

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bronchitol 40 mg, proszek do inhalacji w kapsułce twardej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg mannitolu.

Dawka uwalniana z jednej kapsułki wynosi średnio 32,2 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

Bezbarwne, przezroczyste kapsułki twarde z nadrukiem „PXS 40 mg” zawierające proszek barwy białej lub białawej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Bronchitol jest wskazany do stosowania w leczeniu mukowiscydozy u osób dorosłych w wieku od 18 lat jako terapia uzupełniająca do optymalnej podstawowej metody leczenia.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Ustalenie dawki początkowej*

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bronchitol u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić ocenę nadreaktywności oskrzeli na wziewny mannitol podczas podawania dawki początkowej (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Początkową dawkę produktu leczniczego Bronchitol należy podać pacjentowi pod nadzorem i kontrolą doświadczonego lekarza lub innego pracownika służby zdrowia dysponującego aparaturą do wykonywania spirometrii, monitorowania wysycenia tlenem (SpO<sub>2</sub>) i leczenia ostrego skurczu oskrzeli (patrz punkty 4.4 i 4.8) oraz odpowiednio wyszkolonego do tego celu, także w zakresie właściwego korzystania z aparatury do resuscytacji.

5–15 minut przed podaniem dawki początkowej, ale po wyjściowej ocenie FEV<sub>1</sub> i SpO<sub>2</sub> (wysycenie krwi tlenem), należy przygotować pacjenta podając lek rozszerzający oskrzela. Wszelkie pomiary FEV<sub>1</sub> i monitorowanie SpO<sub>2</sub> należy wykonywać po upływie 60 sekund od podania dawki w inhalacji.

Istotne jest przeszkolenie pacjenta w zakresie właściwej techniki korzystania z inhalatora podczas ustalania dawki początkowej.

Dobór dawki początkowej należy przeprowadzić etapami:

Etap 1.: wyjściowa ocena FEV<sub>1</sub> i SpO<sub>2</sub> przed podaniem dawki początkowej

- Etap 2.: podanie pacjentowi dawki 40 mg (1 kapsułka po 40 mg) w postaci inhalacji i monitorowanie SpO<sub>2</sub>
- Etap 3.: podanie pacjentowi dawki 80 mg (2 kapsułki po 40 mg) w postaci inhalacji i monitorowanie SpO<sub>2</sub>
- Etap 4.: podanie pacjentowi dawki 120 mg (3 kapsułki po 40 mg) w postaci inhalacji, pomiar FEV<sub>1</sub> i monitorowanie SpO<sub>2</sub>
- Etap 5.: podanie pacjentowi dawki 160 mg (4 kapsułki po 40 mg) w postaci inhalacji, pomiar FEV<sub>1</sub> i monitorowanie SpO<sub>2</sub>
- Etap 6.: pomiar FEV<sub>1</sub> po upływie 15 minut od podania dawki początkowej.

U pacjentów z astmą po zakończeniu procedury ustalania dawki początkowej z wynikiem pozytywnym może wystąpić odwracalny, przemijający skurcz oskrzeli. Dlatego też należy monitorować wszystkich pacjentów do czasu powrotu wartości FEV<sub>1</sub> do wartości początkowej.

#### *Schemat stosowania leku w dawce terapeutycznej*

Podawania leku w dawce terapeutycznej nie powinno się zalecać przed ustaleniem dawki początkowej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bronchitol pacjenci powinni pomyślnie przejść i zakończyć ocenę dawki początkowej.

Należy podać lek rozszerzający oskrzela 5-15 minut przed każdą dawką Bronchitol.

Zalecana dawka produktu Bronchitol wynosi 400 mg dwa razy na dobę. Wymaga to podania dwa razy na dobę w inhalacji zawartości dziesięciu kapsułek przy użyciu inhalatora.

Dawki powinny być zażywane rano i wieczorem, przy czym dawka wieczorna – 2-3 godziny przed pójściem spać.

U pacjentów stosujących kilka metod terapii oddechowej zaleca się następującą kolejność:

1. Podanie leku rozszerzającego oskrzela;
2. Podanie produktu Bronchitol;
3. Fizjoterapia/ćwiczenia oddechowe;
4. Podanie dornazy alfa (w stosownych przypadkach);
5. Podanie antybiotyków wziewnych (w stosownych przypadkach).

#### Szczególne populacje

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)*

Brak wystarczających danych w tej populacji potwierdzających konieczność lub brak konieczności dostosowania dawki.

##### *Zaburzenia czynności nerek lub wątroby*

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących stosowania produktu Bronchitol u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby. Dostępne dane z badań DPM-CF-301 i 302 wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku w tej populacji pacjentów.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Bronchitol u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Bronchitol u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Bronchitol jest przeznaczony do podawania drogą wziewną przy użyciu inhalatora znajdującego się w opakowaniu. Produktu nie wolno podawać żadną inną drogą ani przy użyciu jakiegokolwiek innego inhalatora. Kapsułek nie wolno połykać.

Każdą kapsułkę należy umieszczać w inhalatorze oddzielnie. Zawartość kapsułek podaje się wziewnie przy użyciu inhalatora podczas jednego lub dwóch wdechów. Po inhalacji pustą kapsułkę należy usunąć przed umieszczeniem w inhalatorze następnej kapsułki, przy czym należy to wykonać w możliwie najkrótszym czasie.

Po upływie tygodnia inhalator należy wymienić. Jeśli inhalator wymaga czyszczenia, należy upewnić się, czy jest pusty, a następnie umyć go ciepłą wodą i przed ponownym użyciem pozostawić do całkowitego wyschnięcia na powietrzu.

Szczegółową instrukcję użycia inhalatora można znaleźć w ulotce dla pacjenta. Pacjentom należy zalecić uważne przeczytanie ulotki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną.

Nadreaktywność oskrzeli na wziewny mannitol (patrz punkt 4.4).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nadreaktywność na mannitol

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Bronchitol w dawce terapeutycznej podczas ustalania dawki początkowej pacjentów należy monitorować, czy nie występuje u nich nadreaktywność oskrzeli na wdychany mannitol. Nie należy przepisywać produktu Bronchitol, jeśli pacjent nie może wykonać spirometrii lub zakończyć procedury oceny dawki początkowej. Nie należy przepisywać produktu Bronchitol pacjentom z nadreaktywnością oskrzeli (patrz punkt 4.3). Należy zastosować zwykle środki ostrożności w związku z monitorowaniem nadreaktywności oskrzeli u pacjentów (patrz punkt 4.2).

U pacjenta stwierdza się nadreaktywność na wdychany mannitol i nie należy mu przepisywać produktu w dawce terapeutycznej, jeśli podczas oceny dawki początkowej u pacjenta wystąpi którekolwiek z wymienionych zdarzeń:

- zmniejszenie o  $\geq 10\%$  początkowej wartości  $SpO_2$  w dowolnym momencie podczas oceny;
- zmniejszenie wartości  $FEV_1$  o  $\geq 20\%$  w stosunku do wartości początkowej po podaniu dawki wynoszącej łącznie 240 mg;
- zmniejszenie wartości  $FEV_1$  o  $20\text{--}50\%$  (w stosunku do wartości początkowej) pod koniec oceny, bez wyrównania do wartości  $< 20\%$  w ciągu 15 minut;
- zmniejszenie wartości  $FEV_1$  o  $\geq 50\%$  (w stosunku do wartości początkowej) pod koniec oceny.

W przypadku podejrzenia nadreaktywności wywołanej leczeniem należy przerwać stosowanie produktu Bronchitol.

Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani do momentu, aż ich  $FEV_1$  powróci do wartości początkowej.

#### Skurcz oskrzeli

Podczas inhalacji produktu leczniczego może wystąpić skurcz oskrzeli. Takie przypadki zgłaszano w badaniach klinicznych po podaniu produktu Bronchitol nawet u pacjentów, u których nie stwierdzono nadreaktywności oskrzeli na mannitol wziewny w dawce początkowej (patrz punkt 4.8). Skurcz oskrzeli należy opanować, podając leki rozszerzające oskrzela lub w inny odpowiedni sposób w danej sytuacji medycznej.

W przypadku stwierdzenia oznak świadczących o skurczu oskrzeli wywołanym leczeniem lekarz powinien starannie ocenić, czy korzyści wynikające z dalszego stosowania produktu leczniczego Bronchitol przewyższają ryzyko dla pacjenta.

Po około sześciu tygodniach leczenia produktem Bronchitol u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić formalną ocenę pod kątem występowania podmiotowych i przedmiotowych objawów sugerujących skurcz oskrzeli indukowany substancją aktywną. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy powtórzyć ustalanie dawki początkowej opisaną w punkcie 4.2.

#### Astma

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Bronchitol u pacjentów z astmą. Pacjentów z astmą należy uważnie obserwować pod kątem nasilenia podmiotowych i przedmiotowych objawów astmy po podaniu produktu leczniczego Bronchitol w dawce początkowej.

Należy zalecić pacjentom, aby podczas stosowania leku w dawce terapeutycznej zgłaszali przypadki nasilenia podmiotowych i przedmiotowych objawów astmy lekarzowi prowadzącemu. W przypadku stwierdzenia oznak świadczących o skurczu oskrzeli wywołanym leczeniem lekarz powinien starannie ocenić, czy korzyści wynikające z dalszego stosowania produktu leczniczego Bronchitol przewyższają ryzyko dla pacjenta. Skurcz oskrzeli należy opanować, podając leki rozszerzające oskrzela lub w inny odpowiedni sposób w danej sytuacji medycznej.

#### Krwioplucie

W badaniach klinicznych często zgłaszano przypadki krwioplucia po zastosowaniu produktu leczniczego Bronchitol. Nie badano działania produktu Bronchitol u pacjentów, u których w okresie ostatnich trzech miesięcy stwierdzono istotne epizody krwioplucia (>60 ml). Dlatego tych pacjentów należy uważnie obserwować i wstrzymać podawanie produktu Bronchitol w przypadku wystąpienia masywnego krwioplucia. Za masywne/nasilone krwioplucie uważa się:

- ostre krwawienie  $\geq 240$  ml w okresie 24 godzin
- nawracające krwawienia  $\geq 100$  ml na dobę w okresie kilku dni

Decyzję o wznowieniu lub przerwaniu podawania produktu Bronchitol po mniej nasilonych epizodach krwioplucia należy podjąć na podstawie oceny klinicznej.

#### Kaszel

Kaszel zgłaszano często po zastosowaniu produktu leczniczego Bronchitol w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy przeszkolić w zakresie właściwej techniki korzystania z inhalatora podczas leczenia i zalecić im zgłaszanie lekarzowi prowadzącemu uporczywego kaszlu występującego w trakcie stosowania produktu Bronchitol.

#### Zaburzenia czynności płuc

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów, u których wskaźnik FEV<sub>1</sub> był mniejszy niż 30% wartości należnej (patrz punkt 5.1). U tych pacjentów nie zaleca się stosowania produktu Bronchitol.

#### Rozstrzenie oskrzeli niezwiązane z mukowiscydozą

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli niezwiązanym z mukowiscydozą. Dlatego nie zaleca się u nich leczenia produktem Bronchitol.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji.

Jednak Bronchitol był stosowany w badaniach klinicznych w skojarzeniu z podstawowymi lekami podawanymi w leczeniu mukowiscydozy, takimi jak leki mukolityczne, antybiotyki (w tym tobramycyna i kolistymetat sodu), leki rozszerzające oskrzela, enzymy trzustkowe, witaminy, kortykosteroidy wziewne i stosowane ogólnie oraz leki przeciwbólowe.

Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania hipertonicznego roztworu soli z produktem Bronchitol, ponieważ zostało ono wykluczone z badań fazy 3.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania mannitolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ nie są znane skutki potencjalnej reakcji nadreaktywności u matki i (lub) płodu, należy zachować ostrożność zalecając produkt leczniczy Bronchitol kobietom w okresie ciąży. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Bronchitol w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy mannitol przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania mannitolu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Bronchitol, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem Bronchitol dla matki.

##### Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu mannitolu na płodność. Nie przeprowadzono badań dotyczących reprodukcji u zwierząt z zastosowaniem mannitolu wziewnego. Jednak wyniki badań z użyciem mannitolu podawanego doustnie wskazują na brak wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Bronchitol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu Bronchitol oceniano w badaniach klinicznych, w których wzięło udział ponad 1200 pacjentów (patrz Tabela 1).

##### Ustalenie dawki początkowej

Działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol najczęściej obserwowanym podczas ustalania dawki początkowej jest kaszel (2,9% pacjentów) (patrz punkt 4.4).

Najistotniejszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol obserwowanym podczas ustalania dawki początkowej jest skurcz oskrzeli (patrz punkt 4.4).

##### Schemat stosowania leku w dawce terapeutycznej

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol jest kaszel (patrz punkt 4.4). Kaszel zaobserwowano u 8,3% pacjentów w porównaniu z 4,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Często występował także kaszel, który był powodem zaprzestania leczenia. Stwierdzono go u 4,0% pacjentów z grupy leczonej produktem Bronchitol.

Najistotniejszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol jest krwiotłucie. Działania niepożądane w postaci krwiotłucia stwierdzono u 7,3%, 3,3% oraz 3,4% pacjentów leczonych produktem Bronchitol odpowiednio w badaniach 301, 302 i 303 w porównaniu z 3,4%, 0% oraz 5,6% pacjentów z grup kontrolnych. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło krwiotłucie, w tym krwiotłucie zgłaszane w okresie zaostrzeń, wyniósł 7,0% w grupie leczonej mannitolem i 7,7% w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu Bronchitol oparty jest na danych dotyczących bezpieczeństwa z badań klinicznych fazy III (w tym danych z oceny dawki początkowej).

Częstość występowania określono następująco:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );

rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $\geq 1/100\ 000$  do  $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Nosicielstwo szczepów patogennych bakterii, zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc, infekcja płuc, kandydoza jamy ustnej, zapalenie gardła, zakażenie gronkowcem, zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu, cukrzyca związana z mukowiscydozą, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Początkowa bezsenność, myśli o śmierci
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ból ucha
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, krwioplucie, ból jamy ustnej i gardła, świszczący oddech
	Niezbyt często	Kaszel produktywny, podrażnienie gardła, astma, skurcz oskrzeli, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej, katar, duszność, dysfonia, hiperwentylacja, obturacyjna choroba dróg oddechowych, przekrwienie dróg oddechowych, zmiana barwy plwociny, niedotlenienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty spowodowane kaszlem, wymioty
	Niezbyt często	Nudności, biegunka, odbijanie się treścią żołądkową, wzdęcia, choroba refluksowa przełyku, ból języka, odruch wymiotny, zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, aftowe zapalenie jamy ustnej <sup>1</sup> , ból podczas przełykania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Trądzik, zimne poty, świąd, wysypka, swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej, ból stawów, ból pleców, sztywność stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Pogorszenie stanu, dyskomfort w klatce piersiowej

	Niezbyt często	Gorączka, zmęczenie, objawy grypopodobne, bolesna przepuklina, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, dodatni wynik testu na obecność bakterii lub grzybów w płwocinie

Działania niepożądane, które wystąpiły jedynie podczas oceny dawki początkowej (MTT), to odwodnienie, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej, niedotlenienie narządów i tkanek, biegunka, ból w nadbrzuszu, aftowe zapalenie jamy ustnej, ból podczas przełykania, bóle w klatce piersiowej i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Dwudziestu siedmiu (7,1%) spośród 378 pacjentów, którzy wzięli udział w teście tolerancji mannitolu (MTT) w badaniu 301, 18 (5,3%) spośród 341 pacjentów w badaniu 302 oraz 25 (5,1%) spośród 486 pacjentów w badaniu 303 miało dodatnie wyniki testu MTT. W badaniu 301 do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas MTT należały: kaszel u 20 osób (5,3%), świszczący oddech/skurcz oskrzeli u 7 osób (1,9%) oraz uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej u 6 osób (1,6%). W badaniu 302 najczęściej występującym objawem niepożądanym zgłaszanym podczas MTT był kaszel u 7 pacjentów (2,1%), a w badaniu 303 najczęściej występującym działaniem niepożądanym związaną z MTT był również kaszel u 8 pacjentów (1,6%).

#### Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)

Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci są zbliżone do tych obserwowanych u dorosłych.

#### *Dawka początkowa (pacjenci w wieku od 6 do 17 lat)*

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym u dzieci i młodzieży podczas ustalania dawki początkowej, a związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol, jest kaszel (4,8% pacjentów).

Najistotniejszym działaniem niepożądanym obserwowanym u dzieci i młodzieży podczas ustalania dawki początkowej, a związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol, jest skurcz oskrzeli.

#### *Schemat stosowania leku w dawce terapeutycznej (pacjenci w wieku od 6 do 17 lat)*

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol jest kaszel. Kaszel zaobserwowano u 7,8% pacjentów w porównaniu z 3,8% pacjentów z grupy kontrolnej. Najistotniejszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem produktu Bronchitol jest krwiotłucie.

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych produktu Bronchitol w badaniach fazy 3 [ocena dawki początkowej i (lub) faza terapii] – populacja dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Początkowa bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ból ucha
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, pogorszenie stanu, krwiotłucie, ból jamy ustnej i gardła, dyskomfort w klatce piersiowej, świszczący oddech, astma, kaszel produktywny



	Niezbyt często	Zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc, dysfonia, hiperwentylacja, zmiana barwy płwociny, podrażnienie gardła, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, skurcz oskrzeli, duszność, ból w klatce piersiowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty, wymioty spowodowane kaszlem
	Niezbyt często	Nudności, ból podczas przełykania, odruch wymiotny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Świąd, swędząca wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Bóle mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Nietrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Wykryte bakterie w płwocinie

Działania niepożądane, które wystąpiły jedynie podczas oceny dawki początkowej (MTT), to skurcz oskrzeli, bóle w klatce piersiowej, odynofagia i odruchy wymiotne.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V\*.

## 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania leku w inhalacji u osób podatnych może wystąpić skurcz oskrzeli. Jeśli wystąpi zbyt intensywny kaszel i skurcz oskrzeli, należy podać lek z grupy beta<sub>2</sub>-mimetyków oraz, w razie konieczności, tlen.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu kaszlu i przeziębienia, mukolityki.  
Kod ATC: R05CB16

#### Mechanizm działania

Bronchitol to stosowany w inhalacji produkt leczniczy o działaniu hiperosmotycznym. Chociaż jego dokładny mechanizm działania nie jest znany, mannitol wziewny może zmieniać właściwości wiskoelastyczne śluzu, zwiększać uwodnienie okołorzęskowej warstwy wydzieliny oskrzelowej oraz przyczynić się do zwiększenia klirensu śluzowo-rzęskowego zalegającej wydzieliny. Kaszel produktywny może ułatwić usuwanie wydzieliny z dróg oddechowych.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

W populacji ITT z badania DPM-CF-202 prowadzonego metodą otwartej próby dotyczącego ustalenia odpowiedzi na dawkę, średnia (SD) procentowa zmiana wartości FEV<sub>1</sub> w przypadku stosowania dawki wynoszącej 400 mg wyniosła 8,75 (SD: 12,4), a w przypadku dawki w wysokości 40 mg wyniosła -1,569 (SD: 9,0) (p < 0,0001).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono trzy trwające 26 tygodni badania interwencyjne fazy III z randomizacją, podwójnie ślepią próbą, grupą kontrolną i równoległymi kierunkami leczenia (DPM-CF-301, DPM-CF-302 i DPM-CF-303), w których 324 (DPM-CF-301) i 318 (DPM-CF-302) pacjentów w wieku 6 lat i starszych randomizowano w stosunku 3:2 do grupy leczonej mannitolem wziewnym podawanym w dawce wynoszącej 400 mg dwa razy na dobę lub do grupy kontrolnej (mannitol wziewny w dawce 50 mg dwa razy na dobę). W trzecim badaniu (DPM-CF-303) 423 dorosłych pacjentów zostało poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej wziewnie mannitol w dawce 400 mg dwa razy na dobę lub do grupy kontrolnej. Dwudziestu siedmiu (7,1%) spośród 378 pacjentów, którzy wzięli udział w teście tolerancji mannitolu (MTT) w badaniu 301, 18 (5,3%) spośród 341 pacjentów w badaniu 302 oraz 25 z 486 pacjentów (5,1%) w badaniu 303 miało dodatni wynik MTT zdefiniowany jako: 1) zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> o >20% w stosunku do wartości początkowej w punkcie pośrednim (etap 4.) lub 2) zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej o > 20% pod koniec testu z brakiem wyrównania do wartości < 20% w ciągu 15 minut, albo 3) zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> o > 50% w stosunku do wartości początkowej pod koniec testu (etap 6.) lub 4) zmniejszenie SpO<sub>2</sub> do < 89% podczas procedury. Dodatkowo 2,8% (n=34) pacjentów z tych trzech badań nie ukończyło testu MTT i nie wzięło udziału w randomizacji.

W badaniu DPM-CF-301 (populacja wyznaczona do oceny bezpieczeństwa, N= 295) średnia (SD) początkowa wartość FEV<sub>1</sub> wyrażona jako procent wartości należnej wyniosła 62,4 (SD:16,45) i 61,4 (SD:16,13) odpowiednio w grupie leczonej mannitolem i w grupie kontrolnej. W badaniu DPM-CF-302 (N=305) wartości te wyniosły odpowiednio 65,24 (SD:13,90) i 64,35 (SD:15,29). W badaniu DPM-CF-303 (N=423) początkowa wartość FEV<sub>1</sub> wyrażona jako procent wartości należnej wyniosła 63,17 (SD: 15,15) oraz 62,98 (SD: 13,65). Dorosłe osoby stanowiły 64,4% populacji pacjentów w badaniu DPM-CF-301 i 49,5% w badaniu DPM-CF-302. W badaniu DPM-CF-303 brali udział wyłącznie dorośli pacjenci. Dornazę alfa przyjmowało 55% pacjentów uczestniczących w badaniu DPM-CF-301, 75% pacjentów uczestniczących w badaniu DPM-CF-302 oraz 67,6% w badaniu DPM-CF-303. Antybiotyki wziewne przyjmowało 55% pacjentów w badaniu DPM-CF-301, 56% w badaniu DPM-CF-302 i 52% w badaniu DPM-CF-303. W tych badaniach zabronione było jednoczesne stosowanie hipertonicznego roztworu soli.

Pierwszorzędowy, zdefiniowany wstępnie punkt końcowy, czyli zmiana wartości FEV<sub>1</sub> (ml) w stosunku do wartości początkowej w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT) (n=269, 297 i 423 odpowiednio w badaniach DPM-CF-301, DPM-CF-302 i DPM-CF-303) w porównaniu z grupą kontrolną w okresie 26 tygodni, przedstawiono w Tabeli 3 wraz z wartością FEV<sub>1</sub> wyrażoną jako bezwzględna i względna zmiana % wartości należnej.

Tabela 3 – Zmiana wartości FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości początkowej w okresie 26 tygodni w populacji mITT i w populacji osób dorosłych

	Estymator wielkości efektu					
	DPM-CF-301		DPM-CF-302		DPM-CF-303	
	FEV <sub>1</sub> (95% CI)	Wartość p	FEV <sub>1</sub> (95% CI)	Wartość p	FEV <sub>1</sub> (95% CI)	Wartość p
	Populacja ogólna					
	N=269		N=297		N=423	
<b>Bezwzględna zmiana ml</b>	<b>94,5</b> (46,2; 142,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>54,1</b> (-1,97; 110,3)	<b>0,059</b>	<b>54</b> (8, 100)	<b>0,020</b>
<b>Bezwzględna zmiana % wartości należnej</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> (0,07, 2,4)	<b>0,037</b>

<b>Względna zmiana % wartości należnej</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> (0,3, 4,2)	<b>0,024</b>
<b>Populacja osób dorosłych</b>						
	<b>N=171</b>		<b>N=144</b>		<b>N=423</b>	
<b>Bezwzględna zmiana ml</b>	<b>108,5</b> (47,6; 169,4)	<b>&lt;0,001</b>	<b>85,9</b> (4,6; 167,3)	<b>0,038</b>	<b>54</b> (8, 100)	<b>0,020</b>
<b>Bezwzględna zmiana % wartości należnej</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>Względna zmiana % wartości należnej</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>

Uwaga: W tych 3 badaniach były pewne różnice w metodach analizy. W badaniu DPM-CF-303 przeprowadzono imputację brakujących danych z wykorzystaniem obserwacji typu BOCF w punkcie początkowym (ang. baseline observation carried forward), podczas gdy w badaniach DPM-CF-301 i DPM-CF-302 imputacji nie przeprowadzono.

Wpływ stosowania produktu Bronchitol na FEV<sub>1</sub> (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) był mniej widoczny w podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie rhDNase (dornazę alfa). U uczestników badania 301 przyjmujących dornazę alfa względna zmiana % wartości należnej FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości początkowej w okresie 26 tygodni leczenia wyniosła 2,83 (95% CI -0,62; 6,27). U osób nieprzyjmujących dornazy alfa względna zmiana wyniosła 4,30 (95% CI 0,53; 8,07). W badaniu 302 względna zmiana (95% CI) wyniosła 3,21 (-0,61; 7,03) u osób przyjmujących dornazę alfa i 4,73 (-1,93; 11,40) u pacjentów nieprzyjmujących dornazy alfa. W badaniu 303 względna zmiana (95% CI) u osób przyjmujących dornazę alfa i u osób nieprzyjmujących dornazy alfa wynosiła odpowiednio 1,30 (-0,91, 3,51) oraz 4,45 (0,52, 8,38).

Badanie 303 nie wykazało większego wpływu produktu Bronchitol na FEV<sub>1</sub> u kobiet, u których przebieg mukowiscydozy może być cięższy niż u mężczyzn z przyczyn, które nie zostały w pełni wyjaśnione. U kobiet, skorygowana średnia zmiana FEV<sub>1</sub> wynosiła 27 ml w grupie stosującej Bronchitol i 44 ml w grupie kontrolnej, co sugeruje potencjalnie mniejsze korzyści dla czynności płuc wynikające ze stosowania produktu Bronchitol w porównaniu z grupą kontrolną, chociaż różnica nie była statystycznie istotna (p = 0,480).

W badaniu 301 liczba osób, u których stwierdzono co najmniej jedno zdefiniowane zgodnie z protokołem, zaostrzenie choroby oskrzelowo-płucnej (ang. protocol defined pulmonary exacerbation, PDPE), określone jako występowanie przynajmniej 4 objawów podmiotowych i przedmiotowych z zastosowaniem antybiotyków we wstrzyknięciach dożylnych, wyniosła 18,1% w grupie leczonej mannitolem i 28% w grupie kontrolnej (populacja ITT). W badaniu 302 zdarzenie PDPE odnotowano u 15,2% osób z grupy leczonej mannitolem i u 19% pacjentów z grupy kontrolnej. W badaniu 303, u 13,4% pacjentów z grupy leczonej mannitolem oraz 13,6% z grupy kontrolnej wystąpiło PDPE.

Szacunkowy wpływ leczenia (średnia zmiana oraz 95% CI po 26 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, populacja mITT) na wartość FVC wyniósł 108,78 ml (95% CI: 49,21; 168,35) w badaniu 301, 71,4 ml (95% CI: 10,57; 132,13) w badaniu 302 i 40 ml (95% CI: -12, 92) w badaniu 303.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Bronchitol u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

W badaniach DPM-CF-301 i 302 stwierdzono względną poprawę % należytnej wartości FEV<sub>1</sub> w porównaniu z grupą kontrolną u dzieci (w wieku 6–11 lat) odpowiednio o 0,44% (95% CI -5,90, 6,77, N=43) i o 6,1% (95% CI -1,28; 13,54, N=59) w okresie 26 tygodni (p=0,892 i 0,104).

U młodzieży (w wieku 12–17 lat) względna zmiana % należytnej wartości FEV<sub>1</sub> w porównaniu z grupą kontrolną wyniosła odpowiednio 3,31% (95% CI -2,29; 8,90; N=55) i 0,42% (95% CI -5,45; 6,29; N=94) w okresie 26 tygodni (p=0,245 i 0,888).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 18 zdrowych dorosłych ochotników płci męskiej bezwzględna dostępność biologiczna mannitolu w postaci proszku do inhalacji w porównaniu z mannitolem podawanym dożylnie wyniosła 0,59% ± 0,15.

Szybkość i stopień wchłaniania mannitolu po podaniu wziewnym były bardzo podobne do obserwowanych po podaniu doustnym. Wartość T<sub>max</sub> po podaniu w inhalacji wyniosła 1,5 ± 0,5 godziny.

W badaniu przeprowadzonym z udziałem 9 pacjentów z mukowiscydozą (6 osób dorosłych i 3 nastolatków), w którym mannitol wziewny podawano w dawce jednorazowej wynoszącej 400 mg (Dzień 1.), a następnie podawano dwa razy na dobę przez 7 dni (Dni 2.–7.), u dorosłych i młodzieży parametry farmakokinetyczne były zbliżone, z wyjątkiem dłuższego przeciętnego pozornego końcowego okresu półtrwania u młodzieży (Dzień 1. = 7,29 godziny, Dzień 7. = 6,52 godziny) w porównaniu z dorosłymi (Dzień 1. = 6,10 godziny, Dzień 7. = 5,42 godziny). W sumie, porównanie wartości AUC w Dniu 1. i Dniu 7. wykazało niezależność parametrów farmakokinetycznych od czasu, wskazując na liniowość procesów w przypadku dawek zastosowanych w tym badaniu.

### Metabolizm

Niewielki odsetek mannitolu wchłoniętego do krążenia ogólnego podlega w wątrobie przemianie metabolicznej do glikogenu i dwutlenku węgla. W badaniach u szczurów, myszy i ludzi wykazano brak toksycznych metabolitów mannitolu. W badaniach farmakokinetyki nie oceniano szlaków metabolicznych mannitolu wziewnego.

### Dystrybucja

W badaniach depozycji płucnej wykazano, że mannitol wziewny odkłada się w 24,7%, co potwierdza jego dystrybucję do narządu docelowego. Wyniki nieklinicznych badań toksykologicznych wskazują na to, że mannitol wdychany do płuc wchłania się do krwiobiegu, przy czym maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągnięte jest w ciągu 1 godziny. Nie ma dowodów na to, że mannitol gromadzi się w organizmie, dlatego w badaniach PK nie oceniano dystrybucji mannitolu wziewnego.

### Eliminacja

Łączna ilość mannitolu przenikającego do moczu w trakcie 24-godzinnej zbiórki moczu była podobna w przypadku podania mannitolu w postaci wziewnej (55%) i doustnej (54%). Po podaniu dożylnym mannitol eliminowany jest w znacznym stopniu w postaci niezmienionej w mechanizmie filtracji kłębuszkowej, a 87% podanej dawki jest wydalane z moczem w ciągu 24 godzin. Średni końcowy okres półtrwania u osób dorosłych wynosił około 4 do 5 godzin w przypadku surowicy krwi i około 3,66 godziny w przypadku moczu.

### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Bronchitol u dzieci w wieku od 6 do 18 lat.

Ograniczona liczba danych dostępnych dla nastolatków w wieku 12-17 lat wskazuje na to, że parametry farmakokinetyczne mannitolu wziewnego są podobne do tych ustalonych w populacji osób dorosłych. Brak dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Po 13 tygodniach podawania mannitolu wziewnego w dawkach przekraczających 9,3-krotnie dawkę maksymalną u samców szczurów obserwowano zwiększenie liczby krążących limfocytów oraz plazmocytozę w węzłach chłonnych żuchwowych. Zwiększenie liczby limfocytów utrzymywało się w zakresie stwierdzonych w przeszłości wartości kontrolnych, nie miało charakteru postępującego i w zasadzie ustąpiło pod koniec przyżyciowej fazy badania i po odstawieniu leku. To działanie nie wystąpiło u żadnego innego gatunku zwierząt i nie wywołało żadnych objawów klinicznych.

U psów obserwowano zwiększenie częstości kaszlu, zarówno podczas podawania mannitolu wziewnego w wysokiej i niskiej dawce, jak i tuż po podaniu leku. Po podaniu produktu w dawce przekraczającej 13-krotnie maksymalną dawkę terapeutyczną nie wystąpiły żadne działania niepożądane związane z leczeniem.

Po przeprowadzeniu analiz mannitolu z wykorzystaniem standardowego zestawu testów genotoksyczności nie stwierdzono działania mutagennego ani genotoksycznego.

W badaniach na izolowanym oku bydlęcym oraz po wprowadzeniu mannitolu do oczu królika nie obserwowano właściwości drażniących produktu.

Podczas podawania myszom i szczurom przez 2 lata mannitolu z pokarmem ( $\leq 5\%$ ) nie stwierdzono żadnych dowodów rakotwórczego działania produktu. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości u zwierząt z zastosowaniem mannitolu wziewnego.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój płodu z zastosowaniem mannitolu wziewnego. Jednak wyniki badań, w których podawano mannitol innymi drogami, nie wskazują na wpływ produktu na przeżycie płodów u myszy, szczurów i chomików ani na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików.

Nie przeprowadzono badań dotyczących reprodukcji u zwierząt z zastosowaniem mannitolu wziewnego. Jednak wyniki badań, w których mannitol podawano doustnie, wskazują na brak działań teratogennych u myszy lub szczurów w przypadku stosowania dawek nieprzekraczających 1,6 g/kg mc. ani u chomików w przypadku stosowania dawek nieprzekraczających 1,2 g/kg mc.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Brak.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po tygodniu od pierwszego użycia inhalator wraz z przykrywką ustnika należy wyrzucić.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnych blisterach w celu ochrony przed wilgocią. Kapsułki należy wyjmować z blistera tuż przed użyciem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z aluminium/poliamidu/PCV/aluminium.

Pudełka tekturowe zawierające po 10 lub 280 kapsułek przeznaczonych odpowiednio do podania w dawce początkowej i w dawkach terapeutycznych.

W opakowaniu z dawką początkową znajduje się 1 blister (zawierający 10 kapsułek) i jeden inhalator.

W opakowaniu zawierającym ilość produktu wystarczającą na dwutygodniowe leczenie znajduje się 28 blisterów (po 10 kapsułek w każdym) i dwa inhalatory.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/760/001-002

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 kwietnia 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 stycznia 2017

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI OGRANICZEŃ DOTYCZĄCYCH BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Mawdsleys Clinical Services,  
Unit 22, Quest Park,  
Wheatley Hall Road,  
Doncaster, DN2 4LT,  
Wielka Brytania

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Wymagania dotyczące przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i we wszelkich późniejszych zmianach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
  - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**



Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów szkoleniowych.

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w momencie wprowadzenia do obrotu wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy będą stosować i (lub) przepisywać produkt leczniczy Bronchitol, byli zaopatrzeni w pakiet szkoleniowy.

Pakiet szkoleniowy powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta dla produktu Bronchitol;
- Materiały szkoleniowe przeznaczone dla pracowników służby zdrowia.

W materiałach szkoleniowych przeznaczonych dla pracowników służby zdrowia powinna znajdować się ulotka zawierająca następujące najważniejsze informacje:

- Ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli podczas leczenia
  - Konieczność ustalenia początkowej dawki produktu Bronchitol w celu identyfikacji pacjentów z nadreaktywnością oskrzeli w odpowiedzi na wziewny mannitol na podstawie stopnia skurczu oskrzeli po podaniu kolejnych dawek mannitolu.
  - Bezpieczny sposób ustalenia początkowej dawki produktu Bronchitol oraz wymagany czas obserwacji pacjenta.
  - Sposób interpretacji wyniku ustalenia początkowej dawki produktu Bronchitol jako „test dodatni”, „test ujemny” lub „test nieukończony”.
  - Produkt Bronchitol w dawkach terapeutycznych należy przepisywać jedynie wówczas, gdy wynik ustalenia dawki początkowej jest ujemny.
  - Konieczność przygotowania pacjenta przez podanie leku rozszerzającego oskrzela 5-15 minut przed rozpoczęciem ustalenia początkowej dawki produktu Bronchitol i każdorazowo przed podaniem produktu Bronchitol w dawce terapeutycznej.
  - Konieczność sprawdzenia, czy pacjent wie, jak prawidłowo stosować lek rozszerzający oskrzela.
  - Konieczność oceny, czy u pacjenta nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy skurczu oskrzeli po upływie około sześciu tygodni.
  - Ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli podczas długotrwałego leczenia, nawet jeśli pierwotnie wynik ustalenia dawki początkowej był ujemny, oraz konieczność powtarzania oceny w przypadku wątpliwości.
- Ryzyko wystąpienia krwioplucia podczas leczenia
  - Brak badań dotyczących działania produktu Bronchitol u pacjentów, u których w okresie ostatnich trzech miesięcy stwierdzono istotne nasilenie krwioplucia (>60 ml).
  - Konieczność monitorowania oraz kiedy należy wstrzymać leczenie.
- Potencjalne ryzyko wystąpienia w trakcie leczenia następstw związanych z kaszlem.
  - Konieczność przeszkolenia pacjenta w zakresie prawidłowej techniki inhalacji w celu minimalizacji kaszlu podczas podawania produktu.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO TEKTUROWE – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE Dawkę POCZĄTKOWĄ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bronchitol 40 mg, proszek do inhalacji w kapsułce twardej  
mannitol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg mannitolu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

10 kapsułek twardych i 1 inhalator

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Dawkę początkową należy podać pod nadzorem pracownika służby zdrowia. Jednocześnie należy monitorować czynność płuc.

Lek należy stosować według zaleceń lekarza.

Instrukcja korzystania z inhalatora znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

Kapsułki zawierają proszek do inhalacji doustnej przy użyciu dołączonego inhalatora.

Kapsułki wyjmować z blistra bezpośrednio przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do inhalacji.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kapsułek nie wolno połykać.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/760/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Bronchitol, 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18.NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKTUROWE – OPAKOWANIE ZAWIERAJĄCE DAWKĘ WYSTARCZAJĄCĄ NA DWUTYGODNIOWE LECZENIE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bronchitol 40 mg, proszek do inhalacji w kapsułce twardej mannitol

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg mannitolu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji w kapsułce twardej.

Opakowanie zawiera 280 kapsułek twardej stanowiących dawkę wystarczającą na dwutygodniowe leczenie i 2 inhalatory.

#### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Lek należy stosować według zaleceń lekarza.

Instrukcja korzystania z inhalatora znajduje się w dołączonej ulotce.

Kapsułki zawierają proszek do inhalacji doustnej przy użyciu dołączonego inhalatora.

Kapsułki należy wyjąć z blistra tuż przed użyciem.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do inhalacji.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Kapsułek nie wolno połykać.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C  
Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/760/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Bronchitol, 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Bronchitol 40 mg, proszek do inhalacji w kapsułce twardej mannitol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pharmaxis

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Bronchitol 40 mg, proszek do inhalacji w kapsułce twardej Mannitol**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Bronchitol i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Bronchitol
3. Jak stosować lek Bronchitol
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Bronchitol
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Bronchitol i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest lek Bronchitol**

Lek Bronchitol zawiera substancję o nazwie mannitol, która jest lekiem mukolitycznym.

##### **W jakim celu stosuje się lek Bronchitol**

Bronchitol stosuje się jest u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych. Zazwyczaj jednocześnie z lekiem Bronchitol można nadal przyjmować inne leki stosowane z powodu mukowiscydozy.

##### **Jak działa lek Bronchitol**

Bronchitol wdychany jest do płuc, aby złagodzić objawy mukowiscydozy, dziedzicznej choroby związanej ze zmianami w gruczołach wydzielających takie płyny ustrojowe, jak śluz i soki trawienne. Gruczoły te znajdują się w płucach, jelitach i trzustce.

Bronchitol działa poprzez zwiększenie ilości wody na powierzchni dróg oddechowych i w wydzielinie śluzowej. Ułatwia to usuwanie śluzu z płuc. Przyczynia się to także do poprawy stanu płuc i wentylacji (oddychania). W wyniku działania leku może pojawić się „produktywny kaszel”, który także pomaga w odkrztuszaniu wydzieliny śluzowej z płuc.

#### **2. Ważne informacje przed zastosowaniem leku Bronchitol**

##### **Kiedy nie stosować leku Bronchitol**

- jeśli pacjent ma uczulenie na mannitol;
- jeśli jesteś wrażliwy na mannitol. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Bronchitol lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występuje nadmierna wrażliwość dróg oddechowych na mannitol. U osób z nadwrażliwością na mannitol wystąpi zwężenie dróg oddechowych, co może spowodować trudności w oddychaniu.

Osoby, u których powyższe warunki są spełnione (lub nie ma pewności, czy można je wykluczyć), przed zastosowaniem leku powinny zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- jeśli pacjent ma astmę;
- jeśli pacjent kiedykolwiek pluł krwią lub jeśli stwierdzono u niego obecność krwi w płwocinie;
- jeśli pacjent choruje na ciężką postać mukowiscydozy, zwłaszcza gdy zazwyczaj wydolność płuc oceniana na podstawie pierwszosekundowej natężonej objętości wydechowej (FEV<sub>1</sub>) jest mniejsza niż 30%.

Leki przyjmowane w inhalacji mogą wywołać uczucie ucisku w klatce piersiowej i świszczący oddech, które mogą wystąpić tuż po przyjęciu dawki leku. Pierwsza dawka leku Bronchitol zostanie podana w obecności lekarza, który sprawdzi czynność płuc przed inhalacją, w trakcie i po inhalacji. Lekarz może poprosić pacjenta o zastosowanie przed przyjęciem leku Bronchitol innych leków, takich jak leki rozszerzające oskrzela.

Leki przyjmowane w inhalacji mogą także wywoływać kaszel. Dotyczy to również leku Bronchitol. Jeśli kaszel nie ustępuje lub niepokoi pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Bronchitol nie powinien być przyjmowany przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat ze względu na ograniczoną ilość informacji dotyczących tej grupy osób.

### **Inne leki i Bronchitol**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W trakcie stosowania leku Bronchitol można przyjmować inne leki stosowane w leczeniu mukowiscydozy, w tym także antybiotyki wziewne, takie jak tobramycyna i kolistymetat sodu. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Bronchitol należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Ciąża i karmienie piersią**

- W ciąży lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza po poradę. Należy unikać stosowania tego leku w czasie ciąży.
- W okresie karmienia piersią lub gdy kobieta planuje karmienie piersią, przed zastosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza po poradę. Nie wiadomo, czy lek Bronchitol wydzielany jest do mleka kobiecego.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek Bronchitol przypuszczalnie nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów, używania jakichkolwiek narzędzi lub obsługiwania maszyn.

## **3. Jak stosować lek Bronchitol**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.

Przed zastosowaniem leku Bronchitol należy zawsze najpierw zażyć lek rozszerzający oskrzela.

### **Jaką dawkę leku należy podać**

#### Dorośli w wieku 18 lat i starsi

Dawka początkowa

Zanim lekarz przepisze lek Bronchitol, pomoże pacjentowi przyjąć pierwszą dawkę leku i sprawdzi czynność płuc na każdym etapie procedury, aby upewnić się, czy pacjent nie jest wrażliwy na mannitol. Pierwsza dawka podawana jest w 4 etapach:

- Etap 1. – 1 kapsułka (40 mg)
- Etap 2. – 2 kapsułki (80 mg)
- Etap 3. – 3 kapsułki (120 mg)
- Etap 4. – 4 kapsułki (160 mg)

Podczas procedury podawania dawki początkowej pacjent przyjmuje 10 kapsułek (400 mg), co odpowiada zazwyczaj stosowanej dawce leku.

Dawka terapeutyczna (opakowanie wystarczające na dwutygodniowe leczenie)

- Lek Bronchitol należy przyjmować codziennie.
- Zazwyczaj podaje się 10 kapsułek (400 mg) w inhalacji rano i 10 kapsułek wieczorem.
- Dawkę wieczorną należy przyjąć co najmniej 2–3 godziny przed snem.
- W celu uzyskania najlepszych efektów należy wdychać zawartość kolejnych kapsułek tak, aby przerwa między nimi była możliwie najkrótsza.

### **Kolejność stosowania leku Bronchitol**

Lek Bronchitol należy stosować jako element stałego codziennego schematu leczenia. O ile lekarz nie zaleci inaczej, kolejność czynności powinna być następująca:

1. Przyjąć lek rozszerzający oskrzela.
2. Odczekać 5–15 min.
3. Lek Bronchitol należy zastosować przed fizjoterapią, jeśli jest to element codziennego schematu leczenia.
4. Przyjąć dornazę alfa (Pulmozyme), jeśli jest to element codziennego schematu leczenia.
5. Przyjąć wziewne antybiotyki, jeśli jest to element codziennego schematu leczenia.

### **Jak stosować lek**

- **Bronchitol jest wdychany (inhalowany) w formie proszku z kapsułki przy pomocy inhalatora dostarczonego w zestawie. Produkt służy wyłącznie do inhalacji i nie wolno go podawać w żaden inny sposób. Kapsułek nie wolno połykać.**
- Proszek, którym wypełnione są kapsułki, można przyjmować wyłącznie wziewnie przy użyciu inhalatora znajdującego się w opakowaniu.
- Co tydzień należy używać nowego inhalatora.
- Jednorazowo można umieścić w inhalatorze tylko jedną z dziesięciu kapsułek.
- Zawartość kapsułki należy podać przy użyciu inhalatora podczas jednego lub dwóch wdechów.

Instrukcja użycia inhalatora znajduje się na końcu ulotki.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Bronchitol**

W razie podejrzenia przyjęcia zbyt dużej dawki leku należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Może wystąpić:

- uczucie niemożności złapania oddechu;
- świszczący oddech;
- silny kaszel.

Lekarz może podać tlen lub leki ułatwiające oddychanie.

### **Pominięcie zastosowania leku Bronchitol**

- W przypadku pominięcia dawki lek należy zastosować możliwie najszybciej, a następnie przestrzegać zwykłego schematu dawkowania. Jeśli jednak zbliża się pora zastosowania kolejnej dawki, nie należy przyjmować dawki pominiętej.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Bronchitol**

W przypadku przerwania stosowania leku Bronchitol objawy choroby mogą się nasilić. Nie wolno przerywać stosowania leku Bronchitol bez uprzedniej konsultacji z lekarzem, nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej. Lekarz powie, jak długo należy przyjmować ten lek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Jeśli wystąpią niżej wymienione poważne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie leku Bronchitol i natychmiast zgłosić się do lekarza:**

- problemy z oddychaniem, które mogą być wynikiem zwężenia dróg oddechowych; nasilenie objawów astmy lub świszczący oddech. Są to częste objawy, które mogą występować nie więcej niż u 1 osoby na 10.
- plucie krwią lub obecność krwi w płwocinie. Jest to częsty objaw.

#### **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:**

- silny kaszel. Ten objaw występuje często.
- nasilenie objawów choroby. Występuje to często.

#### **Inne działania niepożądane obejmują:**

##### Często (mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- kaszel
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej;
- ból głowy;
- ból w tylnej części jamy ustnej i gardła oraz uczucie dyskomfortu podczas przełykania;
- wymioty, wymioty po kaszlu.

##### Niebyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- uczucie pieczenia lub bolesność języka;
- cukrzyca związana z mukowiscydozą;
- ból w klatce piersiowej i ból brzucha;
- zmiana głosu;
- zimne poty;
- przekrwienie;
- odwodnienie;
- zmniejszenie apetytu;
- biegunka;
- ból ucha;
- uczucie zmęczenia;
- zawroty głowy;
- nudności
- złe samopoczucie;
- grypa i gorączka;
- wiatry;
- zgaga;
- bolesna przepuklina;
- hiperwentylacja;
- świąd, wysypka, trądzik;
- sztywność i ból stawów;

- myśli o śmierci;
- owrzodzenie jamy ustnej;
- zakażenie dróg oddechowych;
- katar;
- obecność drobnoustrojów w płwocinie;
- podrażnienie gardła;
- problemy ze snem;
- drożdżakowe zakażenie jamy ustnej (pleśniawki);
- nietrzymanie moczu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Bronchitol**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Po wyjęciu z blistra kapsułkę należy zużyć niezwłocznie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Bronchitol:**

Substancją czynną leku jest mannitol. Każda kapsułka zawiera 40 miligramów mannitolu. Dawka mannitolu wziewnego uwalniana z jednej kapsułki wynosi średnio 32,2 mg.

### **Jak wygląda lek Bronchitol i co zawiera opakowanie:**

Lek Bronchitol ma postać proszku do inhalacji, który jest zamknięty w twardych kapsułkach. Bronchitol 40 mg, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych zawiera biały lub białawy proszek zamknięty w bezbarwnych, przezroczystych kapsułkach twardych z nadrukiem „PXS 40 mg”. Proszek wdychany jest do płuc przy użyciu inhalatora znajdującego się w opakowaniu.

W jednym opakowaniu z dawką początkową leku Bronchitol znajduje się 1 blister zawierający 10 kapsułek i 1 inhalator. Opakowanie z dawką początkową wykorzystywane jest podczas oceny dawki początkowej, przeprowadzanej przez lekarza.

W jednym opakowaniu z dawką wystarczającą na dwutygodniowe leczenie znajduje się 28 blisterów zawierających po 10 kapsułek (w sumie 280 kapsułek) i 2 inhalatory. Opakowanie z dawką wystarczającą na dwutygodniowe leczenie przeznaczone jest do wykorzystania podczas leczenia.

## **Podmiot odpowiedzialny**

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

## **Wytwórca**

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### **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**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Pharmaxis Europe Limited

### **Portugal**

Pharmaxis Europe Limited



Tél: + 353 (0) 1431 9816

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**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: + 46 8 753 35 20

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.**

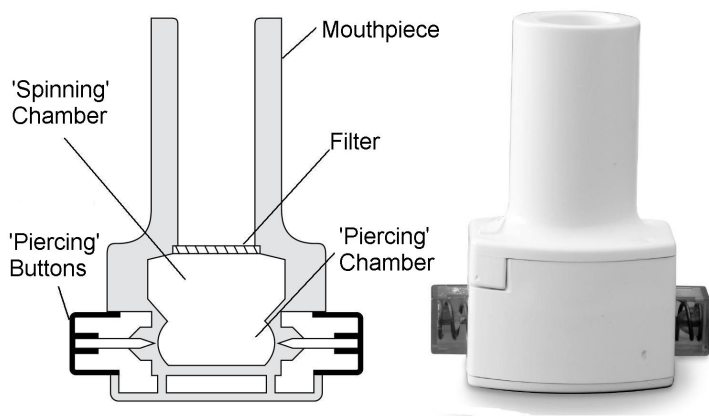
**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

---

**Sposób użycia inhalatora**

Na schemacie poniżej pokazano, jak wygląda inhalator. Kapsułki Bronchitol można stosować wyłącznie przy użyciu inhalatora znajdującego się w opakowaniu leku.



Spinning Chamber	Komora obrotowa
Piercing Buttons	Przyciski do nakłuwania kapsułki
Piercing Chamber	Komora nakłuwania
Filter	Filtr
Mouthpiece	Ustnik

### Inhalator

Poniżej w punktach wyjaśniono, jak należy używać inhalatora. Więcej porad dotyczących obsługi inhalatora podano w końcowej części instrukcji.

#### **1. Zdjąć przykrywkę ustnika.**

- Używając obydwu rąk, przytrzymać inhalator w pozycji pionowej i zdjąć przykrywkę ustnika.



#### **2. Otworzyć komorę inhalatora.**

- Jedną ręką przytrzymać mocno dolną część inhalatora.
- Inhalator należy przytrzymać od spodu, aby mieć pewność, że nie wciśnie się przycisków do nakłuwania kapsułek.
- Następnie otworzyć komorę inhalatora, przekręcając ustnik w kierunku wskazanym przez strzałkę na inhalatorze.



#### **3. Włożyć kapsułkę do środka,**

- Najpierw upewnić się, czy ręce są suche.
- Następnie wyjąć kapsułkę z blistra (kapsułki należy wyjmować tuż przed użyciem).
- Umieścić kapsułkę w komorze znajdującej się w dolnej części inhalatora.



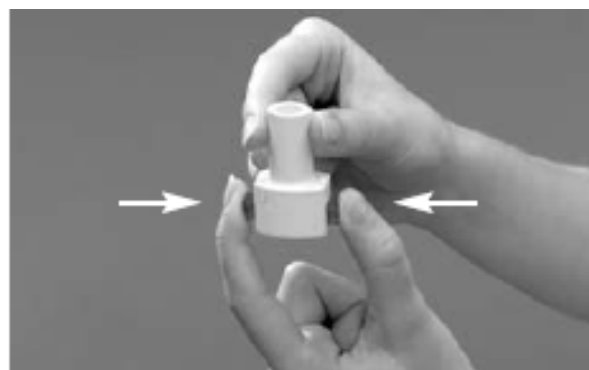
#### 4. Zamknąć inhalator.

- Trzymać inhalator w pozycji pionowej.
- Następnie przykręć ustnik, zamykając komorę – komora zamknie się, kiedy będzie słychać „kliknięcie”.



#### 5. Nakłuć kapsułkę.

- Umożliwi to uwolnienie z kapsułki proszku podczas wdechu. W tej ulotce „nakłucie” oznacza zrobienie otworu w kapsułce.
- Trzymając inhalator w pozycji pionowej, jednocześnie wcisnąć do końca przyciski do nakłuwania kapsułek znajdujące się po bokach inhalatora i zwolnić je. Zrobić to tylko raz, ponieważ kilkakrotne nakłucie kapsułki może spowodować jej pęknięcie lub rozerwanie.



#### 6. Przygotować się do inhalacji.

- Przechylić inhalator tak, by ustnik skierowany był lekko w dół.
- To umożliwi przemieszczenie się kapsułki do komory obrotowej.
- Trzymając przechylony w ten sposób inhalator, wykonać pełny wydech (nie dotykając ustami inhalatora).



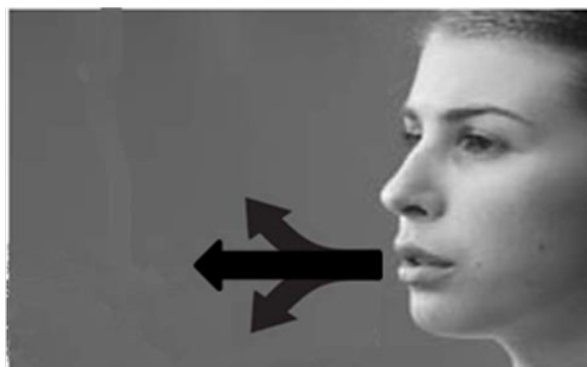
#### 7. Wykonywanie inhalacji.

- Odchylić lekko głowę do tyłu.
- Trzymając inhalator przechylony w dół, włożyć go do ust i zacisnąć mocno wargi wokół ustnika.
- Wykonać spokojny, głęboki wdech, aby napełnić płuca – a następnie wstrzymać oddech na 5 sekund. Podczas wdechu słychać „grzechoczący” odgłos wydawany przez kapsułkę obracającą się szybko w inhalatorze. Jeśli nie słychać grzechotania, może to oznaczać zaklinowanie się kapsułki.
- Jeśli nie słychać grzechotania, przytrzymać inhalator z ustnikiem skierowanym w dół i mocno postukać w denko. Nie próbować uwolnić kapsułki, wciskając ponownie przyciski do nakłuwania. Powtórzyć procedurę inhalacji, aby przyjąć całą dawkę.



## 8. Wydech

- Wyjąć inhalator z ust.
- Wykonać wydech i zacząć normalnie oddychać.



## 9. Sprawdzić kapsułkę.

- Zobaczyć, czy kapsułka jest pusta – aby uwolnić całą zawartość, kapsułka musi obracać się szybko w inhalatorze. Jeśli kapsułka nie została całkowicie opróżniona, może być konieczne powtórzenie czynności opisanych w punktach 6–8.



## 10. Wyjąć zużytą kapsułkę

- Obrócić inhalator do góry dnem, postukać w denko i wyrzucić pustą kapsułkę.

## 11. W celu przyjęcia zawartości każdej kapsułki, powtórzyć czynności opisane w punktach 3–10.

- Powyższe czynności wykonać w przypadku każdej z dziesięciu kapsułek.
- Aby rezultaty leczenia lekiem Bronchitol były najlepsze, należy wdychać po kolei zawartość każdej kapsułki.

## Dodatkowe informacje dotyczące obsługi inhalatora

- Unikać zawilgocenia inhalatora i przed jego użyciem zawsze upewnić się, czy ręce są suche.
- Nie dmuchać i nie kaszleć do inhalatora.
- Nigdy nie rozkładać inhalatora na części.
- Nigdy nie wkładać kapsułki bezpośrednio do ustnika inhalatora.
- Nigdy nie zostawiać zużytej kapsułki w komorze inhalatora.
- Co tydzień używać nowego inhalatora.
- Jeśli inhalator się zepsuje, korzystać z drugiego inhalatora i powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu.

**Czyszczenie inhalatora** – zazwyczaj inhalator podaje odpowiednią dawkę leku przez 7 dni bez konieczności czyszczenia go. Jeśli jednak inhalator wymaga czyszczenia, należy wykonać następujące czynności:

1. Upewnić się, że inhalator jest pusty.
2. Otworzyć ustnik i umyć inhalator w ciepłej wodzie.
3. Potrząsać urządzeniem, dopóki nie zostaną usunięte z jego wnętrza wszystkie duże krople wody.
4. Pozostawić inhalator na powietrzu, aby wysechł – położyć go na boku z otwartym ustnikiem.
5. Inhalator musi dokładnie wyschnąć. Może to trwać do 24 godzin. Dopóki urządzenie nie wyschnie, używać innego inhalatora.