

FICHA TÉCNICA

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 con dos bandas blancas impresas

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 hiperactividad bronquial en sujetos con un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) basal del 70% o más del valor esperado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 FEV₁.

Población pediátrica

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.

Forma de administración

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 para así 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.
3. El paciente debe exhalar completamente, antes de inhalar del aparato con una inspiración rápida, profunda y controlada.
4. 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.
5. 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.
6. Inserte la cápsula de 5 mg en el inhalador, y proceda según se indica en los párrafos anteriores.
7. 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	635	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:

Ejemplos de pruebas positivas:

1. 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.
2. 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:

1. 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.
2. 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).
3. 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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad 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.

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.

Población pediátrica

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.

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. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de D-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 de hiperactividad sobre la madre y/o el feto, y en consecuencia no debería administrarse Osmohale a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a D-manitol en madres en período de lactancia es insignificante. Osmohale puede ser utilizado durante la lactancia.

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Osmohale sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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 estaba formada por 1.046 sujetos, entre los que se incluían pacientes con asma, síntomas indicativos de asma y personas sanas en una franja de edad de 6 a 83 años que participaban en los dos ensayos clínicos. La distribución de los pacientes en función de su raza se disponía de la siguiente manera: 84% blancos, 5% asiáticos, 4% negros y 7% otros. En el estudio DPM-A-301, las reacciones adversas fueron monitorizadas desde el inicio de la provocación hasta una semana después del día de la provocación. En el caso del estudio DPM-A-305, se notificaron reacciones adversas en el momento de la prueba y durante un día a partir de entonces. No se indicaron reacciones adversas graves tras la prueba de provocación bronquial con Osmohale en ninguno de los dos ensayos. 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 (87%) fue sólo ocasional. En el resto, el episodio fue lo suficientemente frecuente como para causar ciertas demoras en la continuación de la provocación (13%), o su interrupción (1%). Otro acontecimiento adverso frecuentemente informado fue el dolor laringofaríngeo; se puede reducir su incidencia si se enjuaga la boca después de la prueba. Cinco sujetos adultos (0,6%) abandonaron los estudios un día después de que se les administrara Osmohale a causa de la tos, disminución de la función pulmonar, sensación de nerviosismo, dolor o irritación de garganta. Un sujeto (0,4%) renunció a su participación en los estudios un día después de que se le administrara Osmohale a causa de las arcadas.

Lista de las reacciones adversas

A continuación se indican las reacciones adversas de los dos estudios clasificadas en función del tipo de órgano y la frecuencia absoluta:

Muy frecuentes (1/10), Frecuentes (1/100 a <1/10), Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100), Raras (1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000)

Infecciones e infestaciones:

Frecuentes: Nasofaringitis

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea

Poco frecuentes: Mareos

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Irritación ocular

Trastornos vasculares

Poco frecuente: Eritema, extremidades frías

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Dolor laringofaríngeo, Tos*, rinoresaca, irritación de garganta, asma agravada, disnea

Poco frecuentes: Ronquera, epistaxis, disminución de la saturación de oxígeno

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos

Poco frecuentes: Dolor en la parte superior del abdomen, diarrea, úlceras bucales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: Dolor musculoesquelético

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Opresión en el pecho

Poco frecuentes: Fatiga, sensación de nerviosismo, sed

* 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 hiperactividad 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 hiperactividad bronquial.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica y seguridad

DPM-A-301

La capacidad de la prueba con Osmohale para identificar la hiperactividad 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 neumonólogo 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%.

DPM- A-305

En el segundo estudio clínico, Osmohale se ha comparado con una prueba de provocación bronquial con metacolina para detectar una hiperrespuesta bronquial en sujetos con síntomas que sugieren asma, pero sin un diagnóstico definitivo de asma. Los 509 sujetos, con edades comprendidas entre los 6 y 50 años, se seleccionaron entre 419 y 420 sujetos que recibieron al menos una dosis de Osmohale o metacolina, respectivamente. La dosis acumulativa máxima de Osmohale fue de 635 mg.

Durante el estudio, los sujetos experimentaron tres tipos de pruebas de provocación bronquiales: ejercicio, Osmohale y metacolina. La prueba de ejercicio se definió como positiva con una disminución \geq 10% en el FEV₁, la prueba de provocación bronquial con Osmohale se definió como positiva con disminución del \geq 15% de la línea basal en el FEV₁ o una reducción entre dosis del \geq 10% en el FEV₁, y la respuesta a la metacolina se definió como positiva con una disminución del \geq 20% en el FEV₁ después de respirar metacolina en una concentración menor o igual a 16 mg/ml. En comparación con los patrones sustitutos de prueba positiva de ejercicio y un diagnóstico por parte de un médico, las pruebas de provocación con manitol y metacolina resultaron equivalentes desde el punto de vista diagnóstico (90% de CI dentro de 80-125%) y estadístico utilizando la sensibilidad y especificidad de la prueba como el principal criterio de valoración de la eficacia.

Comparaciones de la sensibilidad y especificidad para la prueba de Osmohale y metacolina en el Estudio DPM-A-305

	Tratamiento	% sensibilidad (95% CI)	% especificidad (95% CI)
Prueba positiva de ejercicio			
	Osmohale	59 (51, 66)	65 (59, 71)
	Metacolina	56 (48, 63)	69 (64, 75)
Diagnóstico por parte de un médico			
	Osmohale	56 (49, 62)	73 (66, 80)
	Metacolina	51 (45, 57)	75 (66, 80)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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.

Biotransformación y eliminación

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

Ninguno.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo 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 blísteres 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 Europe Limited
108 Q House Furze Road,
Sandyford, Dublin 18,
D18AY29, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69945

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

Fecha de la última renovación 19/Feb/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2012