

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Osmohale, polvo para inhalación (cápsulas duras)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 cápsula contiene 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg de manitol

La dosis aportada por cada cápsula de 5, 10, 20 y 40 mg es de aproximadamente 3,4, 7,7, 16,5 y 34,1 mg, respectivamente.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación (cápsulas duras) (polvo para inhalación).

El polvo es blanco o casi blanco.

La cápsula vacía es transparente.

La cápsula de 5 mg es mitad blanca y mitad transparente, con la inscripción 5 mg.

La cápsula de 10 mg es mitad amarilla y mitad transparente, con la inscripción 10 mg.

La cápsula de 20 mg es mitad rosa y mitad transparente, con la inscripción 20 mg.

Las cápsulas de 40 mg son mitad rojas y mitad transparentes, con la inscripción 40 mg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Osmohale está indicado para identificar la hiperreactividad bronquial en sujetos con un FEV₁ basal del 70% o más del valor esperado.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos

Las cápsulas se presentan en forma de equipo con la suficiente cantidad de cápsulas para completar una prueba de provocación con dosis máxima, y un inhalador.

La respuesta de las vías aéreas a Osmohale se mide mediante la prueba de volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁).

Antes de la prueba de provocación se debe realizar una espirometría, y establecer la reproducibilidad del FEV₁ basal.

Se deberá sentar al paciente cómodamente e indicarle que mantenga una buena postura, de modo de contribuir a una llegada efectiva de Osmohale a los pulmones. La prueba se desarrollará de la siguiente forma:

1. Aplique una pinza nasal. Se debe indicar al paciente que respire por la boca.
2. Inserte la cápsula de 0 mg en el inhalador. Perfore la cápsula presionando cuidadosamente los botones ubicados en los costados del dispositivo; hágalo sólo una vez, ya que una segunda

- perforación podría romper las cápsulas.
- El paciente debe exhalar completamente, antes de inhalar del aparato con una inspiración rápida, profunda y controlada.
 - Al final de la inspiración profunda ponga a funcionar un temporizador de 60 segundos. El paciente debe retener la respiración durante 5 segundos y exhalar por la boca antes de retirar la pinza nasal.
 - Al finalizar los 60 segundos, mida el FEV₁ como mínimo por duplicado, para obtener dos mediciones reproducibles. La lectura mayor será el valor basal del FEV₁. El FEV₁ objetivo se calcula multiplicando el FEV₁ por 0,85.
 - Inserte la cápsula de 5 mg en el inhalador, y proceda según se indica en los párrafos anteriores.
 - Repita los pasos 1 a 5 conforme a las etapas de dosis de la siguiente tabla, hasta que el paciente muestre una respuesta positiva o se le hayan administrado 635 mg.

ETAPAS DE DOSIFICACIÓN PARA LA PROVOCACIÓN CON OSMOHALE			
Nro. de dosis	Dosis en mg	Dosis acumulativa en mg	Cápsulas por dosis
1	0	0	1
2	5	5	1
3	10	15	1
4	20	35	1
5	40	75	1
6	80	155	2 x 40 mg
7	160	315	4 x 40 mg
8	160	475	4 x 40 mg
9	160	635	4 x 40 mg

Se obtiene una respuesta positiva cuando el paciente experimenta cualquiera de las siguientes reacciones:

Una disminución del 15% en el FEV₁ con respecto al valor basal (dosis de 0 mg)
o
una disminución incremental del 10% en el FEV₁ entre las dosis

Ejemplos de pruebas positivas:

- Disminución del FEV₁ tras la dosis de la etapa 2: 3%
Disminución del FEV₁ tras la dosis de la etapa 3: 8%
Disminución del FEV₁ tras la dosis de la etapa 4: 16%
- como la disminución total es del 16% ($\geq 15\%$), la prueba es positiva.
- Disminución del FEV₁ tras la dosis de la etapa 2: 3%
Disminución del FEV₁ tras la dosis de la etapa 3: 14%
- si bien la disminución total es $< 15\%$, la disminución incremental es del 11% ($\geq 10\%$) y la prueba es positiva.

Aspectos por recordar:

- Debe haber un mínimo retardo entre la medición del FEV₁ y la siguiente dosis, de modo que el efecto osmótico en la vía aérea sea acumulativo.
- Tras la administración de cada dosis deben obtenerse como mínimo 2 mediciones aceptables del FEV₁. Puede que se requieran más de 2 mediciones, por ejemplo en caso de variabilidad entre las lecturas, o por maniobras impropias durante la medición (como un acceso de tos).
- Las dosis de 80 y 160 mg se administran mediante múltiplos de las cápsulas de 40 mg (es decir, 2 x 40 mg y 4 x 40 mg, respectivamente). No hay intervalo entre la administración de múltiples cápsulas para estas dosis. Cada cápsula debe administrarse de inmediato tras la anterior, hasta que se haya inhalado la dosis total.

4. Tras la inhalación de cada dosis se debe controlar la cápsula, para verificar que esté vacía. Es posible que deba hacerse una segunda inhalación de la misma cápsula si la dosis no se dispersó por completo.

La mayoría de los pacientes se recupera espontáneamente tras la prueba de provocación; no obstante, los que presenten una reacción positiva o sufran un empeoramiento del asma deberán recibir una dosis estándar de un agonista beta₂ para acelerar dicha recuperación. A aquellos que presenten un resultado negativo también puede administrárseles una dosis estándar de un agonista beta₂ para acelerar la recuperación. Tras la administración de un agonista beta₂, el FEV₁ normalmente vuelve al valor basal en un período de 10 a 20 minutos. Se debe monitorizar a los pacientes hasta que el FEV₁ haya regresado a un valor dentro del 5% con respecto al valor basal.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

La prueba con Osmohale no debe utilizarse en pacientes menores de 6 años, dada su incapacidad para producir mediciones espirométricas reproducibles (véase la sección 5.1).

La información sobre el uso de Osmohale en pacientes de 6 a 18 años de edad es limitada; en consecuencia no se recomienda el uso de Osmohale en esta población.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al manitol o a cualquiera de los componentes de la cápsula.

No debe administrarse Osmohale a pacientes con limitación respiratoria severa (FEV₁ esperado <50% o <1,0 l), o afecciones que puedan verse comprometidas por la inducción de broncoespasmos o la repetición de maniobras de soplado. Entre éstas se incluyen: aneurisma cerebral o aórtico, hipertensión no controlada, infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en los seis meses anteriores.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Osmohale debe administrarse exclusivamente por inhalación. La inhalación de manitol provoca broncoconstricción. La prueba de inhalación de Osmohale sólo debe ser realizada en clínicas o laboratorios adecuados, por un médico u otro profesional sanitario debidamente capacitado para realizar pruebas de provocación bronquial y para manejar broncoespasmos agudos, y bajo la supervisión de un médico experimentado. El médico responsable, con la debida capacitación para tratar broncoespasmos agudos, lo que incluye el uso apropiado del equipamiento de resucitación, deberá estar lo suficientemente cerca como para responder rápidamente ante una emergencia. Se deberá contar con estetoscopio, esfigmomanómetro y oxímetro de pulso. Una vez comenzada la administración de Osmohale, no debe dejarse al paciente sin supervisión durante el procedimiento.

En el área de realización de la prueba deberá contarse con medicamentos para el tratamiento de broncoespasmos graves. Entre ellos se incluyen adrenalina para inyección subcutánea, y salbutamol u otros agonistas beta en inhaladores con dosis graduadas. Deberá contarse con oxígeno. Deberá tenerse a disposición un nebulizador de pequeño volumen para la administración de broncodilatadores.

Se deben observar las precauciones generales para la realización de espirometrías y pruebas de provocación bronquial, incluidas precauciones adicionales en pacientes con las siguientes condiciones: insuficiencia respiratoria (FEV₁ basal inferior al 70% de los valores normales esperados o un valor absoluto de 1,5 l o menos en adultos), broncoconstricción inducida por espirometría, hemoptisis de origen desconocido, neumotórax, cirugía abdominal o torácica reciente, cirugía intraocular reciente, angina inestable, incapacidad de llevar a cabo una espirometría de calidad aceptable o infección del tracto respiratorio inferior o superior en las 2 semanas previas.

Si el paciente presenta asma inducida por la espirometría, o la caída del FEV₁ es superior al 10% ante la administración continua tras la cápsula de 0 mg, se deberá aplicar una dosis estándar de broncodilatador y se suspenderá la provocación con Osmohale.

Ejercicios: El ejercicio físico vigoroso deberá evitarse por completo el día de la prueba, ya que puede afectar los resultados.

Fumar: Como fumar puede afectar los resultados de la prueba, se recomienda que los pacientes se abstengan de hacerlo durante un mínimo de 6 horas previas al estudio.

La prueba de Osmohale no debe utilizarse en pacientes menores de 6 años de edad, debido a su incapacidad para proporcionar mediciones espirométricas reproducibles.

La información sobre el uso de Osmohale en pacientes de 6 a 18 años de edad es limitada; en consecuencia no se recomienda el uso de Osmohale en esta población.

No se han investigado los efectos de la repetición de pruebas con Osmohale en un periodo breve; en consecuencia, se debe prestar especial consideración al uso repetido de Osmohale.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso regular de corticosteroides inhalados reduce la sensibilidad de las vías respiratorias a Osmohale, y en muchas personas se produce una inhibición completa de la respuesta de dichas vías.

Como pueden afectar los resultados, antes de realizar una prueba con Osmohale se deberá suspender la administración de los medicamentos siguientes:

Los períodos recomendados para la suspensión de los medicamentos antes de la prueba con Osmohale se enumeran en la siguiente tabla.

Tiempo de suspensión	Medicamento
6-8 horas	AGENTES ANTIINFLAMATORIOS INHALADOS NO ESTEROIDES por ej. cromoglicato de sodio; nedocromil sódico
8 horas	AGONISTAS BETA₂ DE ACCIÓN RÁPIDA , por ej. salbutamol; terbutalina
12 horas	CORTICOSTEROIDES INHALADOS por ej. beclometasona dipropionato; budesonida; fluticasona propionato
12 horas	BROMURO DE IPRATROPIO
24 horas	AGONISTAS BETA₂ DE EFECTO PROLONGADO por ej. salmeterol; formoterol
24 horas	CORTICOSTEROIDES INHALADOS MÁS AGONISTAS BETA₂ DE EFECTO PROLONGADO por ej. fluticasona y salmeterol; budesonida y formoterol
24 horas	TEOFILINA
72 horas	BROMURO DE TIOTROPIO
72 horas	ANTIISTAMÍNICOS por ej. cetirizina, fexofenadina y loratadina

4 días	ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS por ej. montelukast sódico
--------	--

Alimentos: La ingesta de cantidades significativas de café, té, bebidas cola, chocolate u otros alimentos que contienen cafeína puede disminuir la reactividad bronquial, y se deberán evitar por completo el día del estudio.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos sobre la utilización de D-manitol en el tratamiento de mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos sobre el desarrollo embrional / fetal (véase la sección 5.3).

Se desconocen los efectos de una posible reacción de hiperreactividad sobre la madre y/o el feto, y en consecuencia no debería administrarse Osmohale a mujeres embarazadas.

Como se asume que la exposición sistémica general al D-manitol inhalado es muy baja, no se esperan efectos en los niños alimentados con leche materna. Osmohale puede ser utilizado durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; no obstante, no hay efectos conocidos.

4.8 Reacciones adversas

Un resultado positivo con Osmohale puede producir síntomas de broncospasmo tales como opresión en el pecho, tos o respiración sibilante.

La población de seguridad en el estudio pivotal de Osmohale consistió en 627 sujetos. Se monitorizaron las reacciones adversas desde el principio de la prueba de provocación hasta una semana después del día de la prueba. Debido a la breve semivida del manitol, se espera que el vínculo causal disminuya durante este período. No se informó ninguna reacción adversa grave durante el estudio. La mayoría de las reacciones adversas fue de carácter leve y pasajero.

La mayor parte de los pacientes experimentó tos durante la provocación; no obstante, en la mayoría de ellos (83%) fue sólo ocasional. En el resto, el episodio fue lo suficientemente frecuente como para causar ciertas demoras en la continuación de la provocación (16%), o su interrupción (1%). Otro acontecimiento adverso frecuentemente informado fue el dolor laringofaríngeo; se puede reducir su ocurrencia si se enjuaga la boca después de la prueba.

Las reacciones adversas más frecuentes (que se presentaron como mínimo en el 1% de los pacientes a los que se administró manitol) informadas en el estudio fundamental se enumeran a continuación, por clasificación de órganos y frecuencia absoluta:

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes (≥1/10): Cefalea

Frecuentes (≥1/100 a <1/10): Mareos

Trastornos oculares:

Frecuentes (≥1/100 a <1/10): Prurito en los ojos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Dolor laringofaríngeo, Tos*, Rinorrea, Irritación de garganta, Asma agravada, Disnea

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Náuseas, Dolor en la parte superior del abdomen, Diarrea, Vómitos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Dolor de espalda

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio superior

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Fatiga, Opresión en el pecho

* La tos únicamente fue definida como reacción adversa durante la prueba de provocación en caso de provocar la interrupción de la provocación.

4.9 Sobredosis

Las personas susceptibles pueden sufrir una reacción de hiperreactividad ante una sobredosis. La reacción puede tratarse con un broncodilatador. Existe cierta experiencia con Osmohale en estudios clínicos en los que los pacientes experimentaron una disminución del 15% del FEV₁ e inhalaron una dosis adicional (en estos estudios se utilizó un 20-25% como disminución objetivo del FEV₁). La máxima caída medida fue del 50,2%. Si se produce una broncoconstricción excesiva se debe administrar un agonista beta₂, y oxígeno en caso necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes diagnósticos, código ATC: V04CX

Osmohale es una prueba de provocación bronquial indirecta que se utiliza para medir la hiperreactividad bronquial.

Los datos publicados indican que el manitol inhalado aumenta la osmolaridad de las vías respiratorias, lo que provoca la liberación de diferentes mediadores de la broncoconstricción de las células inflamatorias dentro de las vías aéreas. Los mediadores actúan entonces a través de receptores específicos y causan la contracción del músculo liso bronquial y el estrechamiento de las vías aéreas.

Ensayos clínicos:

La capacidad de la prueba con Osmohale para identificar la hiperreactividad bronquial fue investigada en un estudio clínico en el que participaron 646 sujetos (de 6 a 83 años de edad), de los cuales 466 sujetos adultos (de 18 años y más) completaron el ensayo. Los sujetos fueron sometidos a dos pruebas de provocación: una con manitol y otra con solución salina hipertónica, en dos visitas separadas.

Tras la finalización del estudio, un neumólogo evaluó los datos y clasificó a los sujetos como clínicamente asmáticos y no asmáticos, conforme a sus antecedentes médicos, antecedentes de síntomas respiratorios, medicamentos y los resultados de la provocación con solución salina hipertónica. Con respecto a este diagnóstico clínico, en los adultos la provocación con manitol presentó una sensibilidad del 55% y una especificidad del 98%. El valor predictivo positivo fue del 99% y el valor predictivo negativo del 34%.

La prueba de provocación con manitol fue positiva (una caída del 15% en el FEV₁) en 211 sujetos adultos, con una dosis promedio de 120,2 mg. El promedio de caída máxima del FEV₁ (\pm SD) para las dos provocaciones fue comparable: 21,0% (\pm 5.7) para el manitol y 21,3% (\pm 5.9) para la solución salina hipertónica.

De los 169 sujetos adultos clasificados como asmáticos por el médico neumonólogo pero con resultado negativo al manitol, el 84% estaba tomando o bien corticosteroides inhalados solos, o en combinación con un agonista beta₂ de acción prolongada. La media porcentual de la caída del FEV₁ para este grupo fue del 6,3% (\pm 3,7). Es importante considerar la terapia actual con glucocorticosteroides al interpretar los resultados indirectos de la prueba de provocación. En 195 adultos que no estaban tomando corticosteroides inhalados, en comparación con el diagnóstico clínico, la provocación con manitol tuvo una sensibilidad del 65% y una especificidad del 98%. El valor predictivo positivo fue del 97% y el valor predictivo negativo del 68%.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No hay datos farmacocinéticos disponibles para el manitol en polvo seco tras la administración por inhalación, si bien los datos limitados con animales sobre el manitol en solución indican una semivida de absorción de aproximadamente 12-60 minutos. Tras la absorción, puede esperarse que el perfil farmacocinético del manitol inhalado siga al del manitol administrado por vía intravenosa.

Cuando se lo administra por vía intravenosa, el manitol es eliminado mayormente sin modificaciones por filtración glomerular, y el 80% de la dosis se excreta por vía urinaria dentro de las 3 horas. La semivida de eliminación en adultos es de aproximadamente 1-2 horas. Ante la presencia de insuficiencia renal la semivida se extiende; sin embargo, no se espera que este hecho tenga significación clínica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios a corto y largo plazo de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y tolerancia local.

No se han llevado a cabo estudios reproductivos en animales con manitol inhalado. Sin embargo, los estudios realizados con manitol administrado por vía oral no indicaron ningún efecto teratogénico en ratones ni ratas, en dosis de hasta 1,6 g/kg, ni en hámsteres a 1,2 g/kg.

Además, se demostró la seguridad de la vía por inhalación mediante un estudio de toxicidad de dosis única y de dosis repetida de dos semanas en ratas, que no mostró resultados significativos desde el punto de vista toxicológico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

El polvo no contiene excipientes

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas están envasadas en blísters de aluminio/aluminio.

Cada equipo de diagnóstico consta de:

- 1 cápsula vacía
- 1 cápsula con 5 mg de manitol
- 1 cápsula con 10 mg de manitol
- 1 cápsula con 20 mg de manitol
- 15 cápsulas con 40 mg de manitol
- 1 inhalador de material plástico estireno

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
The Priors
Stomp Road
Burnham n
Bucks SL1 7LW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69945

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

Julio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

19 Mayo 2010