

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osmohale, polvere per inalazione, capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 capsula contiene 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg o 40 mg di mannitolo
La dose ricavata da ciascuna delle capsule da 5, 10, 20 e 40 mg è di circa 3,4, 7,7, 16,5 e 34,1 mg, rispettivamente.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsule rigide

La polvere è bianca o biancastra.

La capsula vuota è trasparente.

La capsula da 5 mg è per metà bianca e per metà trasparente, con la scritta 5 mg.

La capsula da 10 mg è per metà gialla e per metà trasparente, con la scritta 10 mg.

La capsula da 20 mg è per metà rosa e per metà trasparente, con la scritta 20 mg.

Le capsule da 40 mg sono per metà rosse e per metà trasparenti, con la scritta 40 mg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Osmohale è indicato per l'identificazione della iperresponsività bronchiale in soggetti con un FEV₁ al basale \geq 70% rispetto al valore previsto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Le capsule vengono fornite in kit che contengono un numero di capsule sufficienti a portare a termine un test fino alla dose massima, e un inalatore.

La risposta delle vie aeree ad Osmohale si misura attraverso il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV₁).

Prima del test deve essere eseguita la spirometria e accertata la riproducibilità del FEV₁ al basale.

Il paziente deve essere seduto comodamente e va esortato a mantenere una postura corretta per favorire l'effettiva distribuzione di Osmohale nei polmoni. Effettuare il test come segue:

1. Applicare una clip nasale. Dare istruzioni al paziente perché respiri con la bocca.
2. Inserire la capsula da 0 mg nel dispositivo per inalazione. Forare la capsula premendo con cautela i tasti ai lati del dispositivo, una sola volta (una seconda foratura potrebbe frantumare le capsule).
3. Il paziente deve effettuare un'espiazione completa e quindi inspirare dal dispositivo con un'inspirazione profonda e controllata.

4. Al termine dell'inspirazione profonda avviare un timer per 60 secondi. Il paziente deve trattenere il fiato per 5 secondi e poi espirare dalla bocca; a quel punto si può togliere la clip nasale.
5. Alla fine dei 60 secondi, misurare il FEV₁ almeno due volte per ottenere due misurazioni riproducibili. Il valore più elevato diventa il FEV₁ basale. Il FEV₁ di riferimento si calcola moltiplicando il FEV₁ per 0,85.
6. Inserire nel dispositivo per inalazione la capsula da 5 mg e procedere come sopra.
7. Ripetere i passaggi dall'1 al 5 con i livelli di dose indicati nella tabella qui sotto fino a quando non si ottiene una risposta positiva o fino alla somministrazione di 635 mg.

LIVELLI DI DOSE PER IL TEST DI PROVOCAZIONE CON OSMOHALE			
Somministrazione n.	Dose, mg	Dose cumulativa, mg	Capsule per somministrazione
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

Si ottiene una risposta positiva quando si verifica una delle seguenti condizioni:

- riduzione del 15% del FEV₁ rispetto al valore basale (dose da 0 mg),
oppure
- riduzione incrementale del 10% del FEV₁ tra una somministrazione e l'altra

Esempi di test positivi:

1. Riduzione del FEV₁ dopo il livello di dose n. 2: 3%
Riduzione del FEV₁ dopo il livello di dose n. 3: 8%
Riduzione del FEV₁ dopo il livello di dose n. 4: 16%
- per una riduzione totale del 16% ($\geq 15\%$) il test è positivo.
2. Riduzione del FEV₁ dopo il livello di dose n. 2: 3%
Riduzione del FEV₁ dopo il livello di dose n. 3: 14%
- la riduzione totale è del $< 15\%$, ma quella incrementale è dell'11% ($\geq 10\%$), per cui il test è positivo.

Ricordare che:

1. L'intervallo tra la misurazione del FEV₁ e la dose successiva deve essere minimo, in modo da ottenere un effetto osmotico cumulativo nelle vie aeree.
2. Dopo ogni somministrazione devono essere effettuate almeno due misurazioni soddisfacenti del FEV₁. In alcuni casi, come in presenza di valori variabili o di manovre improprie durante le misurazioni (come un colpo di tosse), possono essere necessarie più di due misurazioni.
3. Le dosi da 80 e 160 mg vengono somministrate con più capsule da 40 mg (rispettivamente 2 x 40 mg e 4 x 40 mg). Per queste dosi, durante la somministrazione delle diverse capsule non sono previste pause. Ogni capsula deve essere seguita immediatamente dalla successiva fino all'inalazione della dose complessiva.
4. Dopo l'inalazione di ciascuna dose si deve controllare che la capsula sia vuota. Se la dose di una capsula non si è dispersa completamente può essere necessario ricorrere a una seconda inalazione.

La maggior parte dei pazienti si riprende spontaneamente dopo il test di provocazione, tuttavia dopo una reazione positiva o in caso di aggravamento dell'asma, si deve somministrare una dose standard di un beta₂ agonista per accelerare la ripresa. Anche dopo una reazione negativa si può somministrare una dose standard di un beta₂ agonista per accelerare la ripresa. Di solito dopo la somministrazione del beta₂ agonista il FEV₁ torna ai livelli basali nel giro di 10-20 minuti. Tenere sotto controllo i pazienti fino a quando il FEV₁ non torna almeno entro il 95% dei livelli basali.

Bambini e adolescenti (al di sotto di 18 anni)

Il test con Osmohale non deve essere utilizzato in pazienti al di sotto di 6 anni a causa della loro incapacità di fornire misurazioni spirometriche riproducibili (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di Osmohale non è raccomandato nei pazienti di età compresa tra 6 e 18 anni a causa della insufficienza di dati

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non somministrare Osmohale a pazienti con grave limitazione del flusso d'aria (FEV₁ <50% del valore previsto o <1,0 litri) o le cui condizioni potrebbero venire compromesse in caso di broncospasmo indotto o di manovre espiratorie ripetute. Queste condizioni includono: aneurisma dell'aorta o cerebrale, ipertensione non controllata, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare nei sei mesi precedenti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Osmohale deve essere somministrato solo per inalazione. La somministrazione di mannitolo per inalazione provoca broncocostrizione. Il test di inalazione dell'Osmohale deve essere necessariamente condotto presso laboratori/centri idonei sotto la supervisione di un medico esperto e da parte di un medico o di un altro operatore sanitario adeguatamente addestrato per l'esecuzione di test di provocazione bronchiale e per la gestione del broncospasmo acuto. Il medico responsabile, adeguatamente addestrato per il trattamento del broncospasmo acuto, incluso l'uso appropriato dell'attrezzatura di rianimazione, deve trovarsi nelle immediate vicinanze per potere intervenire tempestivamente in caso di emergenza. Devono essere disponibili uno stetoscopio, uno sfigmomanometro e un ossimetro da polso. Una volta iniziata la somministrazione di Osmohale, non lasciare i pazienti senza sorveglianza durante la procedura.

Nel luogo dedicato al test devono essere disponibili i farmaci per il trattamento del broncospasmo grave. Essi comprendono adrenalina per iniezione sottocutanea e salbutamolo o altri beta agonisti in inalatori a dosaggio controllato. Deve essere disponibile ossigeno e deve essere inoltre prontamente disponibile un nebulizzatore a volume ridotto per la somministrazione di broncodilatatori.

Nell'eseguire la spirometria e il test di provocazione bronchiale si devono osservare delle precauzioni generali, tra cui una particolare cautela in presenza di pazienti con: compromissione della ventilazione (FEV₁ al basale inferiore al 70% dei valori normali previsti o con un valore assoluto di 1,5 litri o meno negli adulti), broncocostrizione indotta dalla spirometria, emottisi di origine sconosciuta, pneumotorace, recente intervento chirurgico addominale o toracico, recente intervento chirurgico intraoculare, angina instabile, impossibilità di eseguire una spirometria di qualità accettabile o infezione delle vie respiratorie alte o basse nelle 2 settimane precedenti.

Qualora si manifesti asma indotta dalla spirometria o il FEV₁ si riduca di più del 10% continuando la somministrazione dopo la capsula da 0 mg, deve essere somministrata una dose standard di broncodilatatore e deve essere sospeso il test con Osmohale.

Attività fisica: evitare qualunque tipo di attività fisica intensa il giorno del test perché potrebbe influenzare i risultati.

Fumo: il fumo potrebbe influenzare i risultati del test, per cui si raccomanda ai pazienti di non fumare per almeno 6 ore prima del test.

Il test con Osmohale non deve essere utilizzato in pazienti al di sotto di 6 anni a causa della loro incapacità di fornire misurazioni spirometriche riproducibili.

L'uso di Osmohale non è raccomandato in pazienti di età compresa tra 6 e 18 anni a causa della insufficienza di dati.

Non sono stati effettuati studi sugli effetti dell'impiego ripetuto del test con Osmohale entro un breve periodo di tempo, pertanto l'uso ripetuto di Osmohale va valutato attentamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso regolare di corticosteroidi per inalazione riduce la sensibilità delle vie aeree ad Osmohale e in molti soggetti si osserva la completa inibizione della risposta delle vie aeree.

I seguenti medicinali potrebbero influenzare i risultati del test con Osmohale e quindi devono essere preventivamente sospesi:

Qui di seguito sono elencati i tempi consigliati per la sospensione dei medicinali prima del test con Osmohale.

Tempo per la sospensione	Medicinale
6-8 ore	FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI PER INALAZIONE , es. sodio cromoglicato, nedocromil sodico
8 ore	BETA₂ AGONISTI A BREVE DURATA D'AZIONE , es. salbutamolo, terbutalina
12 ore	CORTICOSTEROIDI PER INALAZIONE , es. beclometasone dipropionato, budesonide, fluticasone propionato
12 ore	IPRATROPIO BROMURO
24 ore	BETA₂ AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE , es. salmeterolo, formoterolo
24 ore	CORTICOSTEROIDI PER INALAZIONE + BETA₂ AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE , es. fluticasone e salmeterolo, budesonide e formoterolo
24 ore	TEOFILLINA
72 ore	TIOTROPIO BROMURO
72 ore	ANTISTAMINICI , es. cetirizina, fexofenadina e loratadina
4 giorni	ANTAGONISTI DEI RECETTORI DEI LEUCOTRIENI , es. montelukast sodico

Cibo: il giorno del test evitare nel modo più assoluto l'ingestione di caffè, tè, bibite a base di cola, cioccolata o altri cibi contenenti caffeina, per il rischio in notevoli quantità di ridurre la responsività bronchiale.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati riguardanti l'impiego del D-mannitolo nel trattamento delle donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi sullo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3).

Non sono noti gli effetti di una possibile reazione di iperresponsività sulla madre e/o sul feto, per cui Osmohale non deve essere somministrato alle donne in gravidanza.

Si ritiene che l'esposizione sistemica complessiva con il D-mannitolo per inalazione sia molto bassa, per cui non si prevede alcun effetto sui neonati allattati al seno. È possibile utilizzare Osmohale durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma in ogni caso non è noto alcun effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Un risultato positivo con Osmohale può generare i sintomi del broncospasmo come costrizione toracica, tosse o sibili.

Nello studio pilota, disegnato per valutare la sicurezza di Osmohale, sono stati inclusi 627 soggetti. Gli eventi avversi sono stati monitorati dall'inizio del test fino a una settimana dopo la data del test. Considerando la breve emivita del mannitolo, si ritiene che la correlazione causale con l'impiego di Osmohale diminuisca nell'arco di tale periodo di tempo. Durante lo studio non sono stati riportati eventi avversi gravi. La maggior parte degli eventi avversi riportati è stata di grado lieve e transitorio.

La maggior parte dei pazienti ha avuto tosse durante il test; tuttavia nella grande maggioranza di questi (83%) la tosse è stata solo occasionale. Negli altri pazienti è stata abbastanza frequente da richiedere un ritardo nella prosecuzione del test (16%) o la sospensione (1%). Un altro evento avverso comunemente riportato è stato il dolore in sede faringolaringea; se ne può ridurre l'insorgenza sciacquando la bocca dopo il test.

Gli eventi avversi più frequenti, verificatisi almeno nell'1% dei pazienti ai quali è stato somministrato il mannitolo e riportati nello studio principale, sono elencati qui sotto per classe d'organo e frequenza assoluta:

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune ($\geq 1/10$): cefalea

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): capogiri

Patologie dell'occhio:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): prurito agli occhi

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dolore faringolaringeo, tosse*, rinorrea, irritazione della gola, peggioramento dell'asma, dispnea

Patologie gastrointestinali:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nausea, dolore epigastrico, diarrea, vomito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): lombalgia

Infezioni e infestazioni:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): nasofaringite, infezione delle vie aeree superiori

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$): affaticamento, costrizione toracica

* La tosse è stata considerata come evento avverso durante il test di provocazione solo se ne ha comportato la sospensione.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio può provocare, nelle persone sensibili, una reazione di iperresponsività. La reazione può essere trattata con un broncodilatatore. Negli studi clinici con Osmohale si sono verificati alcuni casi in cui i pazienti che hanno avuto una riduzione del 15% del FEV₁ hanno inalato un'altra dose (in questi studi la riduzione di riferimento del FEV₁ utilizzata era del 20-25%). La riduzione massima misurata è stata del 50,2%. Qualora si verifichi una broncostrizione eccessiva si deve somministrare un beta₂ agonista e, se necessario, dell'ossigeno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti diagnostici, codice ATC: V04CX

Osmohale è un test di provocazione bronchiale indiretta utilizzato per misurare l'iperresponsività bronchiale.

Dati pubblicati indicano che il mannitolo inalato aumenta l'osmolarità nelle vie aeree, determinando il rilascio di diversi mediatori della broncostrizione dalle cellule infiammatorie presenti in quella sede. I mediatori agiscono quindi attraverso recettori specifici provocando la contrazione della muscolatura liscia bronchiale e il restringimento delle vie aeree.

Studi clinici:

La capacità del test con Osmohale di individuare l'iperresponsività bronchiale è stata valutata in uno studio clinico Osmohale che ha arruolato 646 soggetti (di età compresa tra 6 e 83 anni), di cui 466 soggetti adulti (≥ 18 anni) hanno completato lo studio. I soggetti sono stati sottoposti a due test di provocazione: uno con il mannitolo e l'altro con una soluzione salina ipertonica durante due visite distinte.

Una volta completato lo studio, uno pneumologo ha valutato i dati e ha classificato i soggetti come clinicamente asmatici o non asmatici sulla base dell'anamnesi clinica, dell'anamnesi e della sintomatologia respiratoria, dei farmaci e dei risultati del test con la soluzione salina ipertonica. Negli adulti, rispetto a questa diagnosi clinica, il test con il mannitolo ha mostrato una sensibilità del 55% e una specificità del 98%. Il valore predittivo positivo è stato del 99% e il valore predittivo negativo è stato del 34%.

Il test di provocazione con il mannitolo è risultato positivo (riduzione del 15% del FEV₁) in 211 soggetti adulti con una dose media di 120,2 mg. Il valore medio di riduzione massima del FEV₁ (\pm DS) è risultato simile nei due test: 21,0% (\pm 5,7) per il mannitolo e 21,3% (\pm 5,9) per la soluzione salina ipertonica.

Dei 169 soggetti adulti classificati come asmatici dallo pneumologo, ma negativi al mannitolo, l'84% assumeva corticosteroidi per inalazione da soli o in combinazione con un beta₂ agonista a lunga durata d'azione. Il valore medio di riduzione del FEV₁ in questo gruppo è stato del 6,3% (\pm 3,7)

Nell'interpretazione dei risultati dei test di provocazione indiretti è importante tenere conto della terapia in atto con corticosteroidi. Nei 195 adulti che non assumevano corticosteroidi per inalazione, rispetto alla diagnosi clinica, il test con il mannitolo ha mostrato una sensibilità del 65% e una specificità del 98%. Il valore predittivo positivo è stato del 97% e il valore predittivo negativo del 68%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono disponibili dati di farmacocinetica per la polvere secca di mannitolo dopo somministrazione per via inalatoria, ma alcuni dati limitati all'impiego di una soluzione di mannitolo negli animali indicano un'emivita di assorbimento compresa tra 12 e 60 minuti circa, è prevedibile che il profilo farmacocinetico del mannitolo inalato segua quello del mannitolo somministrato per via endovenosa.

Somministrato per via endovenosa, il mannitolo viene eliminato in gran parte immodificato attraverso la filtrazione glomerulare e l'80% della dose viene escreto nelle urine entro 3 ore. L'emivita di eliminazione nell'adulto è di circa 1-2 ore. In presenza di insufficienza renale l'emivita si allunga, ma non si ritiene che ciò possa avere una significatività clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a breve e a lungo termine a dosi orali ripetute, di genotossicità e di tolleranza locale.

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con il mannitolo inalato. Tuttavia gli studi condotti con il mannitolo somministrato per os non hanno indicato effetti teratogeni nel topo o nel ratto a dosi fino a 1,6 g/kg, o nel criceto a dosi di 1,2 g/kg.

Inoltre, la sicurezza della via di somministrazione inalatoria è stata dimostrata attraverso uno studio di tossicità a dose singola e uno a dosi ripetute per due settimane nel ratto, che non hanno rivelato esiti significativi dal punto di vista tossicologico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non vi sono eccipienti nella polvere

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule sono confezionate in blister di alluminio/alluminio.

1 kit diagnostico è costituito da:

- 1 capsula vuota

- 1 capsula da 5 mg di mannitolo
- 1 capsula da 10 mg di mannitolo
- 1 capsula da 20 mg di mannitolo
- 15 capsule da 40 mg di mannitolo
- 1 inalatore in plastica stirenica

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
The Priory
Stomp Road
Burnham
Bucks SL1 7LW
Gran Bretagna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Osmohale polvere per inalazione, capsule rigide
1 kit contenente 1 cps da 0 mg, 1 cps da 5 mg, 1 cps
da 10 mg, 1 cps da 20 mg, 15 cps da 40 mg, 1 inalatore

AIC: 038029017/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione:

Osmohale polvere per inalazione, capsule rigide - 1 kit contenente 1 cps da 0 mg, 1 cps da 5 mg, 1 cps da 10 mg, 1 cps da 20 mg, 15 cps da 40 mg, 1 inalatore: Febbraio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2010