

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Osmohale, inhalatiepoeder in harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 capsule bevat 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg of 40 mg mannitol

De afgeleverde dosis van elk van de capsules met 5, 10, 20 en 40 mg is respectievelijk ongeveer 3,4, 7,7, 16,5 en 34,1 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder in harde capsules.

Het poeder is wit tot bijna wit.

De lege capsule is helder geprint met 2 witte streken.

De capsule met 5 mg, is halfwit, half helder, met een markering 5 mg.

De capsule met 10 mg, is half geel, half helder, met een markering 10 mg.

De capsule met 20 mg, is half roze, half helder, met een markering 20 mg.

De capsule met 40 mg, is half rood, half helder, met een markering 40 mg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Osmohale is geïndiceerd voor het vaststellen van bronchiale hyperresponsiviteit bij proefpersonen met een uitgangs- geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV₁) van 70% of meer van de voorspelde waarde.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De capsules worden in kit-vorm geleverd, met daarin voldoende capsules voor een provocatietest met de maximale dosis, en een inhalator.

De reactie van de luchtwegen op Osmohale wordt gemeten met het FEV₁.

Pediatrische patiënten

De Osmohale-test mag niet worden gebruikt bij jonger dan 6 jaar omdat het niet mogelijk is bij deze patiënten reproduceerbare spirometrische metingen te leveren (zie rubriek 5.1).

Er is beperkte informatie over het gebruik van Osmohale bij patiënten van 6 tot 18 jaar. Daarom is Osmohale niet aanbevolen voor deze populatie.

Wijze van toediening

Voorafgaand aan de provocatietest moet een spirometrie worden verricht en moet de reproduceerbaarheid van het uitgang-FEV₁ worden vastgesteld.

De patiënt moet lekker kunnen zitten en moet worden aangemoedigd om een goede houding vol te houden waardoor een effectieve levering van Osmohale aan de longen mogelijk is. De test moet als volgt worden verricht:

1. Breng een neusklem aan. Geef de patiënt de instructie via de mond te ademen.
2. Plaats de capsule met 0 mg in het inhalatieapparaat. Doorboor de capsule door de knoppen aan de zijkanten van het apparaat voorzichtig in te drukken, niet meer dan eenmaal (bij een tweede doorboring kunnen de capsules verbrijzelen).
3. De patiënt moet volledig uitademen, voordat vanaf het apparaat in een gecontroleerde snelle diepe ademhaling wordt geïnhaleerd.
4. Start aan het einde van de diepe inademing een timer van 60 seconden. De patiënt moet zijn/haar adem gedurende 5 seconden inhouden en via de mond uitademen voordat de neusklem wordt verwijderd.
5. Meet aan het eind van de 60 seconden het FEV₁ minstens twee maal om twee reproduceerbare waarden te verkrijgen. De hoogste waarde wordt de uitgangswaarde voor het FEV₁. De beoogde FEV₁-waarde wordt berekend door het vermenigvuldigen van de uitgangswaarde van het FEV₁ met 0,85.
6. Plaats de capsule met 5 mg in het inhalatieapparaat, en ga verder zoals hierboven staat beschreven.
7. Herhaal de stappen 1 – 5 na elke dosisstap in de tabel hieronder totdat de patiënt een positieve reactie heeft of totdat 635 mg is toegediend.

DOSISSTAPPEN VOOR PROVOCATIETEST MET OSMOHALE			
Aantal doses	Dosis mg	Cumulatieve dosis mg	Capsules per 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

Een positieve reactie wordt bereikt wanneer een van de volgende twee situaties bij de patiënt voorkomt:

- 15% daling van het FEV₁ vanaf de uitgangswaarde (dosis van 0 mg)
- of
- 10% incrementele daling van het FEV₁ tussen doses in

Voorbeelden van positieve tests:

1. FEV₁-daling na dosisstap 2: 3%
FEV₁-daling na dosisstap 3: 8%
FEV₁-daling na dosisstap 4: 16%
- aangezien de totale daling 16% is ($\geq 15\%$), is de test positief.
2. FEV₁-daling na dosisstap 2: 3%
FEV₁-daling na dosisstap 3: 14%
- hoewel de totale daling $< 15\%$ is, is de incrementele daling 11% ($\geq 10\%$) en is de test positief.

Te onthouden punten:

1. Er moet een minimale vertraging zijn tussen de FEV₁-waarde en de volgende dosis, zodat het osmotische effect op de luchtwegen cumulatief is.
2. Na elke dosis moeten minimaal 2 acceptabele FEV₁-waarden worden verkregen. Mogelijk zijn er meer dan 2 metingen noodzakelijk, bijvoorbeeld in geval van de variabiliteit tussen metingen of ongeschikte manoeuvres tijdens een meting (zoals het moeten hoesten van de patiënt).
3. De doses van 80 en 160 mg worden toegediend in een meervoud van de 40 mg capsules (dat wil zeggen respectievelijk 2 x 40 mg en 4 x 40 mg). Er zit geen interval tussen het toedienen van meerdere capsules voor deze doses. De ene capsule moet onmiddellijk worden gevolgd door de volgende totdat de totale dosis is geïnhaleerd.
4. Na inhalatie van elke dosis moet de capsule worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat deze leeg is. Een tweede inhalatie van dezelfde capsule kan nodig zijn als er nog een restant van de dosis in de capsule zit.

De meeste patiënten herstellen na de provocatietest spontaan. Aan degenen bij wie de provocatietest positief was of die verergering van astma ondervinden, moet echter een standaard dosis beta₂-agonisten worden toegediend om het herstel te versnellen. Proefpersonen met een negatieve test kunnen ook een standaard dosis van een BETA₂-agonist krijgen om het herstel te versnellen. Na toediening van een beta₂-agonist keert het FEV₁ gewoonlijk binnen 10–20 minuten terug naar de uitgangswaarde. De patiënten moeten worden bewaakt totdat het FEV₁ tot binnen 5% van de uitgangswaarde is teruggekeerd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor mannitol of voor één van de hulpstoffen van de capsule.

Osmohale mag niet worden gegeven aan patiënten met ernstige beperking van de luchtstroom (FEV₁ < 50% voorspeld of < 1,0 l.) of aandoeningen die door geïnduceerde bronchospasmen of herhaalde blaasmanoeuvres kunnen verergeren. Hiertoe behoren: aorta-aneurysma of cerebraal aneurysma, niet-gereguleerde hypertensie, myocardinfarct of een cerebrovasculair accident in de voorafgaande zes maanden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Osmohale wordt uitsluitend via inhalatie toegediend. Geïnhaleerd mannitol veroorzaakt bronchoconstrictie. De Osmohale-inhalatietest mag alleen worden uitgevoerd in geschikte laboratoria/klinieken onder supervisie van een ervaren arts of een andere hiervoor voldoende opgeleide arts of zorgverstrekker die voldoende bekend is met alle aspecten van bronchiale provocatietests en met de behandeling van acute bronchospasmen. De verantwoordelijke arts, speciaal opgeleid voor de behandeling van acuut bronchospasme en het gebruik van reanimatie-uitrusting, moet in de buurt blijven om snel te reageren in geval van nood. Een stethoscoop, sphygmomanometer en een pulsoxymeter moeten binnen handbereik liggen.

De patiënt mag tijdens de procedure nadat de toediening van Osmohale niet onbewaakt blijven.

In de testruimte moeten geneesmiddelen aanwezig zijn waarmee ernstige bronchospasmen worden behandeld. Dit zijn onder andere adrenaline voor subcutane injectie en salbutamol of andere BETA-agonisten in inhalators met vooraf geijkte doses. Zuurstof moet voorhanden zijn. Een verstuiver met klein volume moet voorhanden zijn voor de toediening van bronchusverwijders.

De algemene voorzorgsmaatregelen voor het verrichten van spirometrie en bronchiale provocatietests moeten in acht worden genomen, inclusief het betrachten van de nodige voorzichtigheid bij het volgende: ademhalingsstoornis (uitgangs-FEV₁ van minder dan 70% van de voorspelde normaalwaarden of een absolute waarde van 1,5 l of minder bij volwassenen), door spirometrie geïnduceerde bronchoconstrictie, hemoptyse van onbekende oorsprong, pneumothorax, recente operatie in buik of borstkas, recente intraoculaire operatie, instabiele angina pectoris, verkrijgen van

spirometrie van acceptabele kwaliteit niet mogelijk of een infectie van de bovenste of onderste luchtwegen in de voorgaande 2 weken.

Als een patiënt door een spirometrie geïnduceerde astma heeft of als de daling in het FEV₁ groter is dan 10% bij voortgezette toediening na de 0 mg capsule, moet een standaard dosis bronchusverwijder worden toegediend en moet de Osmohale-provocatietest worden gestaakt.

Lichaamsbeweging: intensieve lichaamsbeweging moet op de dag van de test volledig worden vermeden, omdat dit de testuitslagen kan beïnvloeden.

Roken: omdat roken de testuitslagen kan beïnvloeden, verdient het aanbeveling als de patiënt gedurende minimaal 6 uur voorafgaand aan de test niet rookt.

De effecten van herhaaldelijke Osmohale-tests binnen een korte periode werden niet onderzocht. Herhaaldelijk gebruik van Osmohale moet dus zorgvuldig afgewogen worden.

Pediatrische patiënten

De Osmohale-test mag niet gebruikt worden bij patiënten jonger dan 6 jaar omdat het niet mogelijk is om reproduceerbare spirometrische metingen te verschaffen.

Er is beperkte informatie over het gebruik van Osmohale bij patiënten van 6 tot 18 jaar. Daarom is Osmohale niet aanbevolen voor deze populatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Regelmatig gebruik van geïnhaleerde corticosteroiden vermindert de gevoeligheid van de luchtwegen voor Osmohale en bij veel patiënten treedt een volledige inhibitie van de luchtwegrespons op.

Omdat ze de uitslagen kunnen beïnvloeden, moeten de volgende geneesmiddelen worden onthouden voordat een Osmohale-test wordt verricht.

Aanbevolen periodes voor het onthouden van geneesmiddelen voorafgaand aan de Osmohale-test worden hieronder vermeld.

Periode van onthouding	Geneesmiddel
6-8 uur	GEÏNHALEERDE NIET-STEREOÏDALE ANTI-INFLAMMATOIRE GENEESMIDDELEN bv. natriumcromoglycaat, nedocromilnatrium
8 uur	KORTWERKENDE BETA₂-AGONISTEN bv. salbutamol, terbutaline
12 uur	INHALATIECORTICOSTEROÏDEN bv. beclometasondipropionaat, budesonide, fluticasonpropionaat
12 uur	IPRATROPIUMBROMIDE
24 uur	LANGWERKENDE BETA₂-AGONISTEN bv. salmeterol, formoterol
24 uur	INHALATIECORTICOSTEROÏDEN PLUS LANGWERKENDE BETA₂-AGONISTEN bv. fluticason en salmeterol, budesonide en formoterol
24 uur	THEOFYLLINE
72 uur	TIOTROPIUMBROMIDE
72 uur	ANTI-HISTAMINICA bv. cetirizine, fexofenadine en loratadine
4 dagen	LEUKOTRIËNRECEPTORANTAGONISTEN bv. montelukastnatrium

Voedsel: inname van aanzienlijke hoeveelheden koffie, thee, coladranken, chocolade of andere voedingsmiddelen die cafeïne bevatten, kan de bronchiale responsiviteit verminderen en het gebruik van deze voedingsmiddelen moet op de dag van de test dan ook volledig worden vermeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van D-mannitol bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). De uitwerking van een mogelijke hyperresponsieve reactie op de moeder en/of de foetus is niet bekend. Derhalve dient Osmohale niet aan zwangere vrouwen worden toegediend.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan D-mannitol verwaarloosbaar is. Osmohale mag worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn voor mannitol geen klinische gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar. Er is geen reproductieonderzoek bij dieren uitgevoerd met geïnhaleerd mannitol. Onderzoeken met oraal toegediend mannitol wijzen echter niet op effecten op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Osmohale heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Een positieve uitslag met Osmohale kan symptomen van bronchospasmen veroorzaken, zoals een drukkend gevoel op de borst, hoesten of een piepende ademhaling.

De veiligheidspopulatie bestond uit 1.046 proefpersonen, waaronder patiënten met astma, suggestieve symptomen van astma en gezonde individuen in de leeftijd van 6 tot 83 jaar die deelnamen aan de twee klinische onderzoeken. De raciale verdeling van de proefpersonen bestond uit 84% blank, 5% Aziatisch, 4% zwart en 7% overige. In onderzoek DPM-A-301 werden de bijwerkingen gecontroleerd vanaf het begin van de provocatie tot een week na de provocatiedag. In onderzoek DPM-A-305 werden de bijwerkingen gemeld tijdens de testprocedure en gedurende één dag daarna. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld na de bronchiale provocatietest met Osmohale in beide onderzoeken. Door de korte halfwaardetijd van mannitol zou worden verwacht dat de causale link gedurende deze periode af zou nemen. Er werden tijdens het onderzoek geen ernstige bijwerkingen gemeld. De meeste bijwerkingen waren licht en van voorbijgaande aard.

De meeste patiënten moesten tijdens de provocatietest hoesten; dit was echter bij de meeste patiënten (87%) slechts af en toe. Bij de rest kwam het frequent genoeg voor om enige vertraging in de voortgang van de provocatietest te veroorzaken (13%) of moest de test zelfs worden gestaakt (1%). Ook faryngolaryngeale pijn was een vaak gemelde bijwerking; het optreden hiervan kan afnemen als de mond na de test wordt gespoeld. Vijf volwassen proefpersonen (0,6%) staakten de onderzoeken binnen een dag na toediening van Osmohale als gevolg van hoesten, afname in longfunctie, bibberig voelen, pijnlijke keel en geïrriteerde keel. Een proefpersoon (0,4%) staakte de onderzoeken binnen een dag na toediening van Osmohale door braakneigingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere diagnostische middelen, ATC-code: V04CX

Osmohale is een indirecte bronchusprovocatietest om bronchiale hyperresponsiviteit te testen.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Uit gepubliceerde gegevens blijkt dat inhalatiemannitol de osmolariteit in de luchtwegen verhoogt, wat resulteert in het vrijkomen van verschillende bronchoconstrictiemediators uit ontstekingscellen in de luchtwegen. De mediators veroorzaken dan via specifieke receptoren contractie van de bronchiale gladde spieren, waardoor de luchtwegen zich vernauwen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

DPM-A-301

Het vermogen van de Osmohaletest om bronchiale hyperresponsiviteit te detecteren werd onderzocht in een klinische studie met 646 proefpersonen (van 6 tot 83 jaar) van wie 466 volwassen proefpersonen (18 jaar en ouder) de studie hebben voltooid. De proefpersonen hebben twee provocatietests ondergaan: één met mannitol en één met hypertone zoutoplossing bij twee afzonderlijke bezoeken.

Na voltooiing van de studie werden de gegevens door een longarts beoordeeld, die de proefpersonen op basis van hun ziektegeschiedenis, de geschiedenis van de ademhalings symptomen, medicatie en de resultaten van de hypertone fysiologische zoutoplossing provocatietest indeelde als wel of niet klinisch astmatisch. In vergelijking met de klinische diagnose had de mannitolprovocatietest bij volwassenen een gevoeligheid van 55% en een specificiteit van 98%. De positieve predictieve waarde was 99% en de negatieve predictieve waarde was 34%.

De mannitolprovocatietest was positief (15% daling van het FEV₁) bij 211 proefpersonen bij een gemiddelde dosis van 120,2 mg. De gemiddelde maximale daling in FEV₁ (\pm SD) was voor de twee provocatietests vergelijkbaar: 21,0 % (\pm 5,7) voor mannitol en 21,3 % (\pm 5,9) voor hypertone fysiologische zoutoplossing.

Van de 169 door de longarts als astmatisch ingedeelde volwassen proefpersonen, maar bij wie de provocatietest met mannitol negatief was, gebruikten 84% inhalatiecorticosteroiden, ofwel alleen ofwel in combinatie met een langwerkende β_2 -agonist. De gemiddelde % daling in FEV₁ voor deze groep was 6,3% (\pm 3,7). Het is belangrijk om de huidige behandeling met glucocorticosteroiden mee te wegen bij het interpreteren van de indirecte uitslagen van de provocatietest. Bij 195 volwassenen die geen inhalatiecorticosteroiden gebruikten, vertoonde de mannitoltest vergeleken met de klinische diagnose een gevoeligheid van 65% en een specificiteit van 98%. De positieve predictieve waarde was 97% en de negatieve predictieve waarde was 68%.

DPM- A-305

In het tweede klinische onderzoek werd Osmohale vergeleken met een bronchiale methacholine-provocatietest om bronchiale hyperreactiviteit te detecteren bij proefpersonen met symptomen die wijzen op astma, maar bij wie definitieve diagnose van astma is gesteld. De 509 proefpersonen met een leeftijd van 6 tot 50 jaar werden voor deelname geselecteerd, waarbij 419 en 420 proefpersonen respectievelijk ten minste één dosis Osmohale of methacholine kregen. De maximale cumulatieve dosis Osmohale was 635 mg.

In de loop van het onderzoek werden proefpersonen onderworpen aan drie soorten bronchiale provocatietests: inspanning, Osmohale, en methacholine. Een positieve inspanningstest werd gedefinieerd als een afname in FEV₁ \geq 10%, een positieve bronchiale provocatietest met Osmohale werd gedefinieerd door ofwel een afname in FEV₁ met \geq 15% van baseline of een tussendosisafname in FEV₁ \geq 10%, en een positieve methacholine-reactie werd gedefinieerd als een afname in FEV₁

≥ 20% na het inademen van methacholine in een concentratie van minder dan of gelijk aan 16 mg/ml. Vergeleken met de surrogaatstandaarden van waarheid van positieve inspanningstests en de diagnose van een arts, waren de provocatietests met mannitol en methacholine diagnostisch (90% CI binnen 80-125%) en statistisch equivalent wanneer testgevoeligheid en -specificiteit als het primaire werkzaamheidseindpunt werden gebruikt.

Vergelijkingen van de sensitiviteit en specificiteit voor de Osmohale-test en methacholine in onderzoek DPM-A-305

	Behandeling	Gevoeligheid % (95% BI)	Specificiteit % (95% BI)
Positieve inspanningstests			
	Osmohale	59 (51, 66)	65 (59, 71)
	Methacholine	56 (48, 63)	69 (64, 75)
Diagnose van een arts			
	Osmohale	56 (49, 62)	73 (66, 80)
	Methacholine	51 (45, 57)	75 (66, 80)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en Distributie

Er zijn voor mannitol in de vorm van droog poeder geen farmacokinetische gegevens beschikbaar na geïnhaleerde toediening, hoewel beperkte gegevens bij dieren erop duiden dat de mannitoloplossing een absorptiehalfwaardetijd heeft van ongeveer 12-60 minuten. Na absorptie kan van het farmacokinetisch profiel van de inhalatiemannitol worden verwacht dat het die van intraveneus toegediende mannitol volgt.

Biotransformatie en Eliminatie

Na intraveneuze toediening wordt mannitol grotendeels onveranderd uitgescheiden door glomerulusfiltratie en wordt 80% van de dosis binnen 3 uur in de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij volwassenen 1-2 uur. In geval van nierfalen wordt de halfwaardetijd verlengd, naar verwachting is dit echter niet van klinisch belang.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van kort- en langlopende studies over orale toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en onderzoek naar lokale tolerantie.

Er is geen onderzoek met inhalatiemannitol verricht naar reproductie bij dieren. Uit onderzoek verricht met oraal toegediende mannitol bleken echter geen teratogene effecten bij muizen of ratten, bij doses tot aan maximaal 1,6 g/kg, of bij hamsters bij 1,2 g/kg.

Bovendien werd de veiligheid bij de inhalatieroute aangetoond door toxiciteitsonderzoek bij ratten met een enkele dosis en een herhaalde dosis na twee weken, waaruit geen toxicologisch significante bevindingen naar voren kwamen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in aluminium/aluminium blisterverpakkingen.

1 diagnostische kit bestaat uit:

- 1 lege capsule
- 1 capsule met 5 mg mannitol
- 1 capsule met 10 mg mannitol
- 1 capsule met 20 mg mannitol
- 15 capsules met 40 mg mannitol
- 1 inhalator gemaakt van styreenplastic

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 34641

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2007

Datum van laatste hernieuwing: 20 oktober 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 29 januari 2019