

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bronchitol 40 mg polvo para inhalación, cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 40 mg de manitol.

La dosis media aportada por cada cápsula es de 32,2 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación, cápsula dura.

Cápsulas duras transparentes incoloras con la inscripción «PXS 40 mg», que contienen un polvo de color blanco o casi blanco.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Bronchitol está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en adultos de 18 años de edad y mayores como tratamiento añadido al mejor tratamiento disponible.

### 4.2 Posología y forma de administración

La dosis inicial de Bronchitol se debe administrar bajo supervisión y vigilancia de un médico con experiencia u otro profesional sanitario debidamente formado y equipado para realizar espirometrías, vigilar la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) y controlar un broncoespasmo agudo (ver secciones 4.4 y 4.8), incluido el uso adecuado de un equipo de reanimación.

#### Posología

##### *Evaluación de la dosis inicial*

Antes de comenzar el tratamiento con Bronchitol, se debe evaluar en todos los pacientes una posible hiperreactividad bronquial al manitol inhalado durante la administración de la dosis inicial (ver secciones 4.4 y 5.1).

El paciente debe recibir tratamiento previo con un broncodilatador 5-15 minutos antes de recibir la dosis inicial, pero después de medir el FEV<sub>1</sub> basal y la SpO<sub>2</sub> (saturación de oxígeno en sangre). Todas las mediciones del FEV<sub>1</sub> y la monitorización de la SpO<sub>2</sub> se deben realizar 60 segundos después de la inhalación de la dosis.

Es importante enseñar al paciente a usar la técnica de inhalación correcta durante la evaluación de la dosis inicial.

La evaluación a la dosis inicial se realizará siguiendo los pasos siguientes:

Paso 1: Se miden los valores de basales de FEV<sub>1</sub> y SpO<sub>2</sub> antes de administrar la dosis inicial

Paso 2: El paciente inhala 40 mg (1 cápsulas de 40 mg) y se monitoriza la SpO<sub>2</sub>

Paso 3: El paciente inhala 80 mg (2 cápsulas de 40 mg) y se monitoriza la SpO<sub>2</sub>

Paso 4: El paciente inhala 120 mg cápsulas (3 cápsulas de 40 mg), se mide el FEV<sub>1</sub> y se monitoriza la SpO<sub>2</sub>.

Paso 5: El paciente inhala 160 mg cápsulas (4 cápsulas de 40 mg), se mide el FEV<sub>1</sub> y se monitoriza la SpO<sub>2</sub>.

Paso 6: Se mide el FEV<sub>1</sub> del paciente 15 minutos después de recibir la dosis inicial.

Los pacientes con asma pueden presentar un broncoespasmo leve transitorio tras someterse con éxito a la evaluación de la dosis inicial y, por consiguiente, se debe vigilar a todos los pacientes hasta que el FEV<sub>1</sub> haya regresado a sus valores basales.

#### *Pauta de administración de dosis terapéuticas*

La pauta de dosis terapéutica no se debe prescribir hasta que se haya llevado a cabo la evaluación de dosis de inicio. El paciente debe completar y superar la evaluación dosis de inicio antes de comenzar con el tratamiento de Bronchitol.

Se debe administrar un broncodilatador de 5 a 15 minutos antes de cada dosis de Bronchitol.

La dosis recomendada de Bronchitol es de 400 mg dos veces al día. Para ello, el paciente tiene que inhalar el contenido de diez cápsulas utilizando el inhalador dos veces al día.

La dosis debe tomarse a la mañana y a la noche, y la dosis de la noche debe tomarse de entre 2 a 3 horas antes de irse a dormir.

En los pacientes que reciben varios tratamientos distintos, el orden recomendado es el siguiente:

1. Broncodilatador
2. Bronchitol
3. Fisioterapia/ejercicio
4. Dornsasa alfa (si procede)
5. Antibióticos inhalados /si procede)

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes mayores (de más de 65 años)*

No existe información suficiente sobre esta población para apoyar una recomendación a favor o en contra de un ajuste de dosis.

##### *Insuficiencia renal o hepática*

No se ha estudiado específicamente Bronchitol en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Los datos disponibles de los estudios DPM-CF-301 y 302 indican que no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Bronchitol en niños y adolescentes de 6 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2; sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Bronchitol en niños menores de 6 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Bronchitol es para uso por inhalación utilizando el inhalador suministrado en el envase. No se debe administrar por ninguna otra vía, ni utilizando ningún otro inhalador. Las cápsulas no se deben tragar.

Las cápsulas se cargan en el inhalador de una en una. El contenido de las cápsulas se inhala utilizando el inhalador y realizando una o dos inspiraciones. Tras la inhalación, se desecha la cápsula vacía antes de introducir una nueva cápsula en el inhalador dejando que transcurra el menor tiempo posible entre una cápsula y la siguiente.

El inhalador se debe sustituir después de una semana de uso. Si el inhalador necesita limpieza, hay que asegurarse de que el dispositivo esté vacío, luego lavarlo con agua caliente y, antes de volver a utilizarlo, dejar que se seque bien al aire.

Las instrucciones detalladas sobre el uso del inhalador pueden encontrarse en el prospecto. Se debe aconsejar a los pacientes que las lean atentamente.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo.

Hiperreactividad bronquial al manitol inhalado (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hiperreactividad al manitol

Se debe supervisar a los pacientes por riesgo de hiperreactividad bronquial al manitol inhalado durante su evaluación de dosis de inicio antes de comenzar con la pauta de dosis terapéutica de Bronchitol. Si el paciente no es capaz de realizar una espirometría o completar la evaluación de dosis de inicio, no se le debe prescribir Bronchitol. A los pacientes que demuestren hiperreactividad no se les debe prescribir la pauta de dosis terapéutica de Bronchitol (ver sección 4.3.). Se deben aplicar las precauciones habituales en relación con la aparición de hiperreactividad bronquial (ver sección 4.2).

Al paciente se lo categoriza hiperreactivo al manitol inhalado y no se le debe prescribir la pauta de dosis terapéutica si experimenta alguno de los siguientes casos durante la evaluación de dosis de inicio:

- $\geq 10$  % de descenso de la  $SpO_2$  respecto al valor basal en cualquier punto de la evaluación;
- $\geq 20$  % de descenso del  $FEV_1$  respecto al valor basal con una dosis acumulada de 240 mg;
- 20- $<50$  % de descenso del  $FEV_1$  (respecto al valor basal) al final de la evaluación, sin que retorne a  $<20$  % en un plazo de 15 minutos;
- $\geq 50$  % de descenso del  $FEV_1$  (respecto al valor basal) al final de la evaluación.

Si se sospecha una reacción hiperreactiva inducida por el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con Bronchitol.

#### Broncoespasmo

Existe la posibilidad de que se produzca un broncoespasmo con la inhalación de medicamentos y se han notificado casos con Bronchitol en ensayos clínicos, incluso en pacientes que no se mostraron hiperreactivos a la dosis inicial del manitol inhalado (ver sección 4.8). El broncoespasmo se debe tratar con un broncodilatador o según esté médicamente indicado.

Si existen indicios de broncoespasmo inducido por el tratamiento, el médico debe evaluar cuidadosamente si los beneficios del uso continuado de Bronchitol son mayores que los riesgos para el paciente.

Se debe examinar formalmente a todos los pacientes después de unas seis semanas de tratamiento con Bronchitol para evaluar la presencia de signos y síntomas indicativos de broncoespasmo inducido por sustancias activas. En caso de duda, se debe repetir la evaluación de la dosis inicial descrita en la sección 4.2.

#### Asma

No se ha estudiado adecuadamente la seguridad/eficacia del manitol en pacientes con asma. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con asma por si empeoran los signos y síntomas de asma después de la dosis inicial de Bronchitol.

Se debe aconsejar a los pacientes que informen al médico si presentan signos y síntomas de empeoramiento del asma cuando reciban las dosis terapéuticas. Si existen indicios de broncoespasmo inducido por el tratamiento, el médico debe evaluar cuidadosamente si los beneficios del uso continuado de Bronchitol son mayores que los riesgos para el paciente. El broncoespasmo se deben tratar con un broncodilatador o según esté médicamente indicado.

#### Hemoptisis

Se ha notificado hemoptisis de manera frecuente en pacientes que recibieron Bronchitol en ensayos clínicos. No se ha estudiado Bronchitol en pacientes con antecedentes de episodios importantes de hemoptisis (>60 ml) en los tres meses anteriores. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y, si presentan hemoptisis masiva, se debe retirar el tratamiento con Bronchitol. Se considera que una hemoptisis es masiva/grave si se presenta:

- hemorragia aguda  $\geq 240$  ml en un período de 24 horas
- hemorragia recurrente  $\geq 100$  ml/día durante varios días

La reinstauración o retirada de Bronchitol tras episodios menores de hemoptisis se basará en el juicio clínico.

#### Tos

La tos fue notificada de manera muy frecuente con el uso de Bronchitol en ensayos clínicos (ver sección 4.8). Se debe enseñar a los pacientes a utilizar una técnica de inhalación correcta durante el tratamiento y aconsejarles que informen a su médico si presentan tos persistente con el uso de Bronchitol.

#### Deterioro de la función respiratoria

No se ha demostrado la seguridad y eficacia en pacientes con un FEV<sub>1</sub> inferior al 30 % del valor previsto (ver sección 5.1). No se recomienda el uso de Bronchitol en estos pacientes.

#### Bronquiectasias sin FQ

No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes con bronquiectasias sin FQ. Por consiguiente, no se recomienda su tratamiento con Bronchitol.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Sin embargo, se ha utilizado Bronchitol en ensayos clínicos conjuntamente con los tratamientos habituales para la fibrosis quística, como mucolíticos, antibióticos (como tobramicina y colistimetato sódico), broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticosteroides inhalados y sistémicos y analgésicos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de manitol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconocen los efectos de una posible reacción hiperreactiva en la madre o el feto, por lo que se recomienda precaución cuando se prescriba Bronchitol a mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bronchitol durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si el manitol se excreta en la leche materna. No se ha estudiado la excreción de manitol en la leche en animales. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Bronchitol, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

No hay datos clínicos relativos al efecto del manitol en la fertilidad. No se han realizado estudios de reproducción en animales con manitol inhalado. Sin embargo, los estudios con manitol administrado por vía oral no sugieren efectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bronchitol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

##### Evaluación de dosis inicial

La reacción adversa que se observa con más frecuencia asociada al uso de Bronchitol durante la evaluación de la dosis inicio es la tos (3,6 % de los pacientes) (ver sección 4.4).

La reacción adversa más importante asociada al uso de Bronchitol durante la evaluación de la respuesta a la dosis inicial es el broncoespasmo (ver sección 4.4).

##### Pauta de administración de dosis terapéuticas

La reacción adversa que se observa con más frecuencia asociada al uso de Bronchitol es la tos (ver sección 4.4). Este efecto se observó en el 10,2 % de los pacientes en comparación con el 5,0 % de los pacientes del grupo de control. La tos que obligó a suspender el tratamiento fue también un efecto observado de manera frecuente en el 4,7 % de los pacientes del grupo tratado con Bronchitol.

La reacción adversa más importante asociada al uso de Bronchitol es la hemoptisis. La proporción de pacientes que experimentaron hemoptisis como reacción adversa fue del 7,3 % y del 2,9 % en los grupos de Bronchitol en los ensayos 301 y 302, respectivamente, frente al 3,4 % y el 0 % en los grupos de control. La incidencia total de hemoptisis incluso durante la exacerbación fue del 15,8 % en el grupo de manitol y del 14,6 % en el grupo de control (ver sección 4.4).

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias indicadas en las tablas 1 y 2 se basan en las observaciones realizadas el día de la selección y en dos ensayos clínicos comparativos principales que investigaron el efecto de Bronchitol (población de seguridad, 361 pacientes tratados con Bronchitol).

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), muy raras ( $\geq 1/100\ 000$  a  $< 1/10\ 000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con Bronchitol durante la fase de tratamiento y el día de la selección

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Portador de enfermedad bacteriana Candidiasis oral Infección estafilocócica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Disminución del apetito Diabetes relacionada con FQ Deshidratación <sup>1</sup>

Trastornos psiquiátricos			Insomnio inicial Pensamientos patológicos
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo <sup>2</sup>
Trastornos del oído y del laberinto			Otalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Hemoptisis Agravamiento de una afección <sup>2</sup> Dolor faringolaríngeo Tos <sup>1</sup> Molestias torácicas <sup>2</sup> Sibilancias Tos productiva Irritación de garganta	Sibilancias <sup>1</sup> Espujo bacteriano identificado Asma Rinorrea Broncoespasmo <sup>2</sup> Prueba de esputo positiva a hongos Disfonía Disnea Hiperventilación Trastorno obstructivo de las vías respiratorias Congestión de las vías respiratorias Cambio de coloración del esputo Bronquitis Bronconeumonía Infección pulmonar Faringitis Infección de las vías respiratorias altas Hipoxia <sup>1</sup> Tos productiva <sup>1</sup> Disminución del volumen espiratorio forzado <sup>1</sup> Dolor torácico <sup>1</sup> Irritación de garganta <sup>1</sup>
Trastornos gastrointestinales		Vómitos después de toser Vómitos	Náuseas <sup>2</sup> Vómitos <sup>1</sup> Diarrea <sup>1</sup> Eructos Flatulencia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Glosodinia Arcadas <sup>2</sup> Estomatitis Dolor abdominal superior <sup>1</sup> Estomatitis aftosa <sup>1</sup> Odinofagia <sup>1</sup> Vómitos después de toser <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné Sudor frío Prurito Exantema Erupción pruriginosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor torácico musculoesquelético Artralgia

			Dolor de espalda Rigidez articular Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Enfermedad parecida a la gripe Cansancio <sup>2</sup> Dolor de hernia Malestar general Pirexia
Exploraciones complementarias			Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reacción adversa ocurrida el día de la selección

<sup>2</sup>Reacción adversa ocurrida durante la fase de tratamiento o el día de la selección

#### Descripción de reacciones adversas determinadas

Veintisiete (7 %) de los 389 pacientes incluidos en el ensayo 301 y 14 (4,1 %) de los 342 participantes en el ensayo 302 no fueron aleatorizados debido a la respuesta positiva en la prueba de tolerancia al manitol (PTM). En el ensayo 301, en general los acontecimientos adversos notificados de manera más frecuente durante la PTM fueron tos en 18 sujetos (4,8 %), sibilancias/broncoespasmo en ocho sujetos (2,1 %) y molestias torácicas en seis sujetos (1,6 %). En el ensayo 302, el signo o síntoma clínico notificado de manera más frecuente durante la PTM fue la tos (7,9 %).

#### Población pediátrica (de 6 a 17 años de edad)

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son semejantes a los observados en adultos.

#### *Dosis inicial (de 6 a 17 años de edad)*

La reacción adversa que se observa de manera más frecuente asociados al uso de Bronchitol durante la evaluación de la dosis inicial en la población pediátrica es tos (4,8 % de los pacientes).

La reacción adversa más importante asociada al uso de Bronchitol durante la evaluación de la respuesta a la dosis inicial en la población pediátrica es broncoespasmo.

#### *Pauta de administración de dosis terapéuticas*

La reacción adversa que se observa de manera más frecuente asociada al uso de Bronchitol es la tos. Este efecto se observó en el 7,8 % de los pacientes, frente al 3,8 % en el grupo de control.

La reacción adversa más importante asociada al uso de Bronchitol es la hemoptisis.

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas asociadas al uso de Bronchitol durante la fase de tratamiento y el día de la selección (de 6 a 17 años de edad)

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos			Insomnio inicial
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Mareo <sup>2</sup>
Trastornos del oído y del laberinto			Otalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos <sup>2</sup> Agravamiento de una afección Hemoptisis Dolor faringolaríngeo Esputo bacteriano identificado Molestias torácicas Sibilancias	Bronquitis Bronconeumonía Disfonía Hiperventilación Cambio de coloración del esputo Irritación de garganta Faringitis Infección de las vías



		Asma Tos productiva	respiratorias altas Broncoespasmo <sup>1</sup> Disnea Molestias torácicas <sup>1</sup> Dolor torácico <sup>1</sup>
Trastornos gastrointestinales		Vómitos Vómitos después de toser	Náuseas <sup>2</sup> Vómitos <sup>1</sup> Odinofagia <sup>1</sup> Vómitos después de toser <sup>1</sup> Arcadas <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito Erupción pruriginosa.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Dolor torácico musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Pirexia

<sup>1</sup>Reacción adversa ocurrida el día de la selección

<sup>2</sup>Reacción adversa ocurrida durante la fase de tratamiento o el día de la selección

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación : Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## 4.9 Sobredosis

Las personas sensibles pueden experimentar broncoconstricción en caso de una sobredosis inhalada. Si se produce tos excesiva y broncoconstricción, se debe administrar un agonista beta<sub>2</sub> y oxígeno en caso necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados para la tos y el resfriado, Mucolíticos. Código ATC: R05CB16

#### Mecanismo de acción

Bronchitol es un medicamento hiperosmótico inhalado. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, el manitol inhalado puede cambiar las propiedades viscoelásticas del moco, aumentar la hidratación de la capa de fluido periciliar y contribuir a la expectoración de las secreciones retenidas por medio de la actividad mucociliar. La tos productiva puede contribuir a la eliminación de los esputos.

#### Efectos farmacodinámicos

En la población por intención de tratar (ITT) de un ensayo abierto de determinación de la respuesta a la dosis, DPM-CF-202, la media (DE) de la variación porcentual del FEV<sub>1</sub> con la dosis de 400 mg fue de 8,75 (DE: 12.4) y de -1,569 (DE: 9,0) con la dosis de 40 mg (p < 0,0001).

#### Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado dos ensayos de fase 3 de intervención durante 26 semanas, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados (DPM-CF-301 y DPM-CF-302), en los que 324 (DPM-CF-301) y 318 (DPM-CF-302) pacientes de 6 años y mayores fueron aleatorizados en una proporción de 3:2 a manitol inhalado

400 mg dos veces al día o a control (manitol inhalado 50 mg dos veces al día). Veintisiete (7 %) de los 389 pacientes incluidos en el ensayo 301 y 14 (4,1 %) de los 342 incluidos en el estudio 302 no fueron aleatorizados debido a la respuesta positiva en la prueba de tolerancia al manitol (PTM), definida ésta como 1) un descenso del FEV<sub>1</sub> >20 % respecto al valor basal en la mitad del estudio (etapa 4) o 2) un descenso > 20 % respecto al valor basal al final de la prueba que no se recuperó hasta < 20 % en el plazo de 15 minutos o 3) un descenso del FEV<sub>1</sub> > 50 % respecto a la basal al final de la prueba (etapa 6) o 4) una disminución de la SpO<sub>2</sub> hasta < 89 % durante el procedimiento. Otro 4 % (n=27) de los pacientes de los dos estudios no completaron la PTM ni fueron aleatorizados.

El valor porcentual medio (DE) basal del FEV<sub>1</sub> esperado en el ensayo DPM-CF-301 (población de seguridad, N= 295) fue de 62,4 (DE:16,45) y 61,4 (DE:16,13) en los grupos de manitol y de control, respectivamente. Estas cifras para el ensayo DPM-CF-302 (N=305) son las siguientes: 65,24 (DE:13,90) y 64,35 (DE:15,29). En el ensayo DPM-CF-301, el 64,4 % de los pacientes fueron adultos, mientras que en el ensayo DPM-CF-302 este porcentaje fue del 49,5 %. El 55 % de los pacientes estaba recibiendo ADNasa hr en el ensayo DPM-CF-301, mientras que en el ensayo DPM-CF-302 la recibían el 75 %. El porcentaje de pacientes que recibieron antibióticos inhalados fue del 55 % en el ensayo DPM-CF-301 y del 56 % en el ensayo DPM-CF-302. En ninguno de estos ensayos se permitió la administración concomitante con suero salino hipertónico.

En la tabla 1 se indica la variable principal especificada de antemano, es decir, la variación con respecto al valor basal del FEV<sub>1</sub> (ml) en la población ITT modificada (ITTm) (n=269 y 297 en los ensayos DPM-CF-301 y DPM-CF-302, respectivamente) en comparación con el control durante el período de 26 semanas, junto con el FEV<sub>1</sub> presentado como la variación porcentual (%) absoluta y relativa esperada.

Tabla 1–Variación del FEV<sub>1</sub> con respecto al valor basal durante 26 semanas en la población ITTm y adulta.

	<b>Magnitud estimada del efecto</b>			
	<b>DPM-CF-301</b>		<b>DPM-CF-302</b>	
	<b>FEV<sub>1</sub> (IC del 95 %)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (IC del 95 %)</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>Población total</b>			
	<b>N=269</b>		<b>N=297</b>	
<b>ml absolutos</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>% absoluto esperado</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>% relativo esperado</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>Población adulta</b>			
	<b>N=171</b>		<b>N=144</b>	
<b>ml absolutos</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>% absoluto esperado</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>% relativo esperado</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>

En los usuarios de ADNasa hr en el ensayo 301, la variación relativa del FEV<sub>1</sub> % esperado respecto al valor basal después de 26 semanas de tratamiento fue de 2,83 (IC del 95 % -0,62, 6,27). En los no usuarios, la variación relativa fue del 4,30 (IC del 95 % 0,53, 8,07). En el ensayo 302, la variación relativa (IC del 95 %) de los usuarios y no usuarios de ADNasa hr fue de 3,21 (-0,61, 7,03) y 4,73 (-1,93, 11,40), respectivamente.

El número de sujetos con al menos una exacerbación pulmonar definida en el protocolo (EPDP, definida por la presencia de al menos cuatro síntomas y signos más el uso de antibióticos por vía intravenosa) fue del 18,1 % en el grupo de manitol y del 28 % en el grupo de control del ensayo 301 (población ITT). En el ensayo 302, el 15,2 % de los sujetos del grupo de manitol y el 19 % del grupo de control tuvieron una EPDP.

El efecto estimado del tratamiento (variación media e IC del 95 % con respecto al valor basal durante 26 semanas, población ITTm) en la CVF fue de 108,78 ml (IC del 95 %: 49,21, 168,35) en el ensayo 301 y de 71,4 ml (IC del 95 %: 10,57, 132,13) en el ensayo 302.

### Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Bronchitol no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años (véase sección 4.2.)

En los ensayos DPM-CF-301 y 302, el porcentaje relativo esperado de FEV<sub>1</sub> en comparación con los controles en niños (6-11 años) mejoró en un 0,44 % (IC del 95 % -5,90, 6,77, N=43) y en un 6,1 % (IC del 95 % -1,28, 13,54, N=59) durante 26 semanas (p=0,892 y 0,104) respectivamente.

En adolescentes (12-17 años), el porcentaje relativo esperado del FEV<sub>1</sub> en comparación con los controles mejoró en un 3,31 % (IC del 95 % -2,29, 8,90, N=55) y en un 0,42 % (IC del 95 % -5,45, 6,29, N=94) durante 26 semanas (p=0,245 y 0,888) respectivamente.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En un ensayo realizado en 18 voluntarios varones adultos sanos, la biodisponibilidad absoluta del manitol polvo para inhalación en comparación con el manitol administrado por vía intravenosa fue de 0,59 % ± 0,15. La velocidad y el grado de absorción del manitol inhalado fueron muy similares a las observadas tras la administración oral. El T<sub>max</sub> después de la administración del manitol inhalado fue de 1,5 ± 0,5 horas

En un ensayo de 9 pacientes con fibrosis quística (6 adultos, 3 adolescentes) que recibieron 400 mg de manitol inhalado en una dosis única (día 1) y, posteriormente, dos veces al día durante 7 días (días 2-7), los parámetros farmacocinéticos fueron similares en adultos y adolescentes, excepto por una semivida terminal aparente media mayor en los adolescentes (día 1 = 7,29 horas, día 7 = 6,52 horas) que en los adultos (día 1 = 6,10 horas, día 7 = 5,42 horas). En conjunto, la comparación de las AUC entre el día 1 y el día 7 demostró una independencia respecto al tiempo de la farmacocinética, lo que indica linealidad al nivel de dosis administrado en este ensayo.

### Biotransformación

Un pequeño porcentaje de manitol absorbido sistémicamente sufre metabolismo hepático para dar glucógeno y dióxido de carbono. Los estudios realizados en ratas, ratones y seres humanos han demostrado que el manitol no tiene metabolitos tóxicos. La vía metabólica del manitol inhalado no se ha evaluado en estudios farmacocinéticos.

### Distribución

Los estudios de depósito pulmonar han demostrado una acumulación del 24,7 % del manitol inhalado, lo que confirma su distribución en el órgano diana. Los ensayos de toxicología no clínica indican que el manitol inhalado en los pulmones pasa al torrente sanguíneo y alcanza su concentración máxima en suero al cabo de 1 hora. No hay pruebas de que el manitol se acumule en el organismo, por lo que la distribución del manitol inhalado no se ha examinado en ensayos farmacocinéticos.

### Eliminación

La cantidad acumulada de manitol filtrado a la orina durante un período de recogida de 24 horas fue similar al manitol inhalado (55 %) y al manitol oral (54 %). Cuando se administra por vía intravenosa, el manitol se elimina en gran medida inalterado por filtración glomerular y el 87 % de la dosis se excreta en la orina en 24 horas. La semivida terminal media en adultos fue de aproximadamente 4 a 5 horas en suero y 3,66 horas en orina.

### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Bronchitol en niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad.

. Los ilimitados datos disponibles en la población adolescente de 12 a 17 años indican que los parámetros farmacocinéticos del manitol inhalado son similares a los de la población adulta. No se dispone de datos en niños menores de 12 años.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En ratas macho, después de 13 semanas de administración de manitol, se observó un aumento del número de linfocitos circulantes y plasmocitosis en ganglios linfáticos mandibulares con dosis más de 9,3 veces superiores a la dosis máxima. El recuento elevado de linfocitos se mantuvo dentro de los valores del control histórico, no progresó y prácticamente se resolvió al final de la fase de vida del ensayo y tras la retirada del tratamiento. Este efecto no se observó en otras especies, ni produjo signos clínicos.

En perros se observó un aumento de la incidencia de tos durante e inmediatamente después de la administración de manitol inhalado en dosis bajas y altas. Se produjo un efecto adverso no relacionado con el tratamiento con una dosis 13 veces superior a la dosis terapéutica máxima.

No se observaron efectos mutagénicos ni genotóxicos del manitol cuando se realizó la batería habitual de pruebas de genotoxicidad.

El manitol no se mostró irritante en un ensayo ocular aislado realizado en bovinos, ni cuando se aplicó a los ojos de conejos.

No se observaron indicios de carcinogenicidad cuando se administró manitol en la dieta ( $\leq 5\%$ ) a ratones y ratas durante 2 años. No se han realizado ensayos de carcinogenicidad con manitol inhalado.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con manitol inhalado. Sin embargo, los estudios realizados con manitol administrado por otras vías no indicaron efecto alguno en la supervivencia fetal en ratones, ratas y hámsters, ni en el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con manitol inhalado. Sin embargo, los estudios realizados con manitol administrado por vía oral indican la ausencia de efectos teratógenos en ratones o ratas con dosis de hasta 1,6 g/kg, o en hámsters con dosis de 1,2 g/kg.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ninguno.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Desechar el inhalador y su tapón una semana después del primer uso.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

Se deben conservar en el blíster original para protegerlas de la humedad. Solo se deben sacar las cápsulas justo antes de utilizarlas.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de aluminio/PVC/poliamida. Cajas que contienen 10 o 280 cápsulas para la dosis inicial y el tratamiento, respectivamente.

La caja de dosis inicial contiene 1 blíster (de 10 cápsulas) y un inhalador.

La caja para 2 semanas contiene 28 blísters (de 10 cápsulas cada una) y dos inhaladores.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pharmaceuticals Pharmaxis Limited,  
25 Moorgate,  
London,  
EC2R 6AY,  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/760/001-002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13 de abril de 2012

Fecha de última renovación: 11 enero 2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11.01.2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.