50 mg duas vezes por dia). No terceiro estudo (DPM-CF-303), 423 doentes adultos foram aleatorizados, numa proporção de 1:1, para manitol inalado 400 mg duas vezes por dia ou para o controlo. Vinte e sete (7,1%) de um total de 378 doentes que realizaram o teste de tolerância ao manitol (TTM) no estudo 301, 18 (5,3%) de um total de 341 doentes no estudo 302 e 25 de um total de 486 doentes (5,1%) no estudo 303 tiveram um TTM positivo definido como 1) uma diminuição do VEF₁ >20% do nível inicial ao ponto intermédio (passo 4) ou 2) diminuição desde o nível inicial > 20 % no fim do teste que não recuperou para < 20% no espaço de 15 minutos ou 3) doentes com uma diminuição do VEF₁ > 50% desde o nível inicial no fim do teste (passo 6) ou 4) doentes com uma diminuição da SpO₂ para < 89% durante o procedimento. Mais 2,8% (n=34) de doentes dos três estudos tinham TTM incompletos e não foram aleatorizados.

A média (DP) da percentagem do valor previsto do VEF₁ no nível inicial no estudo DPM-CF-301 (população de segurança, N= 295) foi de 62,4 (DP: 16,45) e 61,4 (DP: 16,13) nos grupos de manitol e de controlo, respectivamente. No que respeita ao estudo DPM-CF-302 (N=305), os valores correspondentes foram os seguintes: 65,24 (DP: 13,90) e 64,35 (DP: 15,29). No estudo DPM-CF-303 (N=423), a percentagem do valor previsto do VEF₁ no nível inicial foi de 63,17 (DP: 15,15) e 62,98 (DP: 13,65). No estudo DPM-CF-301, 64,4 % da população de doentes eram adultos ao passo que, no estudo DPM-CF-302, este número era de 49,5%. O estudo DPM-CF-303 foi totalmente composto por doentes adultos. Cinquenta e cinco por cento dos doentes estavam a receber rhDNase no estudo DPM-CF-301 ao passo que, no estudo DPM-CF-302, este número era de 75% e, no DPM-CF-303, de 67,6%. A percentagem de doentes a receber antibióticos inalados foi de 55% no estudo DPM-CF-301, 56% no estudo DPM-CF-302 e 52% no estudo DPM-CF-303. Nestes ensaios, não foi autorizada a administração concomitante com soro fisiológico hipertónico.

O parâmetro de avaliação final primário pré-especificado, ou seja, a alteração do VEF₁ (ml) desde o nível inicial na população ITT modificada (mITT) (n=269, 297 e 423 nos estudos DPM-CF-301, DPM-CF-302 e DPM-CF-303, respectivamente), em comparação com o controlo ao longo do período de 26 semanas é apresentado na Tabela 3, juntamente com o VEF₁ apresentado como alteração absoluta e relativa da percentagem do valor previsto.

Tabela 3: Alteração do VEF₁ desde o nível inicial ao longo de 26 semanas nas populações mITT e adultos

	Estimativa da dimensão do efeito					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	VEF ₁ (IC de 95 %)	Valor p	VEF ₁ (IC de 95 %)	Valor p	VEF ₁ (IC de 95 %)	Valor p
	População global					
	N=269		N=297		N=423	
Absoluto, ml	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	54,1 (-1,97, 110,3)	0,059	54 (8, 100)	0,020
Percentagem do valor previsto (absoluta)	2,4 (0,9, 3,9)	0,001	1,9 (-0,02, 3,8)	0,052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Percentagem do valor previsto (relativa)	3,5 (1,0, 6,1)	0,007	3,6 (0,3, 6,9)	0,033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	População de adultos					
	N=171		N=144		N=423	
Absoluto, ml	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	54 (8, 100)	0,020
Percentagem do valor previsto (absoluta)	2,7 (0,9, 4,5)	0,004	2,3 (-0,4, 5,1)	0,095	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Percentagem do valor previsto (relativa)	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: Existiram algumas diferenças nos métodos de análise entre os 3 estudos. No DPM-CF-303, a imputação dos dados em falta foi realizada utilizando uma abordagem de observação do nível inicial registada (BOCF), ao passo que não foi realizada nenhuma imputação nos estudos DPM-CF-301 e DPM-CF-302.

O efeito do tratamento de Bronchitol em VEF₁ foi menos evidente no subgrupo de pacientes que receberam concomitantemente rhDNase. Nos utilizadores de rhDNase do estudo 301, a alteração relativa da percentagem do valor previsto do VEF₁ desde o nível inicial ao longo de 26 semanas de tratamento foi de 2,83 (IC de 95% -0,62, 6,27). Para os não utilizadores, a alteração relativa foi de 4,30 (IC de 95% 0,53, 8,07). No estudo 302, a alteração relativa (IC de 95%) para os utilizadores e não utilizadores de rhDNase foi de 3,21 (-0,61, 7,03) e de 4,73 (-1,93, 11,40), respectivamente. No estudo 303, a alteração relativa (IC de 95%) para os utilizadores e não utilizadores de rhDNase foi de 1,30 (-0,91, 3,51) e 4,45 (0,52, 8,38), respectivamente.

O estudo 303 não demonstrou um efeito de tratamento superior de Bronchitol no VEF₁ para pacientes do sexo feminino, em quem o curso da doença de fibrose cística subjacente poderá ser pior do que para os pacientes do sexo masculino por razões que não são totalmente compreendidas. Em pacientes do sexo feminino, a alteração média ajustada no VEF₁ foi 27 ml para Bronchitol e 44 ml para o grupo de controlo, sugerindo um benefício potencialmente inferior na função pulmonar com Bronchitol em comparação com o controlo, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (p = 0,480).

O número de doentes com pelo menos uma exacerbação pulmonar definida pelo protocolo (EPDP, definida pela presença de pelo menos 4 sintomas e sinais, mais a utilização de antibióticos intravenosos) foi de 18,1% no braço do manitol e de 28% no braço de controlo no estudo 301 (população ITT). No estudo 302, 15,2% dos doentes no braço de manitol e 19% no braço de controlo tiveram uma EPDP. No estudo 303, 13,4% dos doentes no braço de manitol e 13,6% no braço de controlo tiveram uma EPDP.

O efeito estimado do tratamento (alteração média e IC de 95% desde o nível inicial ao longo de 26 semanas, população mITT) na CVF (Capacidade Vital Forçada) foi de 108,78 ml (IC de 95%: 49,21, 168,35) no estudo 301, 71,4 ml (IC de 95%: 10,57, 132,13) no estudo 302 e 40 ml (IC de 95%: -12, 92) no estudo 303.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Bronchitol em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas (ver secção 4.2).

Nos estudos DPM-CF-301 e 302, a percentagem relativa do valor previsto do VEF_1 , em comparação com o controlo em crianças (idades compreendidas entre os 6 e os 11 anos) melhorou 0,44% (IC de 95% -5,90, 6,77, N=43) e 6,1% (IC de 95% -1,28, 13,54, N=59) ao longo de 26 semanas ($p=0,892$ e $0,104$) respectivamente.

Em adolescentes (idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos), a alteração relativa da percentagem do valor previsto do VEF_1 , em comparação com o controlo, melhorou 3,31% (IC de 95% -2,29, 8,90, N=55) e 0,42% (IC de 95% -5,45, 6,29, N=94) ao longo de 26 semanas ($p=0,245$ e $0,888$), respectivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Num estudo de 18 voluntários adultos saudáveis do sexo masculino, a biodisponibilidade absoluta de manitol pó para inalação em comparação com manitol administrado por via intravenosa foi de $0,59\% \pm 0,15$.

A taxa e a extensão de absorção do manitol após a administração inalada foram extremamente semelhantes às observadas após a administração oral. O $T_{\text{máx}}$ após a administração inalada foi de $1,5 \pm 0,5$ horas.

Num estudo de 9 doentes com fibrose quística (6 adultos, 3 adolescentes), com 400 mg de manitol inalado como uma dose única (Dia 1) e, posteriormente, duas vezes por dia durante 7 dias (Dias 2 - 7), os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes para os adultos e os adolescentes, excepto uma semi-vida terminal média aparente mais longa para os adolescentes (Dia 1 = 7,29 horas, Dia 7 = 6,52 horas) do que para os adultos (Dia 1 = 6,10 horas, Dia 7 = 5,42 horas). Globalmente, a comparação das AUC entre o Dia 1 e o Dia 7 mostrou uma independência temporal da farmacocinética, o que aponta para uma linearidade no nível posológico administrado neste estudo.

Biotransformação

Uma percentagem pequena do manitol sistemicamente absorvido é submetida ao metabolismo hepático e convertida em glicogénio e dióxido de carbono. Estudos realizados em ratos, ratinhos e seres humanos demonstraram que o manitol não tem metabolitos tóxicos. A via metabólica do manitol inalado não foi investigada em estudos farmacocinéticos.

Distribuição

Os estudos de deposição pulmonar demonstraram uma deposição de 24,7% de manitol inalado, o que confirma a sua distribuição no órgão-alvo. Os estudos não clínicos de toxicologia indicam que o manitol inalado para os pulmões é absorvido para a circulação sanguínea, sendo a concentração sérica máxima alcançada ao fim de 1 hora. Não existe evidência da acumulação de manitol no organismo. Por conseguinte, a distribuição de manitol inalado não foi estudada em estudos FC.

Eliminação

A quantidade cumulativa de manitol filtrado para a urina ao longo do período de colheita de 24 horas foi semelhante com manitol inalado (55%) e oral (54%). Quando administrado por via intravenosa, o manitol é eliminado em grande medida inalterado por filtração glomerular e 87% da dose é excretada na urina no espaço de 24 horas. A semi-vida terminal média nos adultos foi de cerca de 4 a 5 horas a partir do soro e de cerca de 3,66 horas a partir da urina.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Bronchitol em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados limitados disponíveis relativos a adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos indicam que os parâmetros farmacocinéticos do manitol inalado são semelhantes aos da população de adultos.

Não existem dados disponíveis referentes a crianças com menos de 12 anos de idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ratos macho ao fim de 13 semanas com manitol inalado, números elevados de linfócitos circulantes e plasmacitose do gânglio linfático mandibular foram observados com doses superiores a 9,3 vezes a dose máxima. A contagem elevada de linfócitos situou-se dentro de valores de controlo históricos, não progrediu e desapareceu maioritariamente no final da fase em vida do estudo e após a interrupção do tratamento. Este efeito não foi observado em qualquer outra espécie e não resultou em sinais clínicos.

Em cães, observou-se um aumento da ocorrência de tosse, tanto durante, como imediatamente após a dose, no caso da administração de manitol inalado de dose baixa e de dose alta. Não ocorreu qualquer efeito adverso relacionado com o tratamento superior a 13 vezes a dose terapêutica máxima.

Quando o manitol foi testado numa bateria padrão de testes de genotoxicidade, não foi revelado qualquer efeito mutagénico ou genotóxico.

Demonstrou-se que o manitol não é um irritante num ensaio ocular de bovino isolado ou quando introduzido em olhos de coelho.

Não se observou qualquer evidência de carcinogenicidade quando o manitol na dieta ($\leq 5\%$) foi administrado a ratinhos e ratos durante 2 anos. Não foram levados a cabo estudos de carcinogenicidade com manitol inalado.

Não foram efectuados estudos de toxicidade da reprodução e desenvolvimento com manitol inalado. Contudo, estudos realizados com o manitol administrado por outras vias apontaram para a ausência de efeitos a nível da sobrevivência fetal em ratinhos, ratos e hamsters, bem como a nível do desenvolvimento embrionário e fetal em ratos e coelhos.

Não foram efectuados estudos de reprodução em animais com manitol inalado. Contudo, estudos realizados com manitol administrado por via oral indicaram a inexistência de efeitos teratogénicos em ratinhos ou ratos, com doses até 1,6 g/kg, ou em hamsters, a 1,2 g/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Elimine o inalador e a respectiva tampa 1 semana após a primeira utilização.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Conservar nos *blisters* originais para proteger da humidade. As cápsulas apenas devem ser retiradas imediatamente antes da sua utilização.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/poliamida/PVC/alumínio. Embalagens contendo 10 ou 280 cápsulas para a dose inicial e a utilização em tratamento, respectivamente.

A embalagem da dose inicial contém 1 *blister* (de 10 cápsulas) e um dispositivo inalador.

A embalagem de 2 semanas contém 28 *blisters* (cada um com 10 cápsulas) e dois dispositivos inaladores.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/760/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de abril de 2012

Data da última renovação: 11 de janeiro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Or

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento do medicamento em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar os conteúdos e o formato do material informativo com a autoridade nacional competente.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá garantir que, na altura do lançamento, todos os profissionais de saúde que se prevê venham a utilizar e/ou prescrever Bronchitol tenham recebido um pacote informativo.

O pacote informativo deverá conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo destinado ao doente
- Material informativo para profissionais de saúde

O material informativo para profissionais de saúde deve consistir num folheto com informações sobre os seguintes elementos-chave:

- O risco de broncospasmo durante o tratamento
 - A necessidade de realizar a avaliação da dose inicial de Bronchitol, para identificar os doentes que apresentam uma hiperresponsividade brônquica ao manitol inalado, por medição do grau de broncoconstrição que ocorre após administrações sequenciais de manitol.
 - Como realizar a avaliação da dose inicial de Bronchitol de forma segura e durante quanto tempo o doente deve ser monitorizado.
 - Como interpretar os resultados da avaliação da dose inicial de Bronchitol, classificando-os da seguinte forma: Passou, Falhou ou Incompleta.
 - Que as doses terapêuticas de Bronchitol só devem ser prescritas se o doente tiver passado na avaliação da dose inicial.
 - A necessidade de pré-medicação por um broncodilatador 5 a 15 minutos antes da avaliação da dose inicial de Bronchitol e antes de cada administração terapêutica de Bronchitol.
 - A necessidade de verificar se o doente sabe utilizar correctamente o broncodilatador.
 - A necessidade de rever o doente passadas cerca de seis semanas para avaliar os sinais e sintomas dos broncospasmos.
 - O risco de broncospasmos durante o tratamento a longo prazo, mesmo que a avaliação da dose inicial de Bronchitol tenha sido inicialmente bem sucedida e a necessidade de repeti-la em caso de dúvida.
- O risco de hemoptise durante o tratamento
 - Que Bronchitol não foi estudado em doentes com antecedentes de hemoptise significativa (> 60 ml) nos três meses anteriores.
 - A necessidade de monitorização e quando suspender o tratamento.
- O risco potencial de sequelas relacionadas com a tosse durante o tratamento
 - A necessidade de ministrar formação ao doente sobre a técnica de inalação correcta, de modo a minimizar a ocorrência de tosse durante a administração.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**CAIXA – EMBALAGEM DE DOSE INICIAL****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bronchitol 40 mg pó para inalação, cápsulas
manitol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de manitol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para inalação, cápsula.

10 cápsulas e 1 inalador

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial deve ser utilizada sob supervisão médica e incluir a monitorização da função pulmonar.

Utilizar conforme indicado pelo seu médico.

Consultar no folheto informativo as instruções relativas ao dispositivo inalador.

As cápsulas contêm pó para inalação oral utilizando o dispositivo inalador fornecido.

As cápsulas só devem ser retiradas do *blister* imediatamente antes da sua utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As cápsulas não se destinam a ser engolidas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C
Conservar no *blister* de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/760/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário**CAIXA – EMBALAGEM DE TRATAMENTO DE 2 SEMANAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bronchitol 40 mg, pó para inalação, cápsulas
manitol

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de manitol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para inalação, cápsula.

Embalagem de tratamento de 2 semanas com 280 cápsulas e 2 inaladores

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilizar conforme indicado pelo seu médico.

Consultar no folheto em anexo as instruções relativas ao dispositivo inalador.

As cápsulas contêm pó para inalação oral utilizando o dispositivo inalador fornecido.

As cápsulas só devem ser retiradas do *blister* imediatamente antes da sua utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas via inalatória.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

As cápsulas não se destinam a ser engolidas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C
Conservar no *blister* de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/760/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA ao Público**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Bronchitol 40 mg pó para inalação, cápsulas
Manitol

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmaxis

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Bronchitol 40 mg, pó para inalação, cápsulas Manitol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Bronchitol e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bronchitol
3. Como utilizar Bronchitol
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Bronchitol
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Bronchitol e para que é utilizado

O que é Bronchitol

Bronchitol contém um medicamento chamado manitol, que é um agente mucolítico.

Para que é utilizado Bronchitol

Bronchitol destina-se a ser utilizado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Além de utilizar Bronchitol, continue a utilizar normalmente os outros medicamentos que toma para a fibrose quística.

Como funciona Bronchitol

Bronchitol é inalado para os pulmões para ajudar os doentes com fibrose quística, uma doença hereditária que afecta as glândulas dos pulmões, intestino e pâncreas que segregam fluidos, como muco e sucos digestivos.

Bronchitol ajuda ao aumentar a quantidade de água à superfície das suas vias respiratórias e na sua expectoração. Isto ajuda os seus pulmões a eliminarem o muco com mais facilidade. Ajuda também a melhorar o estado dos seus pulmões e a sua respiração. Em resultado disto, pode sofrer de “tosse produtiva”, o que também ajuda a eliminar o muco dos seus pulmões.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Bronchitol

Não utilize Bronchitol

- se tem alergia ao manitol
 - se é sensível ao manitol. Antes de começar a tomar Bronchitol, o seu médico verificará se as suas vias respiratórias são demasiado sensíveis ao manitol. No caso de ser demasiado sensível ao manitol, as suas vias respiratórias ficarão mais estreitas e poderá ter dificuldade em respirar.
- Se alguma das situações acima referidas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento:

- se tem asma,

- se alguma vez tossiu sangue ou expeliu sangue com a expectoração;
- se sofre de fibrose quística grave, sobretudo se a sua função pulmonar medida pelo Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo da expiração (VEF₁) for habitualmente inferior a 30%.

A inalação de medicamentos pode causar compressão torácica (aperto no peito) e sibilos e isto pode acontecer imediatamente após a toma deste medicamento. O seu médico irá ajudá-lo a tomar a primeira dose de Bronchitol e verificará a sua função pulmonar antes, durante e após a administração. O seu médico pode pedir-lhe que utilize outros medicamentos, como um broncodilatador, antes da toma de Bronchitol.

Os medicamentos por inalação podem também causar tosse e isto pode acontecer com Bronchitol. Fale com o seu médico se a tosse não desaparecer ou se tal o preocupar.

Crianças e adolescentes

Bronchitol não deve ser utilizado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos porque as informações sobre esta faixa etária são limitadas.

Outros medicamentos e Bronchitol

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Pode continuar a utilizar os seus medicamentos para a fibrose quística quando utilizar Bronchitol, incluindo antibióticos inalados, tais como tobramicina e colistimetato de sódio. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Bronchitol.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Deve evitar utilizar este medicamento se está grávida.
- Se está a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Não se sabe se este medicamento passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Bronchitol afecte a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

3. Como utilizar Bronchitol

Utilize este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome sempre o seu broncodilatador antes de utilizar Bronchitol.

Quanto utilizar

Adultos com idade igual ou superior a 18 anos

Dose inicial

Antes de lhe receitar Bronchitol, o seu médico vai ajudá-lo a tomar a primeira dose de Bronchitol e testar a sua função pulmonar passo-a-passo, para garantir que não é sensível ao manitol. A primeira dose é tomada em 4 passos:

- Passo 1 – 1 cápsula (40 mg)
- Passo 2 – 2 cápsulas (80 mg)
- Passo 3 – 3 cápsulas (120 mg)
- Passo 4 – 4 cápsulas (160 mg)

No final da dose inicial, terá tomado 10 cápsulas (400 mg), o equivalente à dose habitual.

Dose de tratamento (embalagens de 2 semanas)

- Deve utilizar Bronchitol todos os dias.
- A dose habitual é de 10 cápsulas (400 mg) inaladas de manhã e 10 cápsulas inaladas à noite.
- Tome a dose nocturna pelo menos 2 a 3 horas antes de se deitar.
- Para a obtenção de melhores resultados, inale as cápsulas uma após a outra, de modo a existir o menor espaço de tempo possível entre as cápsulas.

Ordem de utilização deste medicamento

Utilize Bronchitol como fazendo parte da sua rotina normal de tratamento diário. A ordem sugerida é a seguinte, salvo indicação em contrário pelo seu médico:

1. Utilize o seu broncodilatador.
2. Aguarde entre 5 e 15 minutos.
3. Utilize o seu Bronchitol antes da fisioterapia se esta fizer parte da sua rotina de tratamento.
4. Dornase alfa (Pulmozyme) se fizer parte da sua rotina de tratamento.
5. Antibióticos inalados se fizerem parte da sua rotina de tratamento.

Como utilizar o seu medicamento

- Bronchitol é inspirado (inalado) em forma de pó a partir da cápsula utilizando o inalador fornecido na embalagem. Destina-se apenas para inalação e não deve ser administrado por qualquer outra via. As cápsulas não podem ser engolidas.
- O pó das cápsulas só deve ser inalado utilizando o inalador incluído na embalagem.
- Utilize um novo inalador todas as semanas.
- Cada uma das dez cápsulas é colocada no inalador, uma de cada vez.
- Utilizando o inalador, inale o conteúdo da cápsula, por meio de uma ou duas inspirações.

Para obter instruções sobre o modo de utilização do inalador, consulte a parte final do folheto.

Se utilizar mais Bronchitol do que deveria

Se pensa que utilizou demasiado medicamento, fale de imediato com o seu médico ou farmacêutico. É possível que:

- sinta que não consegue respirar;
- fique com respiração sibilante;
- tussa muito.

O médico pode administrar-lhe oxigénio e medicamentos que o ajudam a respirar.

Caso se tenha esquecido de utilizar Bronchitol

- Caso se tenha esquecido de uma dose, utilize-a logo que se lembre e prossiga como habitualmente. Contudo, se estiver quase na altura da dose seguinte, não tome a dose esquecida.
- Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Bronchitol

Se parar de utilizar Bronchitol, os seus sintomas podem sofrer um agravamento. Não pare de utilizar Bronchitol sem falar primeiro com o médico, mesmo que se sinta melhor. O seu médico irá indicar-lhe durante quanto tempo deve utilizar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de utilizar Bronchitol e consulte de imediato um médico se observar os seguintes efeitos secundários graves:

- Dificuldade em respirar, que pode ser causada pelo estreitamento das vias respiratórias, agravamento dos sintomas da asma ou sibilos. Isto acontece com frequência e pode afectar até 1 doente em cada 10.
- Tossir sangue ou expelir sangue na expectoração. Isto acontece com frequência.

Se tiver algum dos seguintes efeitos secundários, fale de imediato com o seu médico:

- Tosse grave. Isto acontece com frequência.
- Agravamento dos sintomas. Isto acontece com frequência.

Outros efeitos secundários incluem:

Frequentes (podem afectar até 1 doente em cada 10)

- Tosse
- Desconforto no peito
- Dor de cabeça
- Dor na parte de trás da boca e garganta e desconforto quando engole
- Vómitos, vômitos depois de tossir

Pouco frequentes (podem afectar até 1 doente em cada 100)

- Sensação de queimadura ou de dor na língua
- Diabetes relacionada com a FQ
- Dor no peito e nas costas
- Mudança da voz
- Suores frios
- Congestão
- Desidratação
- Redução do apetite
- Diarreia
- Dores nos ouvidos
- Sensação de cansaço
- Sensação de tonturas
- Sensação de náuseas
- Sensação de mal-estar
- Gripe e febre
- Gases
- Azia
- Dor hernial
- Hiperventilação
- Comichão, erupção cutânea, acne
- Rigidez e dor nas articulações
- Pensamentos mórbidos
- Úlceras na boca
- Infecção das vias respiratórias
- Corrimento nasal
- Infecção da expectoração
- Irritação da garganta
- Dificuldade em dormir
- Infecção da boca por leveduras (sapinhos)
- Perda accidental de urina

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Bronchitol

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e *blister* após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Uma vez retirada do *blister*, a cápsula deve ser utilizada de imediato.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Bronchitol

A substância activa é o manitol. Cada cápsula contém 40 miligramas de manitol. A dose média inalada por cápsula é de 32,2 miligramas de manitol.

Qual o aspecto de Bronchitol e conteúdo da embalagem

Bronchitol é um pó para inalação colocado em cápsulas. Bronchitol 40 mg pó para inalação, cápsulas, contém um pó branco ou quase branco colocado em cápsulas transparentes e incolores, com a marcação “PXS 40 mg” impressa. O pó é inalado para os pulmões utilizando o inalador fornecido na embalagem. O pó é inalado para os pulmões utilizando o inalador fornecido na embalagem.

Uma embalagem de dose inicial de Bronchitol contém 1 *blister* com 10 cápsulas e 1 inalador. A embalagem de dose inicial é utilizada durante a avaliação da dose inicial com o seu médico.

Uma embalagem de tratamento de 2 semanas de Bronchitol contém 28 *blisters*, cada um com 10 cápsulas (280 cápsulas no total) e 2 inaladores. A embalagem de tratamento de 2 semanas destina-se à utilização em tratamento.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: + 46 8 753 35 20

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

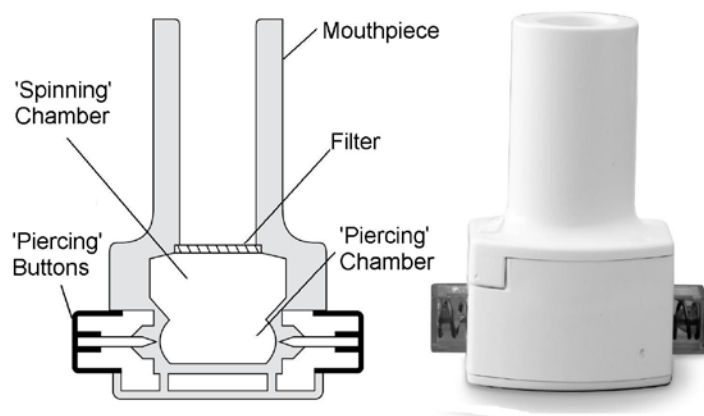
Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Como utilizar o inalador

Abaixo é apresentada uma imagem que mostra o aspecto do inalador. As cápsulas de Bronchitol só podem ser utilizadas com o inalador fornecido na embalagem.



‘Spinning’ Chamber: Câmara “rotativa”

Mouthpiece: Peça bucal

Filter: Filtro

‘Piercing’ Buttons: Botões de “perfuração”

‘Piercing’ Chamber: Câmara de “perfuração”

Dispositivo inalador

Os passos que se seguem explicam o modo de utilização do inalador. Para obter informações adicionais sobre os cuidados a ter com o inalador, consulte a parte final das instruções.

1. Retire a tampa

- Com as duas mãos, segure no inalador na vertical e retire a tampa.



2. Abra o inalador

- Com uma mão, segure no fundo do inalador com firmeza.
- Deve segurar o inalador abarcando todo o fundo, para garantir que não pressiona os botões de perfuração.
- Depois, abra-o rodando a peça bucal na direcção da seta representada no inalador.



3. Coloque a cápsula

- Primeiro, certifique-se de que as mãos estão secas.
- De seguida, retire uma cápsula do *blister* (só deve retirar a cápsula imediatamente antes da sua utilização).
- Coloque a cápsula no espaço em forma de cápsula, localizado no fundo do inalador.



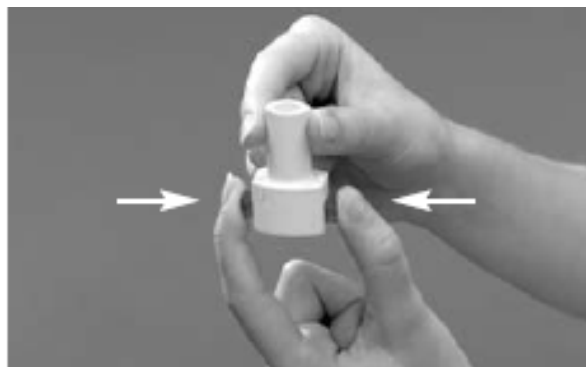
4. Feche o inalador

- Mantenha o inalador na posição vertical.
- Rode, então, a peça bucal para a posição fechada – quando fechar, escutará um estalido.



5. Faça um orifício na cápsula

- Isto permite a libertação do pó na cápsula sempre que inspira. Neste folheto, “perfuração” é o nome que damos à acção de fazer o orifício.
- Segure o inalador na vertical e pressione com firmeza os dois botões de “perfuração” situados nos lados do inalador, ao mesmo tempo, e liberte-os de seguida. Só deve fazer isto uma vez. Isto porque perfurar a cápsula mais do que uma vez pode fazer com que esta se divida ou se parta.



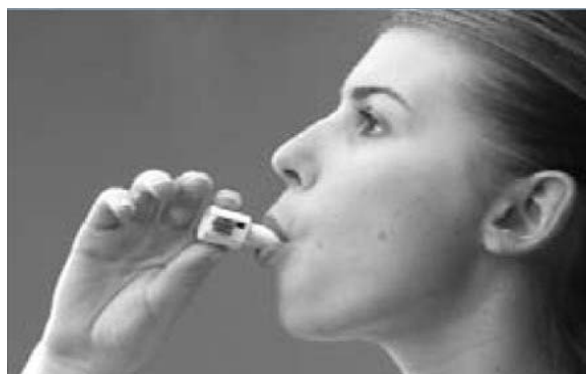
6. Prepare-se para a inalação

- Incline o inalador de modo a que a peça bucal fique ligeiramente virada para baixo.
- Isto permite que a cápsula caia para a frente, para a câmara rotativa.
- Mantenha o inalador inclinado desta forma e expire completamente (para longe do inalador).



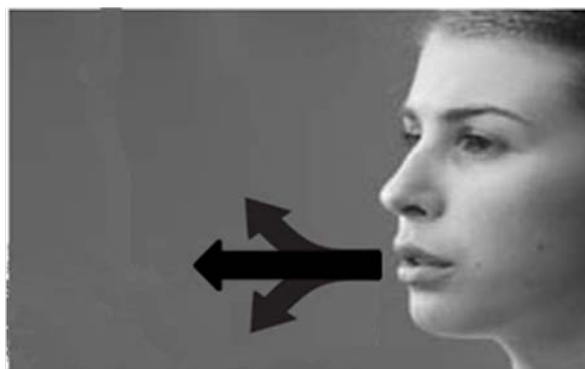
7. Inale

- Incline a cabeça ligeiramente para trás.
- Mantendo o inalador inclinado para baixo, coloque-o na boca e certifique-se de que fecha os lábios com firmeza à volta da peça bucal.
- Inspire de forma profunda e regular, de modo a encher os pulmões – depois, sustenha a respiração durante 5 segundos. Quando inspirar, deverá ouvir um som de “chocalhar”, à medida que a cápsula roda no interior do inalador. Se isto não acontecer, é possível que a cápsula esteja presa.
- Se não ouvir o som de “chocalhar”, segure no inalador com a peça bucal virada para baixo e bata no fundo com firmeza. Não tente libertar a cápsula carregando de novo nos botões de perfuração. Repita a inalação para receber a dose.



8. Expire

- Afaste o inalador da boca.
- Expire e respire de novo normalmente.



9. Verifique a cápsula

- Olhe para ver se a cápsula está vazia – a cápsula deve rodar no inalador para ficar vazia. Se a cápsula não ficar vazia, é possível que tenha de repetir os passos 6 a 8.



10. Retire a cápsula usada

- Vire o inalador ao contrário, bata no fundo e deite fora a cápsula vazia.

11. Repita os passos 3 a 10 para cada cápsula

- Realize estes passos para cada uma das dez cápsulas.
- Para obter os melhores resultados possíveis com Bronchitol, inale cada cápsula, uma a seguir à outra.

Informações adicionais sobre os cuidados a ter com o inalador

- Mantenha o inalador seco e certifique-se sempre de que tem as mãos secas antes de utilizá-lo.
- Nunca respire nem tussa para dentro do inalador.
- Nunca desmonte o inalador.
- Nunca coloque uma cápsula directamente na peça bucal do inalador.
- Nunca deixe uma cápsula usada na câmara do inalador.
- Utilize um novo inalador todas as semanas.
- Em caso de avaria do inalador, utilize o seu segundo inalador e fale com o seu médico.

Limpeza do inalador – Regra geral, o inalador fornece a dose correcta do medicamento durante 7 dias sem necessidade de limpeza. Contudo, se o inalador tiver de ser limpo, os passos a seguir são:

1. Certifique-se de que o inalador está vazio.
2. Lave o inalador em água morna, com a peça bucal aberta.
3. Agite-o até deixarem de existir gotas grandes de água no inalador.
4. Deixe secar ao ar – coloque-o de lado com a peça bucal aberta.
5. Deve deixá-lo secar na íntegra, o que pode demorar até 24 horas. Enquanto seca, utilize o seu outro inalador.