

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține manitol 40 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu pulbere de inhalat

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Evaluarea dozei de inițiere

Înainte de începerea tratamentului cu Bronchitol, toți pacienții trebuie evaluați pentru hiperreactivitate bronșică la administrarea inhalatorie de manitol, în timpul utilizării dozei de inițiere (vezi pct. 4.4 și 5.1). Administrarea dozei de inițiere a tratamentului cu Bronchitol trebuie efectuată sub supravegherea și monitorizarea unui medic cu experiență sau a unui alt cadru medical pregătit în mod corespunzător, în unități dotate cu echipamente pentru efectuarea spirometriei, monitorizării saturației în oxigen (SpO_2) și abordării terapeutice a bronhospasmului acut (vezi pct. 4.4 și 4.8), incluzând utilizarea adecvată a echipamentelor de resuscitare.

Pacientul trebuie pre-tratat medicamentos cu un bronhodilatator, cu 5-15 minute înainte de administrarea dozei de inițiere, dar după măsurarea valorilor inițiale ale FEV_1 și SpO_2 (saturație de oxigen în sânge). Toate măsurătorile FEV_1 și monitorizarea SpO_2 trebuie efectuate la 60 de secunde după inhalarea dozei.

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

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

Pasul 1: valorile inițiale ale FEV_1 și SpO_2 ale pacientului se măsoară înainte de administrarea dozei de inițiere.

Pasul 2: pacientul inhalează 40 mg (1 x capsulă a 40 mg) și se monitorizează SpO_2 .

Pasul 3: pacientul inhalează 80 mg (2 x capsule a 40 mg) și se monitorizează SpO_2 .

Pasul 4: pacientul inhalează 120 mg (3 x capsule de 40 mg), se măsoară FEV_1 și se monitorizează SpO_2 .

Pasul 5: pacientul inhalează 160 mg (4 x capsule de 40 mg), se măsoară FEV₁ și se monitorizează SpO₂.

Pasul 6: se măsoară valoarea FEV₁ a pacientului la 15 minute după administrarea dozei de inițiere.

Pacienții cu astm bronșic pot prezenta bronhospasm ușor temporar, reversibil, după ce au trecut de etapa de evaluare a dozei de inițiere și, prin urmare, toți pacienții trebuie monitorizați până când FEV₁ a revenit la valorile inițiale.

Schema terapeutică

Schema terapeutică nu trebuie prescrisă înainte de etapa de evaluare a dozei de inițiere. Pacientul trebuie să încheie și să treacă de doza evaluare de inițiere înainte de începerea tratamentului cu Bronchitol.

Un medicament bronhodilatator trebuie administrat cu 5-15 minute înaintea fiecărei doze de Bronchitol.

Doza recomandată de Bronchitol este de 400 mg de două ori pe zi. Pentru această doză este necesară inhalarea conținutului a zece capsule, prin intermediul dispozitivului inhalator, de două ori pe zi. Doza trebuie administrată dimineața și seara, iar doza de seară trebuie administrată cu 2-3 ore înainte de culcare.

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

1. Bronhodilatator
2. Bronchitol
3. Fizioterapie/exerciții fizice
4. Alfa dornază (dacă este cazul)
5. Antibiotice inhalatorii (dacă este cazul)

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)

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

Insuficiență renală sau hepatică

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

Copii și adolescenți

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

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

Mod de administrare

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

Fiecare capsulă se încarcă separat în dispozitiv. Conținutul capsulelor este inhalat cu ajutorul dispozitivului inhalator, printr-una sau două inspirații. După inhalare, fiecare capsulă goală este

aruncată înainte de introducerea următoarei capsule în dispozitivul inhalator, cu un timp cât mai mic între administrarea capsulelor.

Dispozitivul inhalator se înlocuiește după o săptămână de utilizare. Dacă inhalatorul necesită curățare, trebuie să vă asigurați de faptul că dispozitivul este gol, apoi acesta trebuie spălat cu apă caldă și, înainte de reutilizare, trebuie permisă uscarea completă a inhalatorului la aer.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperreactivitate la manitol

Pacienții trebuie să fie monitorizați cu privire la hiper-reactivitate bronhică la mannitol inhalat pe parcursul evaluării dozei lor de inițiere, înainte de a începe dozajul terapeutic al Bronchitol. În cazul în care pacientul nu are posibilitatea de efectuare a spirometriei sau nu poate efectua analiza dozei de inițiere, Bronchitol nu trebuie prescris. Pacienții cu hiper-reactivitate nu trebuie să beneficieze de prescripții cu doze terapeutice de Bronchitol (consultați paragraful 4.3). Precauțiile normale legate de monitorizarea hiper-reactivității bronhice se aplică (consultați paragraful 4.2.).

Unui pacient este definit ca hiper-reactiv la mannitol inhalat nu poate beneficia de prescrierea unui tratament cu o doză terapeutică, în cazul în care constată una dintre următoarele situații, pe parcursul utilizării dozei de inițiere:

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

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

Toți pacienții trebuie monitorizați până când nivelul lor FEV_1 revine la valorile inițiale.

Bronhospasm

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

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

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

Astm bronșic

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

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

Hemoptizie

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

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

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

Tuse

Tusea a fost raportată frecvent în asociere cu utilizarea de Bronchitol în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie instruiți în practicarea tehnicii inhalatorii corecte în timpul tratamentului și sfătuiți să raporteze medicului lor tusea persistentă asociată cu utilizarea Bronchitol.

Insuficiență pulmonară

Siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate la pacienți cu o valoare a FEV₁ mai mică de 30% din cea prevăzută (vezi pct. 5.1). Utilizarea Bronchitol nu este recomandată la acești pacienți.

Bronșiectazie neasociată cu FC

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii standard privind interacțiunile.

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

Nu există date cu privire la utilizarea concomitentă a soluției saline hipertone cu Bronchitol deoarece a fost exclusă din studiile de faza 3.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Bronchitol a fost evaluat în studii clinice care au implicat mai mult de 1200 de pacienți. (vezi Tabelul 1).

Evaluarea dozei de inițiere

Reacția adversă cel mai frecvent observată asociată cu utilizarea Bronchitol în timpul etapei de evaluare a dozei de inițiere este tusea (2,9% din pacienți), (vezi pct. 4.4).

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

Schema terapeutică

Reacția adversă cel mai frecvent observată asociată cu utilizarea Bronchitol este tusea (vezi pct. 4.4). Aceasta a fost observată la 8,3% dintre pacienți, în comparație cu 4,0% dintre pacienții din grupul de control. Tusea care a dus la încetarea tratamentului a fost raportată, de asemenea, în mod frecvent și a fost observată la 4,0% dintre pacienții din grupul de tratament cu Bronchitol.

Reacția adversă cea mai importantă asociată cu utilizarea Bronchitol este hemoptizia. Procentele de pacienți care au prezentat hemoptizie ca reacție adversă au fost de 7,3%, 3,3% și 3,4% în grupurile de tratament cu Bronchitol pentru studiile 301, 302, respectiv 303, comparativ cu 3,4%, 0% și 5,6% în grupurile de control. Proporția pacienților care au experimentat de hemoptizie, inclusiv hemoptizie raportată în timpul exacerbării, a fost de 7,0% în grupurile de tratament cu manitol și de 7,7% în grupurile de control (vezi pct. 4.4).

Tabel cu reacții adverse

Profilul de siguranță al Bronchitolului se bazează pe datele de siguranță obținute din studiile clinice de Faza III (inclusiv date din evaluarea dozei de inițiere).

Frecvențele sunt definite astfel:

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

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

Tabelul 1: Frecvența reacțiilor adverse cu Bronchitol în studiile de fază 3
(evaluarea dozei de inițiere și/sau a fazei de de tratament)

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Reacții adverse
Infecții și infestări	Neobișnuit	Purtător de boală bacteriană, bronșită, bronhopneumonie, infecție pulmonară, candidoză orală, faringită, infecție stafilococică, infecție la nivelul tractului respirator superior
Tulburări metabolice și de nutriție	Neobișnuit	Scădere a apetitului alimentar, Diabet asociat cu FC, Deshidratare ¹
Tulburări psihice	Neobișnuit	Insomnie inițială, Gânduri morbide
Tulburări ale sistemului nervos	Obișnuit	Durere de cap
	Neobișnuit	Amețeli
Tulburări acustice și vestibulare	Neobișnuit	Dureri auriculare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Obișnuit	Tuse, hemoptizie, durere orofaringiană, respirație șuierătoare
	Neobișnuit	Tuse productivă, iritarea gâtului, astm, spasm bronșic, volum expirator forțat scăzut, rinoree, dispnee, disfonie, hiperventilație, tulburare obstructivă a căilor respiratorii, congestie a tractului respirator, modificare de culoare a sputei, hipoxie
Tulburări gastro-intestinale	Obișnuit	Vărsături post-tuse, vărsături
	Neobișnuit	Greață, diaree, eructație, flatulență, Boală de reflux gastroesofagian, Glosodinie, senzație de vomă stomatită, dureri abdominale superioare stomatită aftoasă, odinofagie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Neobișnuit	Acnee, Transpirații reci, Prurit, Eruptii cutanate tranzitorii, Eruptii cutanate pruriginoase
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Neobișnuit	Dureri toracice musculo-scheletice, Artralgie, Dureri dorsale, Rigiditate articulară, Dureri musculo-scheletice,
Tulburări renale și ale căilor urinare	Neobișnuit	Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Obișnuit	Agravarea bolii, disconfort toracic
	Neobișnuit	Pirexie, oboseală, , sindrom pseudogripal, durere hernie, indispoziție, durere toracică ¹
Investigații diagnostice	Neobișnuit	Creștere a valorii concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline , rezultat pozitiv la testul din spută pentru bacterii fungi

Reacțiile adverse produse doar cu doza de inițiere evaluată (MTT) sunt deshidratare, reducerea volumului expirator forțat, hipoxie, diaree, durere în abdomenul superior, stomatită aftoasă, odinofagie, durere toracică și creșterea nivelului de fosfatază alcalină.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Douăzeci și șapte (7,1%) din 378 de pacienți care au efectuat testul de toleranță la manitol (MTT) din studiul 301, 18 (5,3%) din 341 de pacienți din studiul 302 și 25 (5,1%) din 486 de pacienți din studiul 303 au avut un rezultat MTT pozitiv. În studiul 301, per ansamblu, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul MTT au fost tusea la 20 (5,3%) subiecți, wheezing-ul/bronhospasmul la șapte (1,9%) subiecți și disconfortul toracic la șase (1,6%) subiecți. În studiul 302, cea mai frecventă reacție

adversă raportată în timpul MTT a fost tusea la șapte pacienți (2,1%), iar în studiul 303 reacția adversă raportată cel mai frecvent în cadrul MTT a fost de asemenea tusea la opt pacienți (1,6%).

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

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

Doză de inițiere (de la 6 la 17 ani)

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

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

Schema terapeutică (de la 6 la 17 ani)

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

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

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la Bronchitol în studiile de faza 3 (evaluarea dozei de inițiere și/sau a fazei tratamentului) – populația pediatrică (6 - 17 ani).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Reacții adverse
Tulburări psihice	Neobișnuit	Insomnie inițială
Tulburări ale sistemului nervos	Obișnuit	Durere de cap
	Neobișnuit	Amețeli
Tulburări acustice și vestibulare	Neobișnuit	Dureri auriculare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Obișnuit	Tuse, condiție agravată, hemoptizie, durere orofaringiană, disconfort toracic, respirație șuierătoare, astm, tuse productivă
	Neobișnuit	Bronșită, bronhopneumonie, disfonie, hiperventilație, spută decolorată, iritație la nivelul gâtului, faringită, infecție a tractului respirator superior, bronhospasm ¹ , dispnee, disconfort toracic ¹ , durere toracică ¹
Tulburări gastro-intestinale	Obișnuit	Vărsături Vărsături post-tuse
	Neobișnuit	Greață, odinofagie, senzație de vomă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Neobișnuit	Prurit, erupții cutanate pruriginoase
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Neobișnuit	Dureri toracice musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare	Neobișnuit	Incontinență urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Neobișnuit	Febră
Investigații diagnostice	Obișnuit	Identificarea bacteriilor în spută

Reacțiile adverse provocate exclusiv de-doza de inițiere evaluată (MTT) sunt bronhospasm, durere toracică, odinofagie și greață.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Persoanele susceptibile pot prezenta bronhoconstricție în cazul unui supradozaj produs prin inhalare. Dacă apar tuse excesivă și bronhoconstricție, trebuie să se administreze un beta₂-agonist și oxigen, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

La populația ITT dintr-un studiu deschis de evaluare a răspunsului în funcție de doză, cu medicație cunoscută, DPM-CF-202, modificarea procentuală medie (SD) a valorii FEV₁ în cazul administrării dozei de 400 mg a fost de 8,75 (SD: 12,4) și de -1,569 (SD: 9,0) pentru doza de 40 mg ($p < 0,0001$).

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate trei studii intervenționale de fază 3, dublu-oarbe, randomizate, cu grupuri paralele, controlate, cu durata de 26 de săptămâni (DPM-CF-301, DPM-CF-302 și DPM-CF-303), în care 324 (DPM-CF-301) și 318 (DPM-CF-302) pacienți cu vârsta de 6 ani și peste au fost randomizați într-o proporție de 3:2 în grupul de tratament cu administrare inhalatorie de manitol 400 mg de două ori pe zi sau în grupul de control (administrare inhalatorie de manitol 50 mg de două ori pe zi). În cel de-al treilea studiu (DPM-CF-303), 423 de pacienți adulți au fost randomizați în proporție de 1:1 la manitol inhalat 400 mg de două ori pe zi sau la grupul de control. Douăzeci și șapte (7,1%) din 378 de pacienți care au efectuat testul de toleranță la manitol (MTT) din studiul 301, 18 (5,3%) din 341 de pacienți din studiul 302 și 25 din 486 de pacienți (5,1%) din studiul 303 au avut un rezultat MTT pozitiv, definit drept fie 1) o scădere a valorii FEV₁ > 20% față de valoarea inițială de referință la jumătatea intervalului (pasul 4), fie 2) scădere > 20% față de valoarea inițială de referință la sfârșitul testului, care nu a revenit la < 20% în decurs de 15 minute, fie 3) înregistrarea unei scăderi a valorii FEV₁ > 50% față de valoarea inițială de referință la sfârșitul testului (pasul 6), fie 4) înregistrarea unei scăderi a valorii SpO₂ la < 89% în timpul procedurii. În plus, 2,84% (n=34) dintre pacienții din cele trei studii prezentau teste MTT incomplete și nu au fost randomizați.

Procentul FEV₁ inițial mediu (AS prevăzut în studiul DPM-CF-301 (populație de siguranță, N= 295) a fost de 62,4 (SD:16.45) și de 61,4 (SD:16.13) în grupurile cu de tratament cu manitol și, respectiv, grupurile de control. Rezultatele următoare sunt pentru studiul DPM-CF-302 (N=305): 65,24 (SD:13.90) și 64,35 (SD:15.29). În studiul DPM-CF-303 (N=423), procentul FEV₁ inițial previzionat a fost 63,17 (SD: 15,15) și 62,98 (SD: 13,65). În studiul DPM-CF-301, 64,4% dintre pacienți erau adulți, în timp ce în studiul DPM-CF-302, această cifră era de 49,5%. În studiul DPM-CF-303 toți pacienții au fost adulți. 55% dintre pacienți erau tratați cu rhDNază în studiul DPM-CF-301, în timp ce în studiul DPM-CF-302, această cifră era de 75%, iar pentru DPM-CF-303 a fost de 67,6%. Procentul de pacienți tratați cu antibiotice inhalatorii a fost de 55% în studiul DPM-CF-301, de 56% în studiul DPM-CF-302 și de 52% în studiul DPM-CF-303. Administrarea concomitentă de soluție salină hipertona nu a fost permisă în aceste studii.

Criteriul principal de evaluare pre-specificat, respectiv modificarea față de valoarea inițială de referință a FEV₁ (ml) la populația ITT modificată (mITT) (n = 269, 297 și 423 în studiile DPM-CF-

301, DPM-CF-302 și DPM-CF-303, respectiv) în comparație cu grupul de control în cursul perioadei de 26 de săptămâni, este indicat în Tabelul 3 alături de valoarea FEV₁, prezentat ca modificare procentuală absolută și relativă prevăzută.

Tabelul 3: Modificarea FEV₁ față de valoarea inițială de referință în decurs de 26 de săptămâni la populațiile mITT și la pacienții adulți

	Estimarea amplitudinii efectului					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV ₁ (Î 95%)	Valoarea p	FEV ₁ (Î 95%)	Valoarea p	FEV ₁ (Î 95%)	Valoarea p
	Populație generală					
	N=269		N=297		N=423	
Valoare ml absolută	94.5 (46.2, 142.7)	<0.001	54.1 (-1.97, 110.3)	0.059	54 (8, 100)	0,020
Valoare procentuală absolută prevăzută	2.4 (0.9, 3.9)	0.001	1.9 (-0.02, 3.8)	0.052	1,2 (0,07, 2,4)	0,037
Valoare procentuală relativă prevăzută	3.5 (1.0, 6.1)	0.007	3.6 (0.3, 6.9)	0.033	2,3 (0,3, 4,2)	0,024
	Populație adultă					
	N=171		N=144		N=423	
	FEV ₁ (Î 95%)	Valoarea p	FEV ₁ (Î 95%)	Valoarea p	FEV ₁ (Î 95%)	Valoarea p
	Populație adultă					
	N=171		N=144		N=423	
Valoare ml absolută	108.5 (47.6, 169.4)	<0.001	85.9 (4.6, 167.3)	0.038	54 (8, 100)	0,020
Valoare procentuală absolută prevăzută	2.7 (0.9, 4.5)	0.004	2.3 (-0.4, 5.1)	0.095	1.2 (0,07, 2,4)	0,037
Valoare procentuală relativă prevăzută	4.3 (1.1, 7.5)	0.008	5.0 (0.2, 9.8)	0.040	2,3 (0,3, 4,2)	0,024

Notă: În cele 3 studii au existat unele diferențe în metodele de analiză. În DPM-CF-303, imputarea datelor lipsă a fost efectuată utilizând o abordare prin reportarea observației inițiale (BOCF), în timp ce în DPM-CF-301 sau DPM-CF-302 nu s-a efectuat nicio imputare.

Efectul tratamentului du Bronchitol asupra FEV₁ a fost mai puțin clar în subgrupul de pacienți care au primit concomitent rhDNase. La utilizatorii de rhDNază din studiul 301, modificarea relativă a valorii FEV₁ procentuale prevăzute față de valoarea inițială de referință de-a lungul a 26 de săptămâni de tratament a fost de 2,83 (Î 95% -0,62, 6,27). Pentru neutilizatori, modificarea relativă a fost de 4,30 (Î 95% 0,53, 8,07). În studiul 302, modificarea relativă (Î 95%) pentru utilizatorii și neutilizatorii de rhDNază a fost de 3,21 (-0,61, 7,03) și, respectiv, de 4,73 (-1,93, 11,40). În studiul 303, modificarea relativă (Î 95%) pentru utilizatorii de rhDNază și non-utilizatori a fost de 1,30 (-0,91, 3,51), respectiv 4,45 (0,52, 8,38).

Studiul 303 nu a indicat un efect superior al tratamentului cu Bronchitol asupra FEV₁ la pacienții femei la care afecțiunea subiacentă cu fibrom chistic poate fi mai gravă decât la bărbați din motive neînțelese pe deplin. La pacienții de sex feminin, modificarea mediei ajustate a FEV₁ a fost de 27 ml pentru Bronchitol și 44 ml pentru eșantionul de control, sugerând un beneficiu potențial inferior al funcției pulmonare cu Bronchitol prin comparație cu eșantionul de control, deși diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p = 0,480).

Numărul de subiecți cu cel puțin o exacerbare pulmonară definită în protocol (PDPE, definită prin prezența a cel puțin 4 simptome și semne, plus utilizarea de antibiotice intravenoase) a fost de 18,1% în grupul de tratament cu manitol și de 28% în ramura de control în cadrul studiului 301 (populație ITT). În studiul 302, 15,2% subiecți din grupul de tratament cu manitol și 19% din grupul de control prezentau o PDPE. În studiul 303, 13,4% din subiecți din grupul de tratament cu manitol și 13,6% din grupul de control aveau o PDPE.

Efectul estimat al tratamentului (modificarea medie și intervalul de încredere de 95% față de valoarea inițială de referință în decurs de 26 de săptămâni, populație mITT) asupra FVC a fost de 108,78 ml (Î 95%: 49,21, 168,35) în studiul 301, 71,4 ml (Î 95%: 10,57, 132,13) în studiul 302 și 40 ml (Î 95%: -12, 92) în studiul 303.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Bronchitol la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (consultați secțiunea 4.2).

În studiile efectuate la copii (6-11 ani), valoarea FEV_1 procentuală relativă prevăzută, comparată cu valoarea din grupul de control, s-a îmbunătățit cu 0,44% în studiul DPM-CF-301 (Î 95% -5,90, 6,77, N=43) și cu 6,1% în studiul DPM-CF-302 (Î 95% -1,28, 13,54, N=59) în decurs de 26 de săptămâni ($p=0,892$ și $0,104$).

La adolescenți (12-17 ani), modificarea relativă a valorii FEV_1 procentuale prevăzute, comparată cu grupul de control, s-a îmbunătățit cu 3,31% în studiul DPM-CF-301 (Î 95% -2,29, 8,90, N=55) și cu 0,42% în studiul DPM-CF-302 (Î 95% -5,45, 6,29, N=94) în decurs de 26 de săptămâni ($p=0,245$ și $0,888$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Viteza și gradul de absorbție ale manitolului după administrarea inhalatorie au fost foarte similare cu cele observate după administrarea orală. T_{max} după administrarea inhalatorie a fost de $1,5 \pm 0,5$ ore.

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

Biotransformare

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

Distribuție

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

Eliminare

Cantitatea cumulativă de manitol filtrată în urină în cursul perioadei de colectare de 24 de ore a fost similară pentru manitolul administrat inhalator (55%) și oral (54%). Când se administrează intravenos, manitolul se elimină în mare măsură nemodificat prin filtrare glomerulară, iar 87% din doză se excretă în urină în decurs de 24 de ore. La adulți, timpul de înjumătățire mediu a fost de aproximativ 4-5 ore din plasmă și de aproximativ 3,66 ore din urină.

Copii și adolescenți

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

Datele limitate disponibile cu privire la adolescenții cu vârsta între 12 și 17 ani indică faptul că parametrii farmacocinetici ai manitolului administrat inhalator sunt similari cu cei observați la adulți. Nu există date disponibile pentru copii cu vârsta sub 12 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Păstrați în blisterul original pentru a proteja capsulele de umiditate. Capsulele trebuie scoase doar imediat înainte de utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere duble din aluminiu/poliamidă/PVC/aluminiu. Cutii conținând 10 capsule pentru etapa de evaluare a dozei de inițiere și în cutii cu 280 de capsule pentru utilizare terapeutică.

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/760/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 aprilie 2012
Data ultimei actualizări: 11 ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. PRODUCĂTORII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

MIAS Pharma Limited
Suite 1, Stafford House
Strand Road, Portmarnock
Co. Dublin, D13 WC83
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

Cerinele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – AMBALAJ PENTRU ETAPA DE EVALUARE A DOZEI DE ÎNȚIERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat
manitol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține manitol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă cu pulbere de inhalat.

10 capsule și 1 inhalator

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

A se utiliza conform indicațiilor medicului dumneavoastră.

Vezi prospectul pentru instrucțiuni referitoare la dispozitivul inhalator.

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

Nu scoateți capsulele din blister decât imediat înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru administrare inhalatorie.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Capsulele nu trebuie înghițite.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a proteja medicamentul împotriva umezelii.

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/760/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat
manitol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține manitol 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă cu pulbere de inhalat.

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se utiliza conform indicațiilor medicului dumneavoastră.

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

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

Nu scoateți capsulele din blister decât imediat înainte de utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Numai pentru administrare inhalatorie.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Capsulele nu trebuie înghițite.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în blisterul original pentru a proteja medicamentul împotriva umezelii.

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/760/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Bronchitol 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat
Manitol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmaxis

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Bronchitol 40 mg capsule cu pulbere de inhalat Manitol

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

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Bronchitol și pentru ce se utilizează

Ce este Bronchitol

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

Pentru ce se utilizează Bronchitol

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

Cum acționează Bronchitol

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

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

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Bronchitol

Nu utilizați Bronchitol

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

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

Atenționări și precauții

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

- dacă aveți astm bronșic;

- dacă ați tușit vreodată sânge sau ați avut vreodată sânge în spută;
- dacă aveți fibroză chistică severă, în special dacă funcția plămânilor dumneavoastră, măsurată prin volumul expirator forțat în prima secundă a expirului (FEV₁), este, de obicei, mai mică de 30%.

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

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

Copii și adolescenți

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

Bronchitol împreună cu alte medicamente

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

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

Sarcina și alăptarea

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

3. Cum să utilizați Bronchitol

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Luați întotdeauna bronhodilatatorul înainte de a utiliza Bronchitol

Cât să utilizați

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

Doză de inițiere

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

Pasul 1 – 1 capsulă (40 mg)

Pasul 2 – 2 capsule (80 mg)

Pasul 3 – 3 capsule (120 mg)

Pasul 4 – 4 capsule (160 mg)

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

Doză de tratament (ambalaje pentru tratament cu durată de 2 săptămâni)

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

Când să utilizați acest medicament

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

1. Utilizați bronhodilatatorul;
2. Așteptați 5 până la 15 minute;
3. Utilizați Bronchitol înainte de fizioterapie, dacă aceasta face parte din rutina dumneavoastră de tratament.
4. Alfa dornază (Pulmozyme), dacă face parte din rutina dumneavoastră de tratament
5. Antibiotice inhalatorii, dacă fac parte din rutina dumneavoastră de tratament

Cum să utilizați medicamentul

- Bronchitol este respirat (inhalat) sub formă de pudră din capsulă, utilizând inhalatorul furnizat în ambalaj. Este destinat exclusiv inhalării și nu trebuie administrat prin nicio altă cale. Este interzisă înghițirea capsulelor.
- Pulberea din capsule trebuie inhalată doar cu ajutorul inhalatorului inclus în ambalaj.
- Utilizați un nou inhalator în fiecare săptămână.
- Cele zece capsule sunt introduse în inhalator una câte una.
- Inhalați conținutul capsulei cu ajutorul inhalatorului, printr-una sau două inspirații.

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

Dacă utilizați mai mult Bronchitol decât trebuie

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

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

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

Dacă uitați să utilizați Bronchitol

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

Dacă încetați să utilizați Bronchitol

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

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

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

Alte reacții adverse includ:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

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

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

- Senzație de arsură sau de durere la nivelul limbii
- Diabet zaharat asociat cu fibroza chistică
- Dureri toracice și abdominale
- Modificare a vocii
- Transpirații reci
- Congestie
- Deshidratare
- Scădere a poftei de mâncare
- Diaree
- Dureri la nivelul urechilor
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețală
- Senzație de rău (greață)
- Senzație de rău
- Gripă și febră
- Meteorism
- Arsuri în capul pieptului
- Dureri asociate herniei
- Hiperventilație
- Mâncărimi, erupții trecătoare pe piele, acnee
- Rigiditate și durere la nivelul articulațiilor
- Gânduri morbide
- Ulcerații la nivelul gurii
- Infecții ale căilor respiratorii
- Scurgere a nasului
- Infecție a sputei
- Irritația gâtului
- Tulburări ale somnului
- Infecție cu levuri la nivelul gurii (candidoză)
- Eliminare accidentală de urină

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Bronchitol

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

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

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Bronchitol:

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

Cum arată Bronchitol și conținutul ambalajului:

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

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

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

MIAS Pharma Limited, Suite 1, Stafford House, Strand Road, Portmarnock, Co. Dublin, D13 WC83, Irlanda.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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) 1431 9816

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

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Pharmaxis Europe Limited
Τηλ: + 353 (0) 1431 9816

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pharmaxis Europe Limited
Tel: + 353 (0) 1431 9816

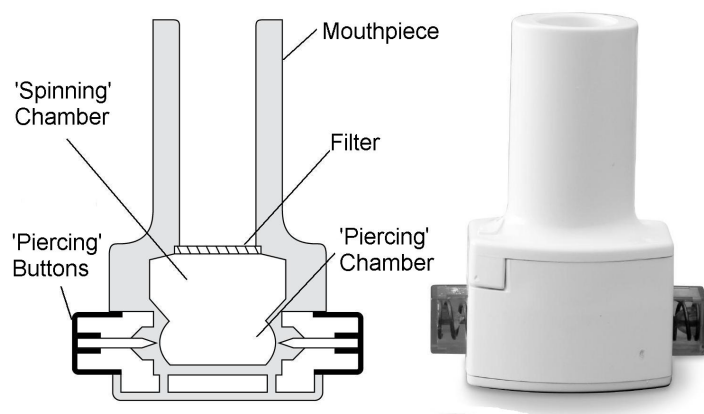
Acest prospect a fost revizuit în0LL/AAAA.

Alte surse de informații

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

Cum se utilizează inhalatorul

În continuare este prezentată o diagramă care ilustrează cum arată inhalatorul. Capsulele de Bronchitol pot fi utilizate numai împreună cu inhalatorul furnizat în ambalaj.



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

Dispozitiv inhalator

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

1. Scoateți capacul

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



2. Deschideți inhalatorul

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



3. Introduceți capsula

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



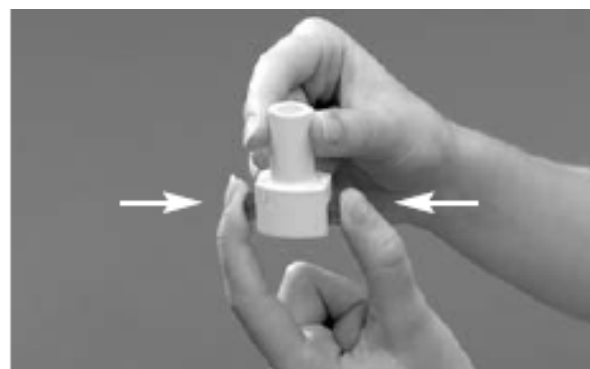
4. Închideți inhalatorul

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



5. Practicați un orificiu în capsulă

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



6. Pregătiți-vă pentru inhalare

- Înclinați inhalatorul astfel încât piesa bucală să fie orientată ușor în jos.
- Acest lucru permite capsulei să cadă în față în camera de centrifugare.
- Țineți inhalatorul astfel înclinat și expirați complet (la distanță de inhalator).



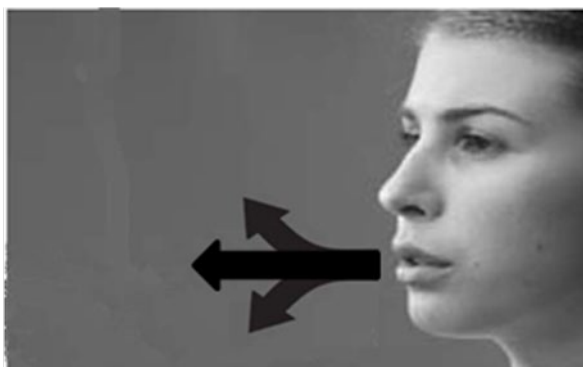
7. Inhalați

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



8. Expirați

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



9. Verificați capsula

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



10. Scoateți capsula utilizată

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

11. Repetați pașii 3-10 pentru fiecare capsulă

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

Informații suplimentare privind modul de întreținere a inhalatorului dumneavoastră

- Mențineți inhalatorul uscat și asigurați-vă întotdeauna că aveți mâinile uscate înainte de a-l utiliza.
- Nu respirați și nu tușiți niciodată în inhalator.
- Nu demontați niciodată inhalatorul.
- Nu amplasați niciodată o capsulă direct în piesa bucală a inhalatorului.
- Nu lăsați niciodată o capsulă utilizată în camera inhalatorului.
- Utilizați un nou inhalator în fiecare săptămână.
- Dacă inhalatorul se sparge, utilizați al doilea inhalator și adresați-vă medicului dumneavoastră.

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

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

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de comercializare

Concluzii științifice

Având în vedere Raportul de evaluare PRAC privind PSUR-urile pentru manitol (indicat în fibroza chistică), concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul de bronhospasm, hemoptizie și sechele asociate tusei, precum și cunoștințele acumulate în ultimul deceniu asupra profilului de siguranță al manitolului (indicat în fibroza chistică) și faptul că informațiile conținute în măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor (aRMM) sunt reflectate și în RCP, PRAC a considerat că aRMM poate fi eliminat din anexa II.D. PRAC a concluzionat că condițiile autorizațiilor de comercializare a medicamentelor care conțin manitol (indicat în fibroza chistică) trebuie modificate în consecință.

După analizarea recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și motivele recomandării PRAC.

Motivele modificării termenilor autorizației (autorizațiilor) de comercializare

Pe baza concluziilor științifice pentru manitol (indicat în fibroza chistică), CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin manitol (indicat în fibroza chistică) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse la informațiile despre medicament.

CHMP recomandă modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață.