

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bronchitol 40 mg κόνις για εισπνοή, σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 40 mg μαννιτόλης.

Η μέση εισπνεόμενη δόση ανά καψάκιο είναι 32,2 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για εισπνοή, σκληρό καψάκιο.

Διαφανή άχρωμα σκληρά καψάκια με τύπωμα «PXS 40 mg» που περιέχουν λευκή ή σχεδόν λευκή κόνη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Bronchitol ενδείκνυται για τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης (ΚΙ) σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω ως συμπληρωματική θεραπεία στο πλαίσιο βέλτιστου προτύπου φροντίδας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δόση έναρξης του Bronchitol πρέπει να χορηγείται στον ασθενή υπό την επίβλεψη και παρακολούθηση έμπειρου γιατρού ή άλλου επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, κατάλληλα εκπαιδευμένου και με εξοπλισμό για διενέργεια σπιρομέτρησης, παρακολούθηση του κορεσμού οξυγόνου (SpO<sub>2</sub>) και διαχείριση οξέος βρογχόσπασμου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8), συμπεριλαμβανομένης της ορθής χρήσης εξοπλισμού ανάνηψης.

#### Δοσολογία

##### *Αξιολόγηση δόσης έναρξης*

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Bronchitol, κατά τη χορήγηση της δόσης έναρξης σε έκαστο ασθενή απαιτείται αξιολόγηση του ασθενούς για βρογχική υπεραντιδραστικότητα στην εισπνεόμενη μαννιτόλη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πέντε έως δεκαπέντε λεπτά πριν από τη χορήγηση της δόσης έναρξης και μετά από τη μέτρηση των τιμών αναφοράς FEV<sub>1</sub> και SpO<sub>2</sub> (κορεσμός οξυγόνου στο αίμα), ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει προηγούμενη φαρμακευτική αγωγή με χρήση βρογχοδιασταλτικού. Όλες οι μετρήσεις FEV<sub>1</sub> και η παρακολούθηση των τιμών SpO<sub>2</sub> πρέπει να διενεργούνται 60 δευτερόλεπτα μετά την εισπνοή της δόσης.

Κατά την αξιολόγηση της δόσης έναρξης είναι σημαντική η εκπαίδευση του ασθενούς στην εξάσκηση της ορθής τεχνικής εισπνοών.

Η αξιολόγηση της δόσης έναρξης πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τα εξής βήματα:

Βήμα 1: Μέτρηση των τιμών αναφοράς FEV<sub>1</sub> και SpO<sub>2</sub> του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της δόσης έναρξης

Βήμα 2: Εισπνοή 40 mg (1 καψάκιο x 40 mg) και παρακολούθηση της τιμής SpO<sub>2</sub>  
Βήμα 3: Εισπνοή 80 mg (2 καψάκια x 40 mg) και παρακολούθηση της τιμής SpO<sub>2</sub>  
Βήμα 4: Εισπνοή 120 mg (3 καψάκια x 40 mg), μέτρηση της τιμής FEV<sub>1</sub> και παρακολούθηση της τιμής SpO<sub>2</sub>  
Βήμα 5: Εισπνοή 160 mg (4 καψάκια x 40 mg), μέτρηση της τιμής FEV<sub>1</sub> και παρακολούθηση της τιμής SpO<sub>2</sub>  
Βήμα 6: Μέτρηση της τιμής FEV<sub>1</sub> του ασθενούς 15 λεπτά μετά από τη λήψη της δόσης έναρξης.

Οι ασθενείς με άσθμα ενδέχεται να εκδηλώσουν αναστρέψιμο παροδικό ήπιο βρογχόσπασμο μετά την αξιολόγηση της δόσης έναρξης και, συνεπώς, απαιτείται παρακολούθηση του ασθενούς έως ότου η τιμή FEV<sub>1</sub> επανέλθει στο επίπεδο της τιμής αναφοράς.

#### *Δοσολογικό σχήμα θεραπείας*

Το δοσολογικό σχήμα θεραπείας συνταγογραφείται μόνον αφότου προηγηθεί αξιολόγηση της δόσης έναρξης. Ο ασθενής πρέπει να συμπληρώσει και να περάσει την έναρξη αξιολόγησης της δόσης προτού ξεκινήσει η θεραπεία με Bronchitol.

Εντός 5 έως 15 λεπτών πριν από κάθε δόση Bronchitol, πρέπει να χορηγηθεί ένας βρογχοδιαστολέας.

Η συνιστώμενη δόση του Bronchitol είναι 400 mg δύο φορές την ημέρα. Η δόση αυτή αντιστοιχεί στην εισπνοή του περιεχομένου δέκα καψακίων με χρήση της συσκευής εισπνοής δύο φορές την ημέρα.

Οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται πρωί και βράδυ. Συγκεκριμένα, η βραδινή δόση λαμβάνεται 2-3 ώρες πριν τον ύπνο.

Για ασθενείς που λαμβάνουν αρκετές αναπνευστικές θεραπείες, η συνιστώμενη σειρά είναι:

1. Βρογχοδιασταλτικό
2. Bronchitol
3. Φυσιοθεραπεία/άσκηση
4. Δορνάση-α (εάν εφαρμόζεται)
5. Εισπνεόμενα αντιβιοτικά (εάν εφαρμόζεται)

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)*

Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα δεδομένα για τον συγκεκριμένο πληθυσμό που να τεκμηριώνουν την έκδοση σύστασης υπέρ ή κατά της προσαρμογής της δοσολογίας.

##### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Το Bronchitol δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Τα διαθέσιμα στοιχεία από τις μελέτες DPM-CF-301 και 302 υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τους συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bronchitol σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bronchitol σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Bronchitol προορίζεται για χρήση μέσω εισπνοής με χρήση της συσκευής εισπνοής που εσωκλείεται στη συσκευασία. Δεν πρέπει να χορηγείται μέσω άλλης οδού ή με τη χρήση άλλης συσκευής εισπνοής. Τα καψάκια δεν πρέπει να καταπίνονται.

Κάθε καψάκιο τοποθετείται στη συσκευή ξεχωριστά. Το περιεχόμενο των καψακίων εισπνέεται μέσω της συσκευής εισπνοής με μία ή δύο εισπνοές. Μετά την εισπνοή, τα κενά καψάκια απορρίπτονται πριν από την εισαγωγή του επόμενου καψακίου στη συσκευή εισπνοής με όσο το δυνατόν μικρότερη καθυστέρηση.

Η συσκευή εισπνοής πρέπει να αντικαθίσταται μετά από μία εβδομάδα χρήσης. Εάν όμως απαιτείται καθαρισμός της συσκευής εισπνοής, πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η συσκευή είναι κενή και, στη συνέχεια, πρέπει να την πλύνετε με χλιαρό νερό. Προτού χρησιμοποιήσετε εκ νέου τη συσκευή, πρέπει να την αφήσετε να στεγνώσει καλά.

Λεπτομερείς πληροφορίες για τον τρόπο χρήσης της συσκευής εισπνοής υπάρχουν στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να τις διαβάσουν προσεκτικά.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία.

Βρογχική υπεραντιδραστικότητα στην εισπνεόμενη μαννιτόλη (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Υπεραντιδραστικότητα στη μαννιτόλη

Οι ασθενείς πρέπει να είναι υπό παρακολούθηση για βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε εισπνεόμενη μαννιτόλη κατά την έναρξη αξιολόγησης της δόσης πριν την έναρξη της εφαρμογής της αξιολόγησης δόσης του Bronchitol. Αν ένας ασθενής δεν δύναται να κάνει σπιρομέτρηση ή να ολοκληρώσει την έναρξη αξιολόγησης της δόσης, δεν πρέπει να του χορηγηθεί το Bronchitol. Σε ασθενείς με υπεραντιδραστικότητα δεν θα πρέπει να χορηγείται η θεραπευτική δόση του Bronchitol (βλέπε παράγραφο 4.3). Ισχύουν οι συνήθεις προφυλάξεις για την παρακολούθηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ένας ασθενής ορίζεται ως υπεραντιδραστικός στην εισπνεόμενη μαννιτόλη και δεν πρέπει να του χορηγείται η θεραπευτική δόση αν κατά την έναρξη αξιολόγησης της δόσης αντιμετωπίζει κάποιο από τα ακόλουθα:

- μείωση της τιμής SpO<sub>2</sub> ως προς την τιμή αναφοράς σε οποιοδήποτε στάδιο της αξιολόγησης κατά  $\geq 10\%$
- μείωση της τιμής FEV<sub>1</sub> ως προς την τιμή αναφοράς στην αθροιστική δόση των 240 mg κατά  $\geq 20\%$
- μείωση της τιμής FEV<sub>1</sub> ως προς την τιμή αναφοράς στο τέλος της αξιολόγησης κατά 20- $<50\%$  χωρίς επάνοδο στο  $<20\%$  εντός 15 λεπτών
- μείωση της τιμής FEV<sub>1</sub> ως προς την τιμή αναφοράς στο τέλος της αξιολόγησης κατά  $\geq 50\%$ .

Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία υπεραντιδραστικότητας επαγόμενης από τη θεραπεία, η λήψη του Bronchitol πρέπει να διακόπτεται.

#### Βρογχόσπασμος

Ο βρογχόσπασμος μπορεί να προκληθεί από την εισπνοή φαρμακευτικού προϊόντος και έχει αναφερθεί με τη χρήση του Bronchitol σε κλινικές μελέτες, ακόμη και σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν υπεραντιδραστικότητα στην εισπνεόμενη μαννιτόλη κατά τη λήψη της δόσης έναρξης

(βλ. παράγραφο 4.8). Ο βρογχόσπασμος πρέπει να αντιμετωπίζεται με βρογχοδιασταλτικό ή όπως άλλως κρίνεται ιατρικά σκόπιμο.

Εάν υπάρχουν αποδείξεις βρογχόσπασμου επαγόμενου από τη θεραπεία, ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά κατά πόσο τα οφέλη της συνεχιζόμενης χρήσης του Bronchitol υπερσχύουν των κινδύνων για τον ασθενή.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να επανεξετάζονται επίσημα μετά από περίπου έξι εβδομάδες θεραπείας με το Bronchitol για να αξιολογούνται σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν βρογχόσπασμο επαγόμενο από ενεργή ουσία. Σε περίπτωση αμφιβολιών, η αξιολόγηση της δόσης έναρξης που περιγράφεται στην παράγραφο 4.2 πρέπει να επαναλαμβάνεται.

#### Άσθμα

Η ασφάλεια/αποτελεσματικότητα της μαννιτόλης σε ασθενείς με άσθμα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι ασθενείς με άσθμα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ενδεχόμενη επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων άσθματος μετά τη λήψη της δόσης έναρξης του Bronchitol.

Οι ασθενείς συνιστάται να αναφέρουν στον γιατρό τους τυχόν επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων άσθματος κατά τη θεραπευτική χρήση. Εάν υπάρχουν αποδείξεις βρογχόσπασμου επαγόμενου από τη θεραπεία, ο γιατρός πρέπει να αξιολογήσει προσεκτικά κατά πόσο τα οφέλη της συνεχιζόμενης χρήσης του Bronchitol υπερσχύουν των κινδύνων για τον ασθενή. Ο βρογχόσπασμος πρέπει να αντιμετωπίζεται με βρογχοδιασταλτικό ή όπως άλλως κρίνεται ιατρικά σκόπιμο.

#### Αιμόπτυση

Σε κλινικές μελέτες αναφέρονται συχνά περιστατικά αιμόπτυσης με το Bronchitol. Το Bronchitol δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικών επεισοδίων αιμόπτυσης (>60 ml) κατά τους τρεις προηγούμενους μήνες. Συνεπώς, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ενώ σε περίπτωση μαζικής αιμόπτυσης, πρέπει να διακόπτεται η λήψη του Bronchitol. Ως μαζική/σοβαρή αιμόπτυση νοείται:

- οξεία αιμορραγία  $\geq 240$  ml εντός 24 ωρών
- υποτροπιάζουσα αιμορραγία  $\geq 100$  ml/ημέρα για περισσότερες ημέρες

Η επαναχορήγηση ή διακοπή του Bronchitol μετά από ελάχιστο επεισόδια αιμόπτυσης πρέπει να γίνεται βάσει κλινικής αξιολόγησης.

#### Βήχας

Ο βήχας αναφέρεται πολύ συχνά σε κλινικές μελέτες για τη χρήση του Bronchitol (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στην ορθή τεχνική χρήσης της συσκευής εισπνοής κατά τη θεραπεία και να τους δίνονται οδηγίες ώστε να αναφέρουν στον γιατρό τους τυχόν παρατεταμένο βήχα με τη χρήση του Bronchitol.

#### Λειτουργία πνευμόνων μη φυσιολογική

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με τιμή FEV<sub>1</sub> χαμηλότερη από 30% της προβλεπόμενης τιμής δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν συνιστάται η χρήση του Bronchitol στους συγκεκριμένους ασθενείς.

#### Βρογχεκτασία μη σχετιζόμενη με κυστική ίνωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς με βρογχεκτασία μη σχετιζόμενη με κυστική ίνωση δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Συνεπώς, δεν συνιστάται θεραπεία με το Bronchitol.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης.

Ωστόσο, το Bronchitol χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες σε συνδυασμό με πρότυπες θεραπείες κυστικής ίνωσης όπως βλεννολυτικά, αντιβιοτικά (συμπεριλαμβανομένης της τομπραμυκίνης και της νατριούχου κολιστιμεθάτης), βρογχοδιασταλτικά, παγκρεατικά ένζυμα, βιταμίνες, εισπνεόμενα και συστηματικά κορτικοστεροειδή και αναλγητικά.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μαννιτόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε ό,τι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Καθότι οι επιδράσεις ενδεχόμενης υπεραντιδραστικότητας στη μητέρα ή/και στο έμβρυο δεν είναι γνωστές, πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του Bronchitol σε έγκυες γυναίκες. Σαν προληπτικό μέτρο είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Bronchitol κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η μαννιτόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η απέκκριση της μαννιτόλης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Η απόφαση για το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή η θεραπεία με το Bronchitol πρέπει να λαμβάνεται με βάση το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με το Bronchitol για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την επίδραση της μαννιτόλης στη γονιμότητα. Δεν έχουν διεξαχθεί αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα για την εισπνεόμενη μαννιτόλη. Ωστόσο, μελέτες με μαννιτόλη χορηγούμενη από το στόμα δεν καταδεικνύουν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Bronchitol δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη εικόνας ασφάλειας

#### Αξιολόγηση δόσης έναρξης

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη χρήση του Bronchitol κατά την αξιολόγηση της δόσης έναρξης είναι ο βήχας (3,6% των ασθενών) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη χρήση του Bronchitol κατά την αξιολόγηση της δόσης έναρξης είναι ο βρογχόσπασμος.

#### Δοσολογικό σχήμα θεραπείας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη χρήση του Bronchitol είναι ο βήχας (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρατηρήθηκε στο 10,2% των ασθενών έναντι 5,0% των ασθενών στο σκέλος ελέγχου. Ο βήχας που συνεπάγεται παύση της θεραπείας ήταν επίσης συχνός και παρατηρήθηκε στο 4,7% των ασθενών στο σκέλος θεραπείας με το Bronchitol.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη χρήση του Bronchitol είναι η αιμόπτυση. Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αιμόπτυση ως ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν 7,3% και 2,9% στα σκέλη του Bronchitol για τις μελέτες 301 και 302 αντίστοιχα, έναντι 3,4% και 0% στα σκέλη ελέγχου. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης αιμόπτυσης, συμπεριλαμβανομένης κατά τον παροξυσμό, ήταν 15,8% στο σκέλος της μαννιτόλης και 14,6% στο σκέλος ελέγχου (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι που παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2 βασίζονται στις παρατηρήσεις της ημέρας ελέγχου και στις παρατηρήσεις κατά τη διάρκεια δύο βασικών συγκριτικών κλινικών μελετών σχετικά με την επίδραση του Bronchitol (πληθυσμός ασφάλειας, 361 ασθενείς στο Bronchitol).

Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $\geq 1/100.000$  to  $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Bronchitol κατά το στάδιο θεραπείας και κατά την ημέρα ελέγχου

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Φορέας βακτηριακής νόσου Καντιντίαση του στόματος Σταφυλοκοκκική λοίμωξη
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Μειωμένη όρεξη Διαβήτης σχετιζόμενος με την ΚΙ Αφυδάτωση <sup>1</sup>
Ψυχιατρικές διαταραχές			Αρχική αύπνια Νοσηρές σκέψεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Ζάλη <sup>2</sup>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ωταλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Αιμόπτυση Κατάσταση επιδεινωθείσα <sup>2</sup> Φαρυγγολαρυγγικό άλγος Βήχας <sup>1</sup> Θωρακική δυσφορία <sup>2</sup> Συριγμός Παραγωγικός βήχας Ερεθισμός του λαιμού	Συριγμός <sup>1</sup> Προσδιορισμός βακτηρίων σε πτύελα Άσθμα Ρινόρροια Βρογχόσπασμος <sup>2</sup> Θετική εξέταση παρουσίας μυκήτων στα πτύελα Δυσφωνία Δύσπνοια Υπεραερισμός Απόφραξη αεραγωγών Συμφόρηση αναπνευστικής οδού Δυσχρωματισμένα πτύελα Βρογχίτιδα Βρογχοπνευμονία Λοίμωξη του πνεύμονα Φαρυγγίτιδα Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού Υποξία <sup>1</sup> Παραγωγικός βήχας <sup>1</sup> Ταχέως εκπνεόμενος όγκος μειωμένος <sup>1</sup> Θωρακικό άλγος <sup>1</sup> Ερεθισμός του λαιμού <sup>1</sup>

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Έμετος μετά από βήχα Έμετος	Ναυτία <sup>2</sup> Έμετος <sup>1</sup> Διάρροια <sup>1</sup> Ερυγή Μετεωρισμός Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Γλωσσοδυνία Ακούσια προσπάθεια για έμετο <sup>2</sup> Στοματίτιδα Άλγος άνω κοιλιακής χώρας <sup>1</sup> Αφθώδης στοματίτιδα <sup>1</sup> Οδονοφαγία <sup>1</sup> Έμετος μετά από βήχα <sup>1</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ακμή Κρύος ιδρώτας Κνησμός Εξάνθημα Κνησιμώδες εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα Αρθραλγία Οσφυαλγία Δυσκαμψία άρθρωσης Μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Ακράτεια ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Γριπώδης συνδρομή Κόπωση <sup>2</sup> Άλγος κήλης Αίσθημα κακουχίας Πυρεξία
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε την ημέρα ελέγχου

<sup>2</sup>Ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε τόσο κατά το στάδιο θεραπείας όσο και κατά την ημέρα ελέγχου

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Είκοσι επτά (7%) στους 389 ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη 301 και 14 (4,1%) στους 342 ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη 302 δεν τυχαιοποιήθηκαν λόγω θετικού αποτελέσματος στη δοκιμασία ανοχής στη μαννιτόλη (MTT). Στη μελέτη 301, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη μαννιτόλη, ήταν βήχας σε 18 (4,8%) άτομα, συριγμός/βρογχόσπασμος σε οκτώ (2,1%) άτομα και θωρακική δυσφορία σε έξι (1,6%) άτομα. Στη μελέτη 302, το πιο συχνό κλινικό σημείο ή σύμπτωμα που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη μαννιτόλη, ήταν ο βήχας (7,9%).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 6 έως 17 ετών)

Η συχνότητα εμφάνισης, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά παρουσιάζουν ομοιότητες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

#### *Δόση έναρξης (6 έως 17 ετών)*

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη χρήση του Bronchitol κατά την αξιολόγηση της δόσης έναρξης στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ο βήχας (4,8% των ασθενών).



Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη χρήση του Bronchitol κατά την αξιολόγηση της δόσης έναρξης στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι ο βρογχόσπασμος.

**Δοσολογικό σχήμα θεραπείας (6 έως 17 ετών)**

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη χρήση του Bronchitol είναι ο βήχας. Παρατηρήθηκε στο 7,8% των ασθενών έναντι 3,8% των ασθενών στο σκέλος ελέγχου.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τη χρήση του Bronchitol είναι η αιμόπτυση.

**Πίνακας 2: Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Bronchitol κατά το στάδιο θεραπείας και κατά την ημέρα ελέγχου για τον παιδιατρικό πληθυσμό (6 έως 17 ετών)**

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές			Αρχική αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	Ζάλη <sup>2</sup>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ωταλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας <sup>2</sup> Κατάσταση επιδεινωθείσα Αιμόπτυση Φαρυγγολαρυγγικό άλγος Προσδιορισμός βακτηρίων σε πτύελα Δυσφορία στον θώρακα Συριγμός Άσθμα Παραγωγικός βήχας	Βρογχίτιδα Βρογχοπνευμονία Δυσφωνία Υπεραερισμός Δυσχρωμία πτυέλων Ερεθισμός του λαιμού - Φαρυγγίτιδα Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού Βρογχόσπασμος <sup>1</sup> Δύσπνοια Δυσφορία στον θώρακα <sup>1</sup> Πόνος στον θώρακα <sup>1</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Έμετος Έμετος μετά από βήχα	Ναυτία <sup>2</sup> Έμετος <sup>1</sup> Οδονοφαγία <sup>1</sup> Έμετος μετά από βήχα <sup>1</sup> Ερυγή <sup>1</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Κνησμός Κνησμώδες εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Ακράτεια ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			Πυρεξία

<sup>1</sup>Ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε την ημέρα ελέγχου

<sup>2</sup>Ανεπιθύμητη ενέργεια που εκδηλώθηκε τόσο κατά το στάδιο θεραπείας όσο και κατά την ημέρα ελέγχου

**Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

## Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: +30 21 32040380/337  
Φαξ: +30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: +357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### 4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση εισπνοής υπερβολικής δόσης, τα άτομα με ευαισθησία ενδέχεται να παρουσιάσουν βρογχοσυστολή. Εάν εκδηλωθεί υπερβολικός βήχας και βρογχοσυστολή, πρέπει να χορηγηθεί β<sub>2</sub>-αγωνιστής και, εάν χρειαστεί, οξυγόνο.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παρασκευάσματα κατά του βήχα και του κρυολογήματος, Βλεννολυτικό. Κωδικός ATC: R05CB16

#### Μηχανισμός δράσης

Το Bronchitol είναι εισπνεόμενο υπερωσμωτικό φαρμακευτικό προϊόν. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, η εισπνεόμενη μαννιτόλη μπορεί να αλλάξει τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες της βλέννας, να αυξήσει την ενυδάτωση της στοιβάδας εφύγρανσης των κροσσών και να συνεισφέρει στην αυξημένη κάθαρση των στάσιμων εκκρίσεων βλέννας μέσω του βλεννοκροσσώτου μηχανισμού. Ο παραγωγικός βήχας συμβάλλει στην κάθαρση των πτυέλων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στον προς θεραπεία πληθυσμό μιας ανοιχτής μελέτης δόσης-απόκρισης, της DPM-CF-202, η μέση ποσοστιαία αλλαγή (τυπική απόκλιση) στην τιμή FEV<sub>1</sub> για τη δόση 400 mg ήταν 8,75 (τυπική απόκλιση: 12,4) και -1,569 (τυπική απόκλιση: 9,0) για τη δόση 40 mg (p < 0,0001).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Διενεργήθηκαν δύο διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, παρεμβατικές μελέτες παράλληλων ομάδων, φάσης 3 και διάρκειας 26 εβδομάδων (DPM-CF-301 και DPM-CF-302) στις οποίες 324 (DPM-CF-301) και 318 (DPM-CF-302) ασθενείς ηλικίας άνω των 6 ετών τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 σε ομάδα που λάμβανε 400 mg εισπνεόμενης μαννιτόλης δύο φορές την ημέρα και σε ομάδα ελέγχου (50 mg εισπνεόμενης μαννιτόλης δύο φορές την ημέρα). Είκοσι επτά (7%) στους 389 ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη 301 και 14 (4,1%) στους 342 ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη 302 δεν τυχαιοποιήθηκαν λόγω θετικού αποτελέσματος σε δοκιμασία ανοχής στη μαννιτόλη (MTT) το οποίο αντιστοιχούσε είτε 1) σε μείωση της τιμής FEV<sub>1</sub> κατά >20% ως προς την τιμή αναφοράς στο μέσο σημείο (βήμα 4), είτε 2) σε μείωση κατά > 20 % ως προς την τιμή αναφοράς στο τέλος της δοκιμασίας χωρίς επάνοδο σε < 20% εντός 15 λεπτών, είτε 3) σε μείωση της τιμής FEV<sub>1</sub> κατά > 50% ως προς την τιμή αναφοράς στο τέλος της δοκιμασίας (βήμα 6), είτε 4) σε μείωση της τιμής SpO<sub>2</sub> σε < 89% κατά τη διαδικασία. Ένα πρόσθετο ποσοστό 4% (n=27) των ασθενών σε αμφοτέρες τις μελέτες δεν είχε ολοκληρώσει τη δοκιμασία MTT και δεν τυχαιοποιήθηκε.

Η μέση προβλεπόμενη ποσοστιαία (τυπική απόκλιση) τιμή αναφοράς της FEV<sub>1</sub> στη μελέτη DPM-CF-301 (πληθυσμός ασφάλειας, N= 295) ήταν 62,4 (τυπική απόκλιση: 16,45) και 61,4 (τυπική απόκλιση: 16,13) για την ομάδα μαννιτόλης και ελέγχου, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για τη μελέτη DPM-CF-302 (N=305) είναι οι ακόλουθες: 65,24 (τυπική απόκλιση: 13,90) και 64,35 (τυπική απόκλιση: 15,29). Στη μελέτη DPM-CF-301 το 64,4 % του πληθυσμού ασθενών ήταν ενήλικες, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη μελέτη DPM-CF-302 ήταν 49,5%. Στη μελέτη DPM-CF-301 το πενήντα πέντε % των ασθενών λάμβανε ανασυνδυασμένη ανθρώπινη δεοξυριβονουκλεάση (rhDNase) ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στη μελέτη DPM-CF-302 ήταν 75%. Το ποσοστό των ασθενών που λάμβανε

εισπνεόμενα αντιβιοτικά ήταν 55% στη μελέτη DPM-CF-301 και 56% στη μελέτη DPM-CF-302. Στις εν λόγω δοκιμές δεν επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χορήγηση υπερτονικού αλατούχου διαλύματος.

Το προκαθορισμένο πρωτεύον τελικό σημείο, ήτοι η αλλαγή από την τιμή αναφοράς για την FEV<sub>1</sub> (ml) στον τροποποιημένο προς θεραπεία πληθυσμό (n=269 και 297 στις μελέτες DPM-CF-301 και DPM-CF-302, αντίστοιχα) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου κατά την περίοδο διάρκειας 26 εβδομάδων, παρατίθεται στον Πίνακα 1 παράλληλα με την FEV<sub>1</sub> που παρουσιάζεται ως προβλεπόμενη απόλυτη και σχετική αλλαγή σε %.

Πίνακας 1 – Αλλαγή στην τιμή FEV<sub>1</sub> ως προς την τιμή αναφοράς κατά την περίοδο διάρκειας 26 εβδομάδων στον τροποποιημένο προς θεραπεία πληθυσμό και στον ενήλικο πληθυσμό

	Εκτίμηση μεγέθους επίδρασης			
	DPM-CF-301		DPM-CF-302	
	FEV <sub>1</sub> (ΔΕ 95%)	τιμή p	FEV <sub>1</sub> (ΔΕ 95%)	τιμή p
	Συνολικός πληθυσμός			
	N=269		N=297	
<b>Απόλυτη τιμή 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>Προβλεπόμενο απόλυτο %</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>Προβλεπόμενο σχετικό %</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>
	Ενήλικος πληθυσμός			
	N=171		N=144	
<b>Απόλυτη τιμή 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>Προβλεπόμενο απόλυτο %</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>Προβλεπόμενο σχετικό %</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>

Στους χρήστες ανασυνδυασμένης ανθρώπινης δεοξυριβονουκλεάσης στη μελέτη 301, το προβλεπόμενο σχετικό ποσοστό αλλαγής στην τιμή FEV<sub>1</sub> ως προς την τιμή αναφοράς κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων θεραπείας ήταν 2,83 (ΔΕ 95% -0,62, 6,27). Για τους μη χρήστες, η σχετική αλλαγή ήταν 4,30 (ΔΕ 95% 0,53, 8,07). Στη μελέτη 302 η σχετική αλλαγή (ΔΕ 95%) για τους χρήστες ανασυνδυασμένης ανθρώπινης δεοξυριβονουκλεάσης ήταν 3,21 (-0,61, 7,03) και για τους μη χρήστες 4,73 (-1,93, 11,40).

Ο αριθμός των ατόμων με τουλάχιστον έναν πνευμονικό παροξυσμό όπως οριζόταν στο πρωτόκολλο (PDPE, οριζόμενος από την παρουσία τουλάχιστον 4 συμπτωμάτων και σημείων συν της χρήσης ενδοφλέβιων αντιβιοτικών) ήταν, στη μελέτη 301 (προς θεραπεία πληθυσμός), 18,1% στο σκέλος μαννιτόλης και 28% στο σκέλος ελέγχου. Στη μελέτη 302, το 15,2% των ατόμων στο σκέλος μαννιτόλης και το 19% στο σκέλος ελέγχου είχαν στο ιστορικό τους έναν PDPE.

Η εκτιμώμενη επίδραση της θεραπείας (μέση αλλαγή και 95% ΔΕ από την τιμή αναφοράς σε 26 εβδομάδες, πληθυσμός mITT) στην FVC ήταν 108.78 ml (ΔΕ 95%: 49.21, 168.35) στη μελέτη 301 και 71.4 ml (ΔΕ 95%: 10.57, 132.13) στη μελέτη 302.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bronchitol σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις μελέτες DPM-CF-301 και 302, το προβλεπόμενο σχετικό ποσοστό της τιμής FEV<sub>1</sub> σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου στα παιδιά (6-11 ετών) βελτιώθηκε κατά 0,44% (ΔΕ 95% -5,90, 6,77, N=43) και 6,1% (ΔΕ 95% -1,28, 13,54, N=59) στην περίοδο διάρκειας 26 εβδομάδων (p=0,892 και 0,104) αντίστοιχα.

Στους εφήβους (12-17 ετών), η σχετική αλλαγή στο προβλεπόμενο σχετικό ποσοστό της FEV<sub>1</sub> σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου βελτιώθηκε κατά 3,31% (ΔΕ 95% -2,29, 8,90, N=55) και 0,42% (ΔΕ 95% - 5,45, 6,29, N=94) στην περίοδο διάρκειας 26 εβδομάδων (p=0,245 και 0,888) αντίστοιχα.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Σε μελέτη 18 υγιών άρρενων ενήλικων εθελοντών, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εισπνεόμενης κόνεως μαννιτόλης συγκριτικά με την ενδοφλέβια μαννιτόλη ήταν 0,59% ± 0,15.

Η ταχύτητα και ο βαθμός απορρόφησης της μαννιτόλης μετά από εισπνοή παρουσίαζαν ομοιότητες με αυτά που παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση από το στόμα. Η T<sub>max</sub> μετά την εισπνοή ήταν 1,5 ± 0,5 ώρες.

Σε μελέτη 9 ασθενών με κυστική ίνωση (6 ενήλικες, 3 έφηβοι), με χρήση 400 mg εισπνεόμενης μαννιτόλης σε εφάπαξ δόση (ημέρα 1) και στη συνέχεια δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες (ημέρες 2 - 7), οι φαρμακοκινητικές παράμετροι παρουσίαζαν ομοιότητες στους ενήλικες και στους εφήβους, εκτός της μεγαλύτερης μέσης φαινομενικής τελικής διάρκειας ημιζωής για τους εφήβους (ημέρα 1 = 7,29 ώρες, ημέρα 7 = 6,52 ώρες) έναντι των ενηλίκων (ημέρα 1 = 6,10 ώρες, ημέρα 7 = 5,42 ώρες). Συνολικά, η σύγκριση της AUC μεταξύ ημέρας 1 και ημέρας 7 κατέδειξε μη χρονική εξάρτηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων, παρουσιάζοντας γραμμικότητα στο επίπεδο της δοσολογίας που χορηγήθηκε στην εν λόγω μελέτη.

### Βιομετασχηματισμός

Ένα μικρό ποσοστό της συστηματικά απορροφούμενης μαννιτόλης υπόκειται σε ηπατικό μεταβολισμό, σε γλυκογόνο και διοξειδίο του άνθρακα. Μελέτες σε επίμυες, ποντίκια και ανθρώπους έχουν καταδείξει ότι η μαννιτόλη δεν παράγει τοξικούς μεταβολίτες. Η μεταβολική οδός της εισπνεόμενης μαννιτόλης δεν εξετάστηκε σε φαρμακοκινητικές μελέτες.

### Κατανομή

Μελέτες εναπόθεσης στους πνεύμονες κατέδειξαν ποσοστό 24,7% εναπόθεσης της εισπνεόμενης μαννιτόλης επιβεβαιώνοντας την κατανομή της στο όργανο στόχο. Σε μη κλινικές τοξικολογικές μελέτες καταδείχθηκε ότι η μαννιτόλη που εισπνέεται στους πνεύμονες απορροφάται στην αιματική ροή με τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό να επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για τη συσσώρευση της μαννιτόλης στο σώμα και, συνεπώς, η κατανομή της εισπνεόμενης μαννιτόλης δεν εξετάστηκε σε φαρμακοκινητικές μελέτες.

### Αποβολή

Η αθροιστική ποσότητα μαννιτόλης που διηθείται στα ούρα κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου συλλογής ήταν παρόμοια τόσο για την εισπνεόμενη (55%) όσο και για την από του στόματος χορηγούμενη (54%) μαννιτόλη. Στην ενδοφλέβια χορήγηση, η μαννιτόλη αποβάλλεται σχεδόν αναλλοίωτη μέσω σπειραματικής διήθησης και το 87% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα εντός 24 ωρών. Η μέση τελική διάρκεια ημιζωής σε ενήλικες ήταν περίπου 4 έως 5 ώρες από τον ορό και περίπου 3,66 ώρες από τα ούρα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Bronchitol σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί.

Τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία για εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών υποδεικνύουν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της εισπνεόμενης μαννιτόλης είναι παρόμοιες με εκείνες που αναφέρονται για τον ενήλικο πληθυσμό.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε άρρενες επίμυες μετά από 13 εβδομάδες χορήγησης εισπνεόμενης μαννιτόλης παρατηρήθηκαν αυξημένοι αριθμοί κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρωση στους λεμφαδένες της κάτω γνάθου όταν χορηγήθηκαν δόσεις μεγαλύτερες κατά 9,3 φορές της μέγιστης δόσης. Ο αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων ενέπιπτε στο εύρος ιστορικών τιμών ελέγχου, δεν εξελίχθηκε και επιλύθηκε ουσιαστικά έως το τέλος της εν ζωή φάσης της μελέτης και κατόπιν διακοπής της θεραπείας. Η εν λόγω επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε άλλα είδη και δεν κατέληξε σε κλινικές ενδείξεις.

Στους σκύλους παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης βήχα τόσο κατά τη διάρκεια όσο και αμέσως μετά τη χορήγηση χαμηλής και υψηλής δόσης εισπνεόμενης μαννιτόλης. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία μεγαλύτερες από εκείνες που παρατηρούνται κατά τη χορήγηση 13πλάσιας μέγιστης θεραπευτικής δοσολογίας.

Δεν καταδείχθηκε μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική δράση της μαννιτόλης σε δοκιμασίες πρότυπου σετ δοκιμασιών γονοτοξικότητας.

Σε δοκιμασία απομονωμένων οφθαλμών βοοειδών ή μετά από εισαγωγή σε οφθαλμούς κουνελιών δεν καταδείχθηκε ότι η μαννιτόλη έχει ερεθιστική δράση.

Δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία καρκινογόνου δράσης όταν χορηγήθηκε εδώδιμη μαννιτόλη ( $\leq 5\%$ ) σε ποντίκια και επίμυες για περίοδο 2 ετών. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης για την εισπνεόμενη μαννιτόλη.

Δεν έχουν διεξαχθεί αναπαραγωγικές μελέτες και μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας για την εισπνεόμενη μαννιτόλη. Ωστόσο, οι μελέτες που διενεργήθηκαν με τη χορήγηση μαννιτόλης μέσω άλλων οδών δεν κατέδειξαν επίδραση στην επιβίωση του εμβρύου σε ποντίκια, επίμυες και κρικητούς ούτε στην ανάπτυξη του εμβρύου σε επίμυες και κουνέλια.

Δεν έχουν διεξαχθεί αναπαραγωγικές μελέτες σε ζώα για την εισπνεόμενη μαννιτόλη. Ωστόσο, σε μελέτες που διενεργήθηκαν με μαννιτόλη χορηγούμενη από το στόμα δεν καταδείχθηκε τερατογόνος δράση σε ποντίκια ή επίμυες, σε δόσεις έως 1,6 g/kg, ή σε κρικητούς σε δόση 1,2 g/kg.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ουδέν.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Απορρίψτε τη συσκευή εισπνοής και το καπάκι της 1 εβδομάδα μετά την πρώτη χρήση.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Να αποθηκεύονται στη συσκευασία κυψέλης για να προστατεύονται από την υγρασία. Τα καψάκια πρέπει να αφαιρούνται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αλουμινένια συσκευασία κυψέλης αλουμινίου/πολυαμιδίου/PVC. Κουτιά που περιέχουν 10 ή 280 καψάκια για δοσολογία έναρξης και για θεραπευτική χρήση αντίστοιχα.

Το κουτί για δοσολογία έναρξης περιέχει 1 κυψέλη(με 10 καψάκια) και μια συσκευή εισπνοής.

Το κουτί για θεραπεία 2 εβδομάδων περιέχει 28 κυψέλες (με 10 καψάκια έκαστη) και δύο συσκευές εισπνοής.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited,  
20 Moorgate,  
London,  
EC2R 6AY  
Ηνωμένο Βασίλειο.

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/12/760/001-002

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Απριλίου 2012  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουάριος 2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

11.01.2017

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.