

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bronchitol 40 mg prášek k inhalaci v tvrdé tobolce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mannitolum 40 mg.

Průměrná podaná dávka na jednu tobolku činí 32,2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Číré bezbarvé tvrdé tobolky označené nápisem „PXS 40 mg“ obsahující bílý či téměř bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Bronchitol je indikován k léčbě cystické fibrózy (CF) u dospělých od věku 18 let výše jako přídavná léčba k nejlepšímu standardu péče.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Vyhodnocení zahajovací dávky*

Před zahájením léčby přípravkem Bronchitol má být u všech pacientů vyhodnocena hyperreaktivita bronchů na inhalovaný mannitol během podávání zahajovací dávky (viz body 4.4 a 5.1).

Zahajovací dávku přípravku Bronchitol musí pacient užít pod dohledem a za sledování zkušeným lékařem nebo jiným náležitě vyškoleným zdravotnickým pracovníkem, který je vybaven zařízením na provádění spirometrie, sledování saturace kyslíkem (SpO<sub>2</sub>) a který zvládá léčbu akutního bronchospasmu (viz body 4.4 a 4.8), včetně správného použití resuscitační vybavení.

Pacient by se měl po změření výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> a SpO<sub>2</sub> (saturace krve kyslíkem) premedikovat bronchodilatanciem 5–15 minut před podáním zahajovací dávky. Veškerá měření FEV<sub>1</sub> a sledování SpO<sub>2</sub> by se měla provádět 60 sekund po inhalaci dávky.

Je důležité pacienta zaškolit, aby během hodnocení zahajovací dávky používal správnou inhalační techniku.

Vyhodnocení zahajovací dávky se musí provést v následujících krocích:

Krok 1: Před podáním zahajovací dávky se pacientovi změří výchozí hodnoty FEV<sub>1</sub> a SpO<sub>2</sub>

Krok 2: Pacient inhaluje 40 mg (1 x 40 mg tobolku), přičemž se sleduje SpO<sub>2</sub>

Krok 3: Pacient inhaluje 80 mg (2 x 40 mg tobolky), přičemž se sleduje SpO<sub>2</sub>

Krok 4: Pacient inhaluje 120 mg (3 x 40 mg tobolky), přičemž se změří FEV<sub>1</sub> a sleduje SpO<sub>2</sub>

Krok 5: Pacient inhaluje 160 mg (4 x 40 mg tobolky), přičemž se změří FEV<sub>1</sub> a sleduje SpO<sub>2</sub>

Krok 6: 15 minut po podání zahajovací dávky se u pacienta změří FEV<sub>1</sub>.

U pacientů s astmatem se může po provedení hodnocení zahajovací dávky vyskytnout mírný reverzibilní dočasný bronchospasmus, a proto by se měli pacienti sledovat, dokud se jejich hodnoty FEV<sub>1</sub> nevrátí k výchozím hodnotám.

#### *Léčebný režim dávkování*

Léčebný režim dávkování by se neměl předepisovat, dokud se neprovede vyhodnocení zahajovací dávky. Před zahájením léčby přípravkem Bronchitol musí pacient absolvovat a splnit vyhodnocení zahajovací dávky.

5–15 minut před každou dávkou Bronchitol je nutno podat bronchodilatátor.

Doporučená dávka přípravku Bronchitol je 400 mg dvakrát denně. To vyžaduje inhalaci obsahu deseti tobolek pomocí inhalátoru dvakrát denně.

Dávky by se měly užívat ráno a večer, přičemž večerní dávka by se měla užít 2–3 hodiny před spaním.

U pacientů, kteří užívají několik respiračních léků, se doporučuje toto pořadí:

1. Bronchodilatancium
2. Bronchitol
3. Fyzioterapie/cvičení
4. Dornáza alfa (je-li to vhodné)
5. Inhalační antibiotika (je-li to vhodné)

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

U této populace není k dispozici dostatek údajů na podporu doporučení, zda upravit či neupravit dávkování.

##### *Pacienti s poškozením ledvin nebo jater*

Přípravek Bronchitol nebyl oficiálně studován u pacientů s poškozením funkce ledvin nebo jater. Dostupné údaje ze studií DPM-CF-301 a 302 naznačují, že u těchto populací pacientů není třeba upravovat dávkování.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let nebyla dosud stanovena. Stávající dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, avšak na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Bronchitol je určen pro perorální podání pomocí inhalátoru, který je součástí balení. Nesmí se podávat žádnou jinou cestou, ani pomocí žádného jiného inhalátoru. Tobolky se nesmí polykat.

Každou tobolku je třeba vložit do přístroje zvlášť. Obsahy tobolek se inhalují pomocí inhalátoru jedním nebo dvěma vdechy. Po inhalaci se každá prázdná tobolka vyhodí před tím, než se do inhalátoru vloží další tobolka, se zachováním co možná nejmenší prodlevy mezi tobočkami.

Po jednom týdnu používání je nutné inhalátor vyměnit. Je-li potřeba inhalátor vyčistit, musíte se ujistit, že je přístroj prázdný, a poté je třeba jej umýt teplou vodou. Inhalátor se musí před dalším použitím nechat řádně vyschnout.

Podrobný návod, jak používat inhalátor, naleznete v příbalové informaci. Pacienti by měli být poučeni, aby si ho pečlivě přečetli.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Hyperreaktivita bronchů na inhalovaný mannitol (viz bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Hyperreaktivita na mannitol

Před zahájením léčebného dávkovacího režimu přípravku Bronchitol se musí pacienti sledovat s ohledem na hyperreaktivitu bronchů vůči inhalovanému mannitolu v průběhu hodnocení zahajovací dávky. Pokud není možné provést pacientovi spirometrii nebo provést vyhodnocení zahajovací dávky, nesmí se mu přípravek Bronchitol předepisovat. Pacientům s hyperreaktivitou se nesmí předepisovat léčebný dávkovací režim přípravku Bronchitol (viz bod 4.3). Pro sledování hyperreaktivitu bronchů platí obvyklá opatření (viz bod 4.2).

Pokud se u pacienta během vyhodnocení zahajovací dávky vyskytne kterýkoli z následujících stavů, považuje se pacient za hyperreaktivního vůči inhalovanému mannitolu a léčebný dávkovací režim se mu nesmí předepsat:

- $\geq 10\%$  pokles  $SpO_2$  oproti výchozí hodnotě v kterémkoli okamžiku hodnocení,
- pokles  $FEV_1$  oproti výchozí hodnotě je  $\geq 20\%$  při kumulativní dávce 240 mg,
- $FEV_1$  na konci hodnocení poklesl o 20 až  $< 50\%$  (oproti výchozí hodnotě) a nevrací se k hodnotám poklesu o méně než 20 % během 15 minut,
- $FEV_1$  na konci hodnocení poklesl o  $\geq 50\%$  (oproti výchozí hodnotě).

Je-li podezření na hyperreaktivní reakci vyvolanou léčbou, mělo by se podávání přípravku Bronchitol ukončit.

Všichni pacienti musí být sledováni, dokud se jejich  $FEV_1$  nevrátí k výchozím hodnotám.

#### Bronchospasmus

Při inhalaci léčivého přípravku může dojít k bronchospasmu. Bronchospasmus byl při podávání přípravku Bronchitol hlášen v klinických studiích dokonce i u pacientů, kteří nevykazovali hyperreaktivitu vůči zahajovací dávce inhalovaného mannitolu (viz bod 4.8). Bronchospasmus by se měl léčit bronchodilatanciem, či jak je z lékařského hlediska vhodné.

Existují-li důkazy o bronchospasmu vyvolaném léčbou, měl by lékař pečlivě zvážit, zda přínosy dalšího užívání přípravku Bronchitol převyšují rizika pro pacienta.

Všichni pacienti by měli být přibližně po šesti týdnech léčby přípravkem Bronchitol oficiálně znovu vyšetřeni za účelem vyhodnocení známek a příznaků naznačujících na bronchospasmus vyvolaný aktivní látkou. Existuje-li nejistota, mělo by se zopakovat hodnocení zahajovací dávky popsané v bodě 4.2.

#### Astma

Bezpečnost/účinnost přípravku Bronchitol u pacientů s astmatem nebyla oficiálně studována. Pacienti s astmatem se musí po podání zahajovací dávky přípravku Bronchitol pečlivě sledovat, zda u nich nedojde ke zhoršení známek a příznaků astmatu.

Pacienti musí být poučeni, že mají svému lékaři oznámit každé zhoršení známek a příznaků astmatu během léčebného užívání přípravku. Existují-li důkazy o bronchospasmu vyvolaném léčbou, měl by lékař pečlivě zvážit, zda přínosy dalšího užívání přípravku Bronchitol převyšují rizika pro pacienta. Bronchospasmus by se měl léčit bronchodilatanciem či jak je z lékařského hlediska vhodné.

### Hemoptýza

Hemoptýza byla v klinických studiích s přípravkem Bronchitol hlášena často. Přípravek Bronchitol nebyl studován u pacientů s významnými epizodami hemoptýzy (> 60 ml) v předešlých třech měsících. V důsledku toho by se měli tyto pacienti pečlivě sledovat a podávání přípravku Bronchitol by se mělo v případě masivní hemoptýzy pozastavit. Za masivní/závažnou hemoptýzu se považuje:

- akutní krvácení  $\geq$  240 ml během 24 hodin,
- opakované krvácení  $\geq$  100 ml/den v několika po sobě jdoucích dnech.

Znovuzavedení či pozastavení podávání přípravku Bronchitol po menších epizodách hemoptýzy by se mělo zakládat na klinickém posouzení.

### Kašel

Kašel byl v klinických studiích s přípravkem Bronchitol hlášen často (viz bod 4.8).

Pacienti by měli být zaškoleni v použití správné inhalační techniky během léčby a měli by být poučeni, že mají přetrvávající kašel při používání přípravku Bronchitol oznámit svému lékaři.

### Poškození funkce plic

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla prokázána u pacientů s hodnotou FEV<sub>1</sub> nižší než 30 % předpokládané hodnoty (viz bod 5.1). Užívání přípravku Bronchitol se těmto pacientům nedoporučuje.

### Bronchiectázie jiného původu než CF

Bezpečnost a účinnost přípravku nebyla u pacientů s bronchiectáziemi jiného původu než CF stanovena. Proto se jim léčba přípravkem Bronchitol nedoporučuje.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Formální studie interakcí nebyly provedeny.

Nicméně přípravek Bronchitol se v klinických studiích používal společně se standardními léky na cystickou fibrózu, jako jsou mukolytika, antibiotika (včetně tobramycinu a sodné soli kolistimetátu), bronchodilatancia, pankreatické enzymy, vitamíny, inhalační a systémové kortikosteroidy a analgetika.

O souběžném užívání hypertonického roztoku chloridu sodného s přípravkem Bronchitol nejsou žádné údaje, protože byl vyloučen z klinických hodnocení fáze 3.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání mannitolu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky, co se týče reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jelikož účinky možné hyperreaktivit na matku a/nebo plod nejsou známy, mělo by se při předepisování přípravku Bronchitol těhotným ženám postupovat obezřetně. Podávání přípravku Bronchitol v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se mannitol vylučuje do mateřského mléka. Vylučování mannitolu do mléka nebylo u zvířat studováno. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Bronchitol pro ženu je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit podávání přípravku Bronchitol.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertility při podávání mannitolu. Studie reprodukce u zvířat při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny. Studie s perorálně podávaným mannitem však nenaznačují žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Bronchitol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Bronchitol byl hodnocen v klinických studiích zahrnujících více než 1200 pacientů. (Viz tabulka 1).

##### Vyhodnocení zahajovací dávky

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem při podávání přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky je kašel (2,9 % pacientů) (viz bod 4.4).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s použitím přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky je bronchospasmus (viz bod 4.4).

##### Léčebný režim dávkování

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je kašel (viz bod 4.4). Ten byl pozorován u 8,3 % pacientů v porovnání s 4,0 % pacientů v kontrolní skupině. Kašel, který vedl k ukončení léčby, se také vyskytoval často a byl pozorován u 4,0 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Bronchitol.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je hemoptýza. Podíl pacientů, u kterých se jako nežádoucí účinek vyskytla hemoptýza, činil 7,3 %, 3,3 % a 3,4 % u skupin léčených přípravkem Bronchitol ve studii 301, 302 a 303, oproti 3,4 %, 0 % a 5,6 % v kontrolních skupinách.

Podíl pacientů, kteří zaznamenali hemoptýzu, včetně hemoptýzy hlášené během exacerbace, byl 7,0 % u skupiny s mannitolem a 7,7% u kontrolní skupiny (viz bod 4.4).

##### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku Bronchitol je založen na bezpečnostních údajích z klinických hodnocení fáze III (včetně údajů z vyhodnocení zahajovací dávky).

Četnosti jsou definovány následujícím způsobem:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $\geq 1/100\,000$  až  $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků přípravku Bronchitol v klinických hodnoceních fáze 3 (vyhodnocení zahajovací dávky a/nebo léčebná fáze)		
Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	bacilonosič, bronchitida, bronchopneumonie, plicní infekce, orální kandidóza, faryngitida, stafylokoková infekce, infekce horních cest dýchacích
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Snížená chuť k jídlu, diabetes související s CF, dehydratace
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Časná insomnie, morbidní myšlenky
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrať
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Bolest ucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel, hemoptýza, orofaryngeální bolest, sípání
	Méně časté	Produktivní kašel, podráždění v krku, astma,

		bronchospasmus, snížený usilovný výdechový objem, rinorea, dušnost, dysfonie, hyperventilace, obstrukční onemocnění dýchacích cest, kongesce dýchacích cest, sputum odlišně zbarvené, hypoxie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zvracení po kašli, zvracení
	Méně časté	Nauzea, průjem, říhání, flatulence, refluxní choroba jícnu, glosodynie, nucení na zvracení, stomatitida, bolest horní poloviny břicha, aftózní stomatitida, odynofagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Akné, studený pot, pruritus, vyrážka, svědivá vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Muskuloskeletální bolest hrudníku, artralgie, bolest zad, ztuhlost kloubů, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Zhoršení stavu, hrudní diskomfort
	Méně časté	pyrexie, únava, onemocnění podobající se chřipce, bolest v kyle, malátnost, bolest na hrudi
Vyšetření	Méně časté	zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, pozitivní test sputa na bakterie nebo plísň

Nežádoucí účinky, které nastaly-pouze-při-vyhodnocení zahajovací dávky (MTT), jsou dehydratace, snížený usilovný výdechový objem, hypoxie, průjem, bolest v horní polovině břicha, aftózní stomatitida, odynofagie, bolest na hrudi a zvýšená alkalická fosfatáza v krvi.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Dvacet sedm (7,1 %) z 378 pacientů, kteří podstoupili toleranční test na mannitol (MTT) ve studii 301, 18 (5,3 %) z 341 pacientů ve studii 302 a 25 (5,1 %) ze 486 pacientů ve studii 303 mělo pozitivní MTT. Ve studii 301 byl celkově nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v průběhu testu MTT kašel u 20 (5,3 %) subjektů, dušnost/bronchospasmus u 7 (1,9 %) subjektů a nepříjemné pocity na hrudi u 6 (1,6 %) subjektů. Ve studii 302 byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v průběhu testu MTT kašel u 7 pacientů (2,1 %) a ve studii 303 byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem na MTT také kašel u 8 pacientů (1,6 %)

#### Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

Četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou podobné těm, které byly pozorovány u dospělých.

#### *Zahajovací dávka (věk 6-17 let)*

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem při podávání přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky u pediatrické populace byl kašel (4,8 % pacientů).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s použitím přípravku Bronchitol během hodnocení zahajovací dávky u pediatrické populace je bronchospasmus.

#### *Léčebný režim dávkování (věk 6-17 let)*

Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je kašel. Ten byl pozorován u 7,8 % pacientů v porovnání s 3,8 % pacientů v kontrolní skupině.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem spojeným s užíváním přípravku Bronchitol je hemoptýza.

Tabulka 2: Četnost nežádoucích účinků přípravku Bronchitol v klinických hodnoceních fáze 3 (vyhodnocení zahajovací dávky a/nebo léčebná fáze) – pediatrická populace (věk 6 až 17 let).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
--------------------------	---------	------------------

Psychiatrické poruchy	Méně časté	Časná insomnie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Závrat'
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Bolest ucha
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel, zhoršení stavu, hemoptýza, orofaryngeální bolest, hrudní diskomfort, sípání, astma, produktivní kašel
	Méně časté	Bronchitida, bronchopneumonie, dysfonie, hyperventilace, sputum odlišně zbarvené, podráždění v krku, faryngitida, infekce horních cest dýchacích, bronchospasmus, dušnost, bolest na hrudi
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zvracení, zvracení po kašli
	Méně časté	Nauzea, odynofagie, nucení na zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Pruritus, svědivá vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Muskuloskeletální bolest hrudníku
Poruchy ledvín a močových cest	Méně časté	Inkontinence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Pyrexie
Vyšetření	Časté	Bakterie ve sputu

Nežádoucí účinky, které nastaly pouze při vyhodnocení zahajovací dávky (MTT), jsou bronchospasmus, bolest na hrudi, odynofagie a nucení na zvracení.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V\\*](#).

## **4.9 Předávkování**

Citlivé osoby mohou v případě předávkování inhalační cestou trpět bronchokonstrikcí. Objeví-li se kašel a bronchokonstrikce, měl by se pacientovi podat beta<sub>2</sub> agonista a v případě potřeby i kyslík.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Přípravky proti nachlazení a kašli, mukolytikum. ATC kód: R05CB16

#### Mechanismus účinku

Přípravek Bronchitol je inhalační hyperosmotický léčivý přípravek. Ačkoliv přesný mechanismus účinku není znám, inhalovaný mannitol může změnit viskoelastické vlastnosti hlenu, zvýšit hydrataci vrstvy periciliární tekutiny a přispět k zvýšenému odstraňování hlenu ze zadržovaných sekretů prostřednictvím mukociliární aktivity. Produktivní kašel může přispět k odstranění sputa.

#### Farmakodynamické účinky

V populaci ITT otevřené studie reakce na dávku, DPM-CF-202 činila průměrná (SD) procentuální změna FEV<sub>1</sub> u dávky 400 mg 8,75 (SD: 12,4) a -1,569 (SD: 9,0) u dávky 40 mg (p < 0,000 1).

#### Klinická účinnost a bezpečnost



Byly provedeny tři 26týdenní, dvojitě zaslepené, randomizované, kontrolované intervenční studie paralelních skupin fáze 3 (DPMCF301, DPM-CF-302 a DPM-CF-303), ve kterých bylo randomizováno 324 (DPM-CF-301) a 318 (DPM-CF-302) pacientů ve věku od 6 let výše v poměru 3:2 do skupiny s inhalací mannitolu 400 mg dvakrát denně nebo do kontrolní skupiny (inhalace mannitolu 50 mg dvakrát denně). Ve třetí studii (DPM-CF-303) bylo 423 dospělých pacientů randomizováno v poměru 1:1 do skupiny s inhalací mannitolu 400 mg dvakrát denně nebo do kontrolní skupiny. Dvacet sedm (7,1 %) z 378 pacientů, kteří podstoupili test snášenlivosti mannitolu (MTT) ve studii 301, 18 (5,3 %) ze 341 pacientů ve studii 302, a 25 z 486 pacientů (5,1 %) ve studii 303 mělo pozitivní MTT, který byl definován buď jako 1) pokles FEV<sub>1</sub> > 20 % oproti výchozí hodnotě uprostřed testu (krok 4), nebo 2) pokles FEV<sub>1</sub> > 20 % oproti výchozí hodnotě na konci testu, který se neupravil na < 20 % během 15 minut, nebo 3) pokles FEV<sub>1</sub> > 50 % oproti výchozí hodnotě na konci testu (krok 6), nebo 4) pokles SpO<sub>2</sub> na < 89 % během procedury. Další 2,8 % (n = 34) pacientů z těchto tří studií test MTT nedokončila a nebyla randomizována.

Průměrný (SD) výchozí procentuální předpokládaný FEV<sub>1</sub> ve studii DPM-CF-301 (populace ke stanovení bezpečnosti, n = 295) činil 62,4 (SD: 16,45) ve skupině s mannitolem a 61,4 (SD:16,13) v kontrolní skupině. U studie DPM-CF-302 (n = 305) byly tyto hodnoty následující: 65,24 (SD:13,90) a 64,35 (SD:15,29). Ve studii DPM-CF-303 (n = 423) byl výchozí procentuální předpokládaný FEV<sub>1</sub> 63,17 (SD: 15,15) a 62,98 (SD: 13,65). Ve studii DPM-CF-301 tvořili dospělí jedinci 64,4 % populace pacientů, zatímco ve studii DPM-CF-302 představovali 49,5 %. Studie DPM-CF-303 zahrnovala pouze dospělé pacienty. Padesát pět procent pacientů ve studii DPM-CF-301 užívalo rhDNázu, zatímco ve studii DPM-CF-302 tento počet činil 75 % a ve studii DPMCF-303 tento počet činil 67,6 %. Procento pacientů užívajících inhalační antibiotika činilo 55 % ve studii DPM-CF-301, 56 % ve studii DPM-CF-302 a 52 % ve studii DPMCF-303. Souběžné podávání hypertonického roztoku chloridu sodného nebylo v těchto studiích povoleno.

Předem stanovený primární cílový parametr, tj. změna FEV<sub>1</sub> (ml) oproti výchozí hodnotě u modifikované ITT populace (mITT) (n = 269 ve studii DPM-CF-301, n = 297 ve studii DPM-CF-302 a n = 423 ve studii DPMCF-303) ve srovnání s kontrolou během období 26 týdnů, je uveden v tabulce 3 spolu s hodnotou FEV<sub>1</sub>, vyjádřenou jako absolutní a relativní změna procentuální předpokládané hodnoty.

Tabulka 3 – Změna FEV<sub>1</sub> oproti výchozí hodnotě během 26 týdnů v mITT populaci a populaci dospělých

	Odhad velikosti účinku					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV <sub>1</sub> (95 % CI)	p- hodn ota	FEV <sub>1</sub> (95 % CI)	p-hodnota	FEV <sub>1</sub> (95% CI)	p-hodnota
	Celková populace					
	n = 269		n = 297		n = 423	
<b>Absolutní hodnota v ml</b>	<b>94,5</b> (46,2; 142,7)	<b>&lt;</b> <b>0,001</b>	<b>54,1</b> (-1,97; 110,3)	<b>0,059</b>	<b>54</b> <b>(8; 100)</b>	<b>0,020</b>
<b>Absolutní změna % předpokládaná</b>	<b>2,4</b> (0,9; 3,9)	<b>0,001</b>	<b>1,9</b> (-0,02; 3,8)	<b>0,052</b>	<b>1,2</b> <b>(0,07; 2,4)</b>	<b>0,037</b>
<b>Relativní změna % předpokládaná</b>	<b>3,5</b> (1,0; 6,1)	<b>0,007</b>	<b>3,6</b> (0,3; 6,9)	<b>0,033</b>	<b>2,3</b> <b>(0,3; 4,2)</b>	<b>0,024</b>
	Populace dospělých					
	n = 171		n = 144		n = 423	
<b>Absolutní hodnota v ml</b>	<b>108,5</b> (47,6;	<b>&lt;</b>	<b>85,9</b> (4,6;	<b>0,038</b>	<b>54</b> <b>(8; 100)</b>	<b>0,020</b>

	169,4)	<b>0,001</b>	167,3)			
<b>Absolutní změna % předpokládaná</b>	<b>2,7</b> (0,9; 4,5)	<b>0,004</b>	<b>2,3</b> (-0,4; 5,1)	<b>0,095</b>	<b>1,2</b> (0,07; 2,4)	<b>0,037</b>
<b>Relativní změna % předpokládaná</b>	<b>4,3</b> (1,1; 7,5)	<b>0,008</b>	<b>5,0</b> (0,2; 9,8)	<b>0,040</b>	<b>2,3</b> (0,3; 4,2)	<b>0,024</b>

Poznámka: U těchto tří studií existovaly určité rozdíly v metodách analýzy. U studie DPM-CF-303 byla imputace chybějících dat prováděna s využitím přístupu BOCF (baseline observation carried forward), zatímco u studie DPM-CF-301 a DPM-CF-302 nebyla provedena imputace.

Léčebný účinek přípravku Bronchitol na FEV<sub>1</sub> byl méně zřejmý v podskupině pacientů, které byla souběžně podávána rhDNáza. U pacientů užívajících rhDNázu ve studii 301 činila předpokládaná relativní procentuální změna hodnoty FEV<sub>1</sub> oproti výchozí hodnotě během 26 týdnů léčby 2,83 (95 % CI -0,62, 6,27). U pacientů, kteří rhDNázu neužívali, činila relativní změna 4,30 (95 % CI 0,53, 8,07). Ve studii 302 činila relativní změna (95 % CI) u pacientů užívajících rhDNázu 3,21 (-0,61, 7,03) a u neužívajících 4,73 (-1,93, 11,40). Ve studii 303 byla relativní změna (95% CI) u pacientů užívajících rhDNázu 1,30 (-0,91; 3,51), a u pacientů neužívajících rhDNázu 4,45 (0,52; 8,38).

Studie 303 neprokázala vyšší léčebný účinek přípravku Bronchitol na FEV<sub>1</sub> pro pacientky, u nichž může být průběh základní choroby cystické fibrózy horší než u mužů z důvodů, které doposud nejsou zcela pochopeny. U pacientek byla upravená průměrná změna FEV<sub>1</sub> 27 ml pro Bronchitol a 44 ml pro kontrolní skupinu, což naznačuje potenciálně nižší prospěch z hlediska plicní funkce při užívání přípravku Bronchitol v porovnání s kontrolou, přestože rozdíl nebyl statisticky významný (p=0,480).

Počet subjektů s alespoň jednou plicní exacerbací, jak ji definuje protokol (PDPE, definována přítomností nejméně 4 příznaků a známek plus podáním nitrožilních antibiotik), činil ve studii 301 (populace ITT) 18,1 % u skupiny s mannitolem a 28 % u kontrolní skupiny. Ve studii 302 mělo PDPE 15,2 % subjektů ve skupině s mannitolem a 19 % v kontrolní skupině. Ve studii 303 mělo PDPE 13,4% subjektů ve skupině s mannitolem a 13,6 % v kontrolní skupině.

Odhadovaný účinek léčby (průměrná změna a 95 % CI oproti výchozí hodnotě během 26 týdnů v populaci mITT) na hodnotu FVC byl 108,78 ml (95 % CI: 49,21, 168,35) ve studii 301 a ,71,4 ml (95 % CI: 10,57, 132,13) ve studii 302 a 40 ml (95% CI: -12, 92) ve studii 303.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz oddíl 4.2).

Předpokládaná relativní procentuální hodnota FEV<sub>1</sub> se v případě dětí (ve věku od 6 do 11 let) během 26 týdnů (p = 0,892 a 0,104) ve studii DPM-CF-301 v porovnání s kontrolou zlepšila o 0,44 % (95 % CI -5,90, 6,77, n = 43) a ve studii DPM-CF-302 o 6,1 % (95 % CI -1,28, 13,54, n = 59).

U dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) se předpokládaná relativní procentuální hodnota FEV<sub>1</sub> v porovnání s kontrolou zlepšila během 26 týdnů (p = 0,245 a 0,888) o 3,31 % (95 % CI -2,29, 8,90, n = 55) ve studii DPM-CF-301 a 0,42 % (95 % CI -5,45, 6,29, n = 94) ve studii DPM-CF-302.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Ve studii s 18 zdravými mužskými dospělými dobrovolníky činila absolutní biologická dostupnost mannitolu ve formě prášku k inhalaci v porovnání s mannitolem podávaným nitrožilně 0,59 % ± 0,15. Rychlost a rozsah absorpce mannitolu po inhalačním podání byly velmi podobné hodnotám pozorovaným po perorálním podání. T<sub>max</sub> po inhalačním podání činila 1,5 ± 0,5 hodin.

Ve studii 9 pacientů s cystickou fibrózou (6 dospělých, 3 dospívající), kteří užívali inhalačně 400 mg mannitolu v jedné dávce (den 1), a poté dvakrát denně po celkem 7 dní (dny 2–7), se farmakokinetické

parametry u dospělých a dospívajících podobaly, s výjimkou delšího průměrného zdánlivého terminálního poločasu u dospívajících (den 1 = 7,29 hodin, den 7 = 6,52 hodin) v porovnání s dospělými (den 1 = 6,10 hodin, den 7 = 5,42 hodin). Celkově ukázalo porovnání AUC mezi dnem 1 a dnem 7 nezávislost farmakokinetiky na čase, svědčící o linearitě při úrovni dávky podávané v této studii.

#### Biotransformace

Malé procento systémově vstřebaného mannitolu je v játrech metabolizováno na glykogen a oxid uhličitý. Studie na potkanech, myších a lidech prokázaly, že mannitol nemá toxické metabolity. Metabolická dráha inhalovaného mannitolu nebyla ve farmakokinetických studiích zkoumána.

#### Distribuce v organismu

Studie ukládání v plicích prokázaly, že se v plicích ukládá 24,7 % inhalovaného mannitolu, čímž potvrdily jeho distribuci do cílového orgánu. Neklinické toxikologické studie naznačují, že mannitol inhalovaný do plic se vstřebává do krevního řečiště, přičemž maximální dosažená koncentrace v séru se objevuje za 1 hodinu. Neexistují žádné důkazy o tom, že by se mannitol v organismu akumuloval, a proto nebyla distribuce inhalovaného mannitolu ve studiích FK zkoumána.

#### Eliminace z organismu

Kumulativní množství mannitolu vyloučeného do moči za 24hodinové období sběru bylo u inhalovaného (55 %) a perorálního (54 %) mannitolu podobné. Podává-li se mannitol nitrožilně, vylučuje se z velké části nezměněný glomerulární filtrací a během 24 hodin se v moči vyloučí 87 % dávky. Průměrný terminální poločas u dospělých činil přibližně 4 až 5 hodin ze séra a přibližně 3,66 hodin z moči.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bronchitol u dětí a dospívajících ve věku od 6 do 18 let nebyla dosud stanovena.

Omezené údaje, které jsou u dospívajících ve věku 12 až 17 let k dispozici, naznačují, že farmakokinetické parametry inhalovaného mannitolu jsou podobné jako u populace dospělých. Pro děti mladší 12 let nejsou k dispozici žádné údaje.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U samečů potkanů byl po 13 týdnech podávání inhalovaného mannitolu pozorován zvýšený počet lymfocytů kolujících v krvi a plasmocytóza mandibulárních lymfatických uzlin při dávkách větších než 9,3násobek maximální dávky. Zvýšený počet lymfocytů se nacházel v rozmezí historických kontrolních hodnot, nezvyšoval se a byl v zásadě vyřešen ukončením in-life fáze studie a následným skončením léčby. U žádného jiného druhu nebyl tento účinek zaznamenán a nevedl ke klinickým příznakům.

U psů byl pozorován zvýšený výskyt kašle jak během, tak ihned po podání dávky při inhalačním podání nízké a vysoké dávky mannitolu. Při více než 13násobku maximální léčebné dávky se neobjevil žádný nežádoucí účinek související s léčbou.

Při analýze mannitolu standardní sadou testů genotoxicity nebyly odhaleny žádné mutagenní nebo genotoxické účinky.

V testu se separovaným hovězím okem a při aplikaci mannitolu do očí králíka se prokázalo, že mannitol není dráždivý.

Při podávání mannitolu ( $\leq 5\%$ ) v potravě myším a potkanům po dobu 2 let nebyly pozorovány žádné důkazy karcinogenity. Studie karcinogenity při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny.

Studie reprodukční a vývojové toxicity při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny. Nicméně studie provedené s mannitolem podávaným jinými cestami neukázaly žádný účinek na přežití plodu u myší, potkanů a křečků a na vývoj embrya a plodu u potkanů a králíků.

Studie reprodukce u zvířat při inhalačním podání mannitolu nebyly provedeny. Nicméně studie provedené s perorálně podávaným mannitem neukázaly žádné teratogenní účinky u myši či potkanů při dávkách až 1,6 g/kg ani u křečků při 1,2 g/kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Žádné.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Inhalátor a jeho víčko vyhodte po 1 týdnu používání.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Skladujte v originálním blistru, aby byly chráněny před vlhkostí. Tobolky z něho vyjímajte až těsně před použitím.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Hliníkové/polyamidové/PVC/hliníkové blistry. Krabičky obsahující 10 tobolek pro zahajovací dávku nebo 280 tobolek pro léčebné použití.

Krabička se zahajovací dávkou obsahuje 1 blister (s 10 tobočkami) a jeden inhalátor.

Krabička k dvoutýdenní léčbě obsahuje 28 blisterů (každý s 10 tobočkami) a dva inhalátory.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/12/760/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. dubna 2012

Datum posledního prodloužení: 11. ledna 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D . PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

nebo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a a v následných aktualizacích zveřejněných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
  - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením léčivého přípravku na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci dohodne s příslušným vnitrostátním orgánem na obsahu a formě vzdělávacích materiálů.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byl při uvedení přípravku na trh všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se očekává, že budou přípravek Bronchitol předepisovat, poskytnut vzdělávací balíček.

Vzdělávací balíček by měl obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci
- Vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky

Vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky by měl být prospekt obsahující následující klíčové informace:

- Riziko bronchospasmu během léčby
  - Nutnost provést vyhodnocení zahajovací dávky přípravku Bronchitol, aby se identifikovali pacienti, kteří vykazují bronchiální hyperreaktivitu vůči inhalovanému mannitolu, pomocí měření stupně bronchokonstrikce objevující se po posloupných podáních mannitolu.
  - Jak bezpečně provádět vyhodnocení zahajovací dávky přípravku Bronchitol a jak dlouho je třeba pacienta sledovat.
  - Jak interpretovat výsledky vyhodnocení zahajovací dávky přípravku Bronchitol kategoriemi „prošel“, „neprošel“ a „nedokončil“.
  - Skutečnost, že léčebné dávky přípravku Bronchitol by se měly předepisovat jen v případě, kdy pacient úspěšně prošel vyhodnocením zahajovací dávky.
  - Potřeba premedikace bronchodilatanciem 5–15 minut před provedením vyhodnocení zahajovací dávky přípravku Bronchitol a před každým léčebným podáním přípravku Bronchitol.
  - Nutnost ověřit, zda pacient ví, jak správně užívat bronchodilatancium.
  - Nutnost znovu zkontrolovat pacienta po přibližně šesti týdnech, aby se vyšetřily známky a příznaky bronchospasmu.
  - Riziko bronchospasmu během dlouhodobé léčby, a to i tehdy, prošel-li pacient úspěšně vyhodnocením zahajovací dávky přípravku Bronchitol a potřeba hodnocení zopakovat v případě pochybností.
- Riziko hemoptýzy během léčby
  - Skutečnost, že přípravek Bronchitol nebyl studován u pacientů s významnou hemoptýzou (> 60 ml) v předešlých třech měsících.
  - Potřeba sledování pacienta a kdy je nutné léčbu pozastavit.
- Možné riziko následků souvisejících s kašlem během léčby
  - Potřeba naučit pacienta minimalizovat kašel během podávání přípravku a používat správnou inhalační techniku.

• **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Po žadateli se požaduje, aby po dobu 3 let každých 6 měsíců a po dobu 2 let jednou za rok pravidelně předkládal analýzu studie zkoumající cystickou fibrózu. Závěrečná zpráva se očekává v 1. čtvrtletí 2018.	3. čtvrtletí 2018



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA – BALENÍ SE ZAHAJOVACÍ DÁVKOU

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Bronchitol 40 mg, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce  
mannitolum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mannitolum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

10 tvrdých tobolek a 1 inhalátor

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Zahajovací dávka se musí podávat pod lékařským dohledem a musí zahrnovat sledování funkce plic.

Užívejte tak, jak Vám nařídil lékař.

Pokyny k použití inhalátoru naleznete v příbalové informaci.

Tobolky obsahují prášek k orální inhalaci pomocí přiloženého inhalátoru.

Tobolky vyndejte z blistru až těsně před použitím.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k inhalačnímu podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tobolky se nesmí polykat.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.  
Skladujte v originálním blistru z důvodu ochrany před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ ČÍSLA**

EU/1/12/760/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bronchitol 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA – BALENÍ NA 2 TÝDNY LÉČBY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bronchitol 40 mg, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce  
mannitolum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mannitolum 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek k inhalaci v tvrdé tobolce.

Balení na 2 týdny léčby obsahující 280 tvrdých tobolek a 2 inhalátory

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Užívejte tak, jak Vám nařídil lékař.

Pokyny k použití inhalátoru naleznete v příbalové informaci.

Tobolky obsahují prášek k perorální inhalaci pomocí přiloženého inhalátoru.

Tobolky vyndejte z blistru až těsně před použitím.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze pro inhalační podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Tobolky se nesmí polykat.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/12/760/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Bronchitol 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Bronchitol 40 mg prášek k inhalaci v tvrdé tobolce  
mannitolum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pharmaxis

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **Příbalová informace: Informace pro uživatele**

### **Bronchitol 40 mg, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce Mannitolum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Bronchitol a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bronchitol používat
3. Jak se přípravek Bronchitol používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Bronchitol uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Bronchitol a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Bronchitol**

Přípravek Bronchitol obsahuje léčivou látku zvanou mannitol, což je mukolytikum (lék snižující viskozitu hlenu v dýchacích cestách).

##### **K čemu se přípravek Bronchitol používá**

Přípravek Bronchitol se používá u dospělých pacientů ve věku 18 let a více. Během užívání přípravku Bronchitol budete nadále běžně užívat další léky, které berete na cystickou fibrózu.

##### **Jak přípravek Bronchitol působí**

Přípravek Bronchitol se inhaluje (vdechuje) do plic, aby pomohl při cystické fibróze, což je dědičné onemocnění, které ovlivňuje žlázy v plicích, střevech a slinivce břišní, které vylučují tekutiny, jako jsou hlen a trávicí šťávy.

Přípravek Bronchitol pomáhá tím, že zvyšuje množství vody na povrchu dýchacích cest a v hlenech. Díky tomu se plíce snadněji zbaví hlenu. Rovněž pomáhá obecně zlepšit stav plic a dýchání. Následkem toho se u Vás může vyskytnout „produktivní kašel“ (kašel s vykašláváním), který ovšem také pomáhá odstranit hlen z plic.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Bronchitol používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Bronchitol**

- jestliže jste alergický(á) na mannitol,
- jestliže jste citlivý(á) na mannitol. Než začnete přípravek Bronchitol užívat, lékař zkontroluje, zda nemáte dýchací cesty příliš citlivé na mannitol. Pokud jste příliš citlivý(á) na mannitol, zúží se Vám dýchací cesty a může se Vám hůře dýchat.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, nebo si tím nejste jist(a), obraťte se před užíváním tohoto přípravku na svého lékaře nebo lékárníka.

##### **Upozornění a opatření**

- Upozorněte před užíváním tohoto přípravku svého lékaře nebo lékárníka,- máte-li astma,
- jestliže jste někdy vykašlával(a) krev nebo měl(a) krev ve sputu (vykašlaném hlenu),

- jestliže máte závažnou cystickou fibrózu, zejména pokud je funkce Vašich plic, měřená pomocí objemu vzduchu vydechnutého během první vteřiny usilovného výdechu (FEV<sub>1</sub>), obvykle menší než 30 %.

Inhalování léčivých přípravků může způsobovat pocit tísně na hrudi a dušnost (sípání), k čemuž může dojít ihned po užití tohoto léčivého přípravku. Váš lékař Vám pomůže vzít si první dávku přípravku Bronchitol a zkontroluje Vám funkci plic před, během a po užití dávky. Váš lékař Vás může požádat, abyste si před užitím přípravku Bronchitol vzali jiné léčivé přípravky, jako je například bronchodilatancium (lék k rozšíření dýchacích cest).

Inhalování léčivých přípravků může rovněž vyvolat kašel, a to se může stát i v případě přípravku Bronchitol. Pokud kašel neodezní, nebo Vás znepokojuje, obraťte se na svého lékaře.

### **Děti a dospívající**

Přípravek Bronchitol by se neměl podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let. Je tomu tak proto, že u této skupiny lidí není k dispozici dostatek informací.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Bronchitol**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Během užívání přípravku Bronchitol můžete nadále užívat své léky na cystickou fibrózu, patří sem inhalační antibiotika jako tobramycin a sodná sůl kolistimetátu. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka předtím, než začnete přípravek Bronchitol užívat.

### **Těhotenství a kojení**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete mít dítě, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud jste těhotná, neměla byste tento léčivý přípravek užívat.
- Pokud kojíte nebo plánujete kojit, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Není známo, jestli tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že by přípravek Bronchitol ovlivňoval schopnost řídit, používat nástroje a obsluhovat stroje.

## **3. Jak se přípravek Bronchitol používá**

Vždy použijte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Nejste-li si jisti, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před použitím přípravku Bronchitol si vždy vezměte svoje bronchodilatancium.

### **Jaké množství užít**

#### Dospělí ve věku 18 let a více

##### Zahajovací dávka

Dříve, než Vám lékař přípravek Bronchitol předepíše, pomůže Vám užít první dávku přípravku Bronchitol a vyšetří Vám v každém kroku funkci plic, aby se ujistil, že nejste citlivý(á) vůči mannitolu. První dávka se užívá ve 4 krocích:

Krok 1 - 1 tobolka (40 mg)

Krok 2 - 2 tobolky (80 mg)

Krok 3 - 3 tobolky (120 mg)

Krok 4 - 4 tobolky (160 mg)

Na konci podávání zahajovací dávky za sebou budete mít užití 10 tobolek (400 mg), což je množství rovnající se obvyklé dávce.

Léčebná dávka (dvoutýdenní balení)

- Přípravek Bronchitol musíte užívat každý den.
- Obvyklá dávka je 10 tobolek (400 mg) inhalovaných ráno a 10 tobolek inhalovaných večer.
- Večerní dávku si vezměte alespoň 2 až 3 hodiny před spaním.
- Abyste dosáhli optimálních výsledků, inhalujte tobolky postupně jednu po druhé, s co nejmenší prodlevou mezi jednotlivými tobolkami.

### **Jak se tento přípravek užívá**

Používejte přípravek Bronchitol jako součást svého běžného denního režimu léčby. Jestliže Vám Váš lékař nedoporučil jinak, je vhodné následující pořadí:

1. Užijte své bronchodilatancium;
2. Počkejte 5 až 15 minut;
3. Vezměte si přípravek Bronchitol před fyzioterapií, pokud je součástí Vašeho režimu léčby.
4. Dornáza alfa (Pulomozyme), pokud je součástí Vašeho režimu léčby
5. Inhalační antibiotika, pokud jsou součástí Vašeho režimu léčby

### **Jak máte léčivý přípravek užívat**

- Přípravek Bronchitol se vdechuje (inhaluje) jako prášek z tobolky pomocí inhalátoru, který je součástí balení. Je určen pouze pro inhalační užití a nesmí se užívat žádnou jinou cestou. Tobolky se nesmějí polykat.
- Prášek obsažený v tobolkách se smí pouze inhalovat pomocí inhalátoru, který je součástí balení.
- Každý týden použijte nový inhalátor.
- Tobolky vkládejte do inhalátoru po jedné.
- Vdechněte obsah tobolky pomocí inhalátoru jedním nebo dvěma vdechy.

Pokyny pro používání inhalátoru naleznete na konci příbalové informace.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Bronchitol, než jste měl(a)**

Domníváte-li se, že jste užil(a) příliš velké množství přípravku, okamžitě to oznamte svému lékaři nebo lékárníkovi. Můžete:

- mít pocit, že nemůžete dýchat,
- začít sípavě dýchat,
- hodně kašlat.

Lékař Vám může dát kyslík a léky, které Vám pomohou dýchat.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Bronchitol**

- Jestliže jste si zapomněl(a) vzít dávku, vezměte si ji hned, jak si to uvědomíte, a pokračujte s užíváním přípravku jako obvykle. Pokud však již je čas na další dávku, vynechte dávku, na kterou jste zapomněl(a).
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) dávku vynechanou.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Bronchitol**

Pokud přestanete přípravek Bronchitol užívat, Vaše příznaky se mohou zhoršit. Nepřestávejte přípravek Bronchitol užívat, aniž byste se o tom předem poradil(a) se svým lékařem, a to i v případě, že se cítíte lépe. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho máte tento léčivý přípravek užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Jestliže zaznamenáte následující závažné nežádoucí účinky, přestaňte přípravek Bronchitol užívat a okamžitě vyhledejte lékaře:**

- Obtížné dýchání, které může být způsobené zúžením dýchacích cest, zhoršení příznaků astmatu nebo sípavé dýchání. Dochází k tomu často, může to postihnout až 1 z 10 lidí.
- Vykašlávání krve nebo krev ve sputu (vykašlaných hlenech). K tomu dochází často.

**Jestliže zaznamenáte následující nežádoucí účinky, ihned o tom informujte svého lékaře:**

- Silný kašel. K tomu dochází často.
- Zhoršení příznaků. K tomu dochází často.

**Mezi další nežádoucí účinky patří:**

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- Kašel
- Tlak na hrudi
- Bolest hlavy
- Bolest v zadní části ústní dutiny a v hrdle a nepříjemný pocit při polykání
- Zvracení, zvracení po kašli

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Pálení nebo bolest jazyka
- Diabetes související s CF
- Bolest hrudníku a břicha
- Změny v hlase
- Studený pot
- Překrvení tkáně
- Dehydratace
- Snížená chuť k jídlu
- Průjem
- Bolest ucha
- Pocit únavy
- Pocit závratě
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Malátnost
- Chřipka a horečka
- Větry
- Pálení žáhy
- Bolest v kýle
- Hyperventilace (zrychlené a prohloubené dýchání)
- Svědění, vyrážka, akné
- Ztuhlost a bolesti kloubů
- Chorobné myšlenky
- Vředy v ústech
- Infekce dýchacích cest
- Vodnatá rýma
- Infekce ve sputu (vykašlaném hlenu)
- Podráždění v krku
- Poruchy spánku
- Kvasinková infekce v ústech (moučnivka)
- Nechtěný únik moči

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Bronchitol uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Jakmile se tobolka vyjme, měla by se okamžitě použít.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Bronchitol obsahuje:

Léčivou látkou je mannitolum. Jedna tobolka obsahuje 40 miligramů mannitolu. Průměrná inhalovaná dávka na tobolku je 32,2 miligramů mannitolu.

### Jak přípravek Bronchitol vypadá a co obsahuje toto balení:

Přípravek Bronchitol je prášek k inhalaci, kterým jsou naplněny tvrdé tobolky. Přípravek Bronchitol 40 mg, prášek k inhalaci v tvrdé tobolce, obsahuje bílý či téměř bílý prášek, kterým jsou naplněny čiré, bezbarvé, tvrdé tobolky s nápisem „PXS 40 mg“. Prášek se vdechuje do plic pomocí inhalátoru, který je součástí balení.

Jedno balení přípravku Bronchitol se zahajovací dávkou obsahuje 1 blistr s 10 tobolkami a 1 inhalátor. Balení se zahajovací dávkou se používá při úvodním vyhodnocení dávky, které provádí Váš lékař.

Jedno dvoutýdenní balení přípravku Bronchitol obsahuje 28 blistrů, každý s 10 tobolkami (280 tobolek celkem) a 2 inhalátory. Dvoutýdenní balení se používá při léčbě.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

**Lietuva**  
UAB "PharmaSwiss  
Tel: + 370 5 279 07 62

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

PharmaSwiss Eesti OÜ  
Tel: + 372 6827400

**Ελλάδα**

Pharmaswiss Hellas SA  
Τηλ: + 30 210 8108460

**España**

Medicare Pharma S.L.C  
Tel: +34 91 848 9534

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o  
Tel: + 385(1)6311-833

**Ireland**

Cheisi Limited  
Tel: + 44 (0)161 488 5555

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pharmaswiss Hellas SA  
Τηλ: + 30 210 8108460

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o  
Tel: + 386 (0) 1 2364 700

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**  
UAB PharmaSwiss  
Tel: + 371 67502185

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR.**

### **Další zdroje informací**

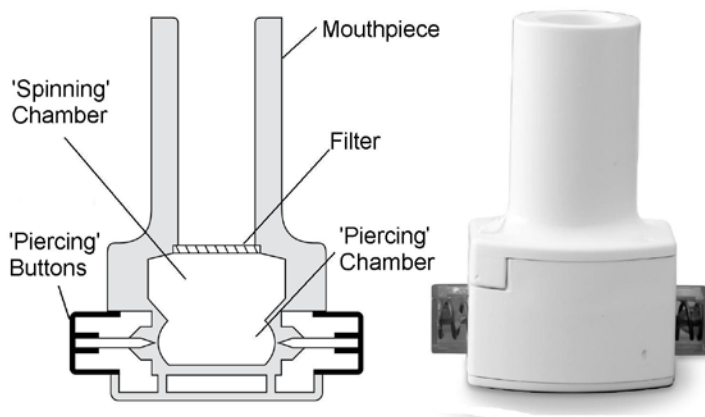
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

---

### **Jak se používá inhalátor**

Níže je uveden náčrt, který ukazuje, jak inhalátor vypadá. Kapsle bronchitolu mohou být užity pouze s inhalátorem, který je součástí balení.

piercing button	tlačítko propíchnutí
mouth piece	náústek
piercing chamber	děrovací komora
spinning chamber	otočná komora
filter	filtr



### Inhalátor

V následujících krocích je vysvětleno, jak se inhalátor používá. Další pokyny k péči o inhalátor naleznete na konci těchto instrukcí.

#### **1. Sundejte víčko**

- Držte inhalátor oběma rukama ve svislé poloze a sundejte víčko.



#### **2. Otevřete inhalátor**



- Jednou rukou pevně držte spodní část inhalátoru.
- Měl(a) byste držet inhalátor podélně zesponu, abyste náhodou nestlačil(a) tlačítka propíchnutí.
- Poté jej otevřete pootočením náustku ve směru šipky na inhalátoru.

### 3. Vložte tobolku

- Nejprve se ujistěte, že máte suché ruce.
- Poté vyndejte tobolku z blistru (tobolku vydávejte těsně před použitím).
- Vložte tobolku do místa ve tvaru tobolky na dně inhalátoru.



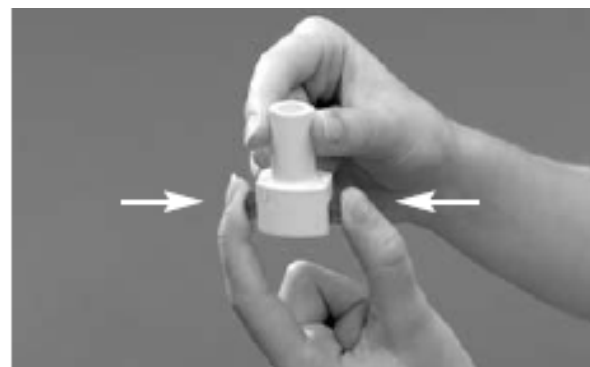
### 4. Zavřete inhalátor

- Držte inhalátor ve svislé poloze.
- Poté otočte náustek do uzavřené pozice – při uzavření uslyšíte cvaknutí.



### 5. Udělejte v tobolce otvor

- Tím se umožní, aby se prášek z tobolky uvolnil, když vdechnete. V této příbalové instrukci nazýváme tento krok „propíchnutí“.
- Držte inhalátor ve svislé poloze a zcela zmáčkněte obě tlačítka propíchnutí po stranách inhalátoru současně a poté je uvolněte. Proveďte to pouze jednou. Pokud byste tobolku propíchnul(a) více než jednou, mohla by se tobolka rozpúlit anebo rozpadnout.



### 6. Připravte se na inhalaci

- Překlopte inhalátor tak, aby náustek směřoval mírně dolů.
- To umožní, aby tobolka propadla vpřed do otočné komory.
- Držte inhalátor skloněný a úplně vydechněte (stranou od inhalátoru).



### 7. Inhalujte

- Zakloňte hlavu mírně dozadu.
- Držte inhalátor skloněný dolů, vložte jej do úst a těsně sevřete rty okolo náustku.
- Plynule se zhluboka nadechněte, aby se Vám naplnily plíce - poté dech na 5 vteřin zadržte. Při nadechování byste měli slyšet „hrkavý“

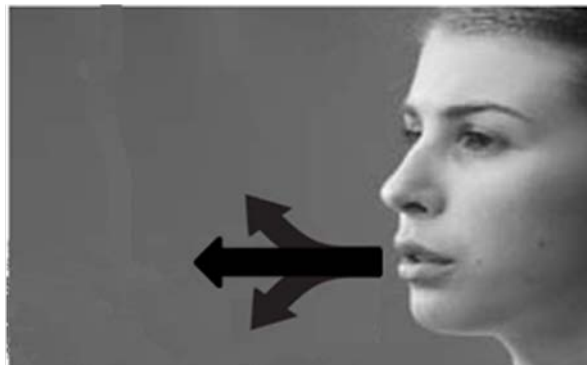




- zvuk, jak se tobolka otáčí v inhalátoru. Pokud zvuk neslyšíte, je možné, že se tobolka zasekla. V takovém případě podržte inhalátor náustkem dolů a silně klepněte do dna. Nesnažte se tobolku uvolnit tím, že znovu zmáčknete tlačítka propichování. Zopakujte inhalaci, abyste užili svou dávku.

#### 8. Vydechněte

- Vydejte inhalátor z úst.
- Vydechněte, a poté opět normálně dýchejte.



#### 9. Zkontrolujte tobolku

- Podívejte se, zda je tobolka prázdná - tobolka se musí v inhalátoru otáčet, aby se vyprázdnila. Jestliže se tobolka nevyprázdnila, budete muset zopakovat kroky 6 až 8.



#### 10. Vydejte použitou tobolku

- Obrátte inhalátor dnem vzhůru, klepněte na dno a vyhoďte prázdnou tobolku.

#### 11. Zopakujte krok 3 až 10 s každou tobolkou

- Proveďte tyto kroky u každé z deseti tobolek.
- Abyste dosáhli s přípravkem Bronchitol optimálních výsledků, inhalujte tobolky jednu za druhou, bez přestávky.

#### Dodatečné informace o péči o inhalátor

- Udržujte inhalátor suchý a před použitím se vždy ujistěte, že máte suché ruce.
- Nikdy do inhalátoru nedýchejte, ani nekašlete.
- Nikdy inhalátor nerozebírejte.
- Nikdy nedávejte tobolku přímo do náustku inhalátoru.
- Nikdy nenechávejte použitou tobolku v komoře inhalátoru.
- Každý týden použijte nový inhalátor.
- Pokud se Vám inhalátor rozbije, použijte svůj druhý inhalátor a oznamte to svému lékaři.

**Čištění inhalátoru** – Inhalátor Vám bude obvykle dávat správnou dávku léčivého přípravku po 7 dní, aniž by bylo nutné jej čistit. Pokud však inhalátor potřebuje vyčistit, je nutné se řídit následujícími kroky:

1. Ujistěte se, že je inhalátor prázdný.
2. Umyjte inhalátor s otevřeným náustkem teplou vodou.
3. Třeptej s ním tak dlouho, až v něm nezbudou žádné velké kapky vody.
4. Nechte jej na vzduchu vyschnout – položte jej na bok a nechte náustek otevřený.
5. Musíte jej nechat úplně vyschnout, což může trvat až 24 hodin. Zatímco inhalátor schne, použijte svůj druhý inhalátor.

