

## **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

#### Posología

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

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

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.

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*

Bronchitol no se ha estudiado formalmente 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<sub>2</sub> respecto al valor basal en cualquier punto de la evaluación;
- $\geq 20$  % de descenso del FEV<sub>1</sub> respecto al valor basal con una dosis acumulada de 240 mg;
- 20-<50 % de descenso del FEV<sub>1</sub> (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<sub>1</sub> (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.

Se deben supervisar a todos los pacientes hasta que su FEV<sub>1</sub> haya vuelto a los niveles iniciales.

#### 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

La seguridad/eficacia del Bronchitol no se ha estudiado formalmente 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 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.

No existen datos sobre el uso concomitante de solución salina hipertónica con Bronchitol, ya que se excluyó de los estudios de Fase 3.

## **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

Se ha evaluado el perfil de seguridad de Bronchitol en estudios clínicos con más de 1200 pacientes. (ver tabla 1).

##### 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 (2,9 % 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 8,3 % de los pacientes en comparación con el 4,0 % 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 4,0 % 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 % 3,3 % y del 3,4 % en los grupos de Bronchitol en los ensayos 301, 302 y 303 respectivamente, frente al 3,4 % el 0 % y el 5,6 % en los grupos de control. La proporción de pacientes que tuvieron hemoptisis , incluida hemoptisis durante la exacerbación, fue del 7,0 % en el grupo de manitol y del 7,7 % en el grupo de control (ver sección 4.4).

##### Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil de seguridad de Bronchitol se basa en los datos de seguridad de los estudios clínicos de Fase III (incluidos los datos sobre la dosis de iniciación).

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 las reacciones adversas con Bronchitol en los estudios de Fase 3 (fase de evaluación de la dosis de iniciación y/o del tratamiento)		
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Portador de enfermedad bacteriana, Bronquitis, Bronconeumonía, Infección pulmonar, Candidiasis oral, Faringitis, Infección estafilocócica, Infección del aparato respiratorio superior

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Disminución del apetito, Diabetes relacionada con FQ, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Insomnio inicial, Pensamientos patológicos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Mareos,
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Otalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Tos, Hemoptisis, Dolor orofaríngeo, Sibilancias
	Poco frecuente	Tos productiva, Irritación de la garganta, Asma, Broncoespasmo, Reducción del volumen de espiración forzado, Rinorrea, Disnea, Disfonía, Hiperventilación, Trastorno obstructivo de las vías respiratorias, Congestión de las vías respiratorias, Cambio de coloración del esputo, Hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Vómitos después de toser, Vómitos
	Poco frecuente	Náuseas, Diarrea, Eructos Flatulencia, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Glosodinia, Arcadas, Estomatitis, Dolor abdominal superior <sup>1</sup> Estomatitis aftosa, Odinofagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Acné, Sudor frío, Prurito, Exantema, Erupción pruriginosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Dolor torácico musculoesquelético, Artralgia, Dolor de espalda, Rigidez articular, Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Empeoramiento de la enfermedad, Molestias en el pecho
	Poco frecuente	Pirexia, Fatiga, Enfermedad similar a la gripe, Dolor de hernia, Malestar, Dolor en el pecho
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, bacterias o resultado positivo de hongos en la prueba de esputo

Las reacciones adversas que se produjeron-solamente con-la-evaluación de la dosis de iniciación (MTT) son deshidratación, disminución del volumen espiratorio forzado, hipoxia, diarrea, dolor en la parte superior del abdomen, estomatitis aftosa, odinofagia, dolor torácico e incremento de la fosfatasa alcalina en sangre.

#### Descripción de reacciones adversas determinadas

Veintisiete (7,1 %) de los 378 pacientes que realizaron la prueba de tolerancia al manitol (PTM) incluidos en el ensayo 301, 18 (5,3 %) de los 341 participantes en el ensayo 302 y 25 (5,1 %) de los 486 participantes en el estudio 303 tuvieron una respuesta positiva en la PTM. En el ensayo 301, en general, las reacciones adversas notificadas de manera más frecuente durante la PTM fueron tos en 20 sujetos (5,3 %), sibilancias/broncoespasmo en siete pacientes (1,9 %) y molestias torácicas en seis pacientes (1,6 %). En el ensayo 302, el efecto secundario notificado de manera más frecuente durante la PTM fue la tos en siete pacientes (2,1 %) así como en el ensayo 303, donde se presentó en ocho pacientes (1,6 %).

#### 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 las reacciones adversas con Bronchitol en los estudios de Fase 3 (fase de evaluación de la dosis de iniciación y/o del tratamiento) de la población pediátrica (entre 6 y 17 años de edad).		
Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio inicial
Sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco Frecuente	Mareo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Otalgia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Tos, Agravamiento de la enfermedad , Hemoptisis, Dolor orofaríngeo, Molestias torácicas, Sibilancias Asma, Tos productiva
	Poco frecuente	Bronquitis, Bronconeumonía, Disfonía, Hiperventilación, Cambio de coloración del esputo, Irritación de garganta Faringitis, Infección de las vías respiratorias altas, Broncoespasmo, Disnea, Dolor torácico
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Vómitos, vómitos después de toser
	Poco frecuente	Nauseas, Odinofagia, Arcadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, erupción pruriginosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Dolor torácico musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente	Pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Esputo bacteriano identificado

Las reacciones adversas que se produjeron solamente con-la evaluación de la dosis de iniciación (MTT) son broncoespasmo, dolor torácico, odinofagia y arcadas.



### 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 tres ensayos de fase 3 de intervención durante 26 semanas, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y controlados (DPM-CF-301, DPM-CF-302 y DPM-CF-303), 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). En el tercer estudio (DPM-CF-303) se aleatorizaron 423 pacientes adultos en una proporción de 1:1 a 400 mg de manitol inhalado dos veces al día o de control. Veintisiete (7,1 %) de los 378 pacientes que realizaron la prueba de tolerancia de manitol (PTM) en el ensayo 301, 18 (5,3 %) de los 341 pacientes del estudio 302 y 25 de los 486 pacientes (5,1 %) del ensayo 303 tuvieron una respuesta positiva en la 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 2,84 % (n=34) de los pacientes de los tres 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-303 (N=423) el porcentaje de FEV<sub>1</sub> inicial que se predijo fue de 63,17 (DE: 15,15) y 62,98 (DE: 13,65). 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 ensayo DPM-CF-303 se realizó íntegramente con pacientes adultos. 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 % y en DPM-CF-303 era de 67,6 %. El porcentaje de pacientes que recibieron antibióticos inhalados fue del 55 % en el ensayo DPM-CF-301, del 56 % en el ensayo DPM-CF-302 y un 52 % en el ensayo DPM-CF-303. 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, 297 y 423 en los ensayos DPM-CF-301, DPM-CF-302 y en DPM-CF-303 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 3–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>DPM-CF-303</b>	
	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>Población total</b>					
	<b>N=269</b>		<b>N=297</b>		<b>N=423</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>54</b> (8, 100)	<b>0,020</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>1,2</b> (0,07, 2,4)	<b>0,037</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>2,3</b> (0,3, 4,2)	<b>0,024</b>
	<b>Población adulta</b>					
	<b>N=171</b>		<b>N=144</b>		<b>N=423</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>54</b> (8, 100)	<b>0,020</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>1,2</b> (0,07, 2,4)	<b>0,037</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>	<b>2,3</b> (0,3, 4,2)	<b>0,024</b>

Nota: hubo algunas diferencias en los métodos de análisis entre los tres ensayos. En DPM-CF-303 la introducción de datos omitidos se realizó mediante traslación del dato inicial (baseline observation carried forward, BOCF) mientras que no se realizó introducción de datos en DPM-CF-301 ni en DPM-CF-302.

El efecto del tratamiento con Bronchitol con respecto a VEF<sub>1</sub> fue menos evidente en el subgrupo de pacientes que recibían rhdNase concomitante. 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. En el ensayo 303, la variación relativa (IC del 95 %) de los usuarios y no usuarios de ADNasa hr fue de 1,30 (-0,91, 3,51) y 4,45 (0,52, 8,38), respectivamente.

El estudio 303 no mostró un efecto superior del tratamiento con Bronchitol sobre el FEV<sub>1</sub> en mujeres, en las que la evolución de la enfermedad preexistente de fibrosis quística puede ser peor que en los hombres por razones que no están del todo claras. En las mujeres, el cambio medio ajustado en el VEF<sub>1</sub> fue de 27 ml para Bronchitol y 44 ml para el grupo de control, lo que sugiere una mejoría potencialmente inferior en la actividad pulmonar con Bronchitol en comparación con el control, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,480).

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. En el ensayo 303, 13,4 % de los sujetos del grupo de manitol y el 13,6 % del grupo del control tuvieron 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, y 40 ml (IC de 95 %: -12,92) en el ensayo 303).

### 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**

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

## **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 de enero de 2017

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

25.02.2019

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