

PRODUKTRESUMÉ

for

Osmohale, inhalationspulver i kapsler

0. D.SP.NR.
40400

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Osmohale

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 kapsel indeholder 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg mannitol.
Den indgivne dosis fra hver 5, 10, 20 og 40 mg kapsel er henholdsvis ca. 3,4, 7,7, 16,5 og 34,1 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Inhalationspulver i hårde kapsler.

Pulveret er hvidt eller næsten hvidt.
Den tomme kapsel er gennemsigtig.
Kapslen, der indeholder 5 mg, er halvt hvid og halvt gennemsigtig, mærket 5 mg.
Kapslen, der indeholder 10 mg, er halvt gul og halvt gennemsigtig, mærket 10 mg.
Kapslen, der indeholder 20 mg, er halvt lyserød og halvt gennemsigtig, mærket 20 mg.
Kapsler, der indeholder 40 mg, er halvt røde og halvt gennemsigtige, mærket 40 mg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Osmohale er indiceret til påvisning af bronkial hyperresponsivitet hos personer med baseline- FEV_1 på mindst 70 % af den forventede værdi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne

Kapslerne leveres i sætform, der indeholder et tilstrækkeligt antal kapsler til at fuldføre én provokation med maksimumdosis og én inhalator.

Luftvejenes reaktion på Osmohale måles med anvendelse af det forcerede ekspirationsvolumen i ét sekund (FEV_1).

Inden provokationen bør spirometri udføres og reproducerbarheden af baseline- FEV_1 fastlægges.

Patienten skal sidde behageligt og anmodes om at bevare en god kropsholdning, som en hjælp til en effektiv tilførsel af Osmohale til lungerne. Testen skal udføres således:

1. Sæt en næseklemme på. Anmod patienten om at trække vejret gennem munden.
2. Før 0 mg-kapslen ind i inhalatoren. Punktér kapslen ved at trykke forsigtigt på knapperne på siderne af inhalatoren, men kun én gang (et ekstra tryk kan knuse kapslen).
3. Patienten skal ekshalere helt inden en kontrolleret, hurtig og dyb inhalation fra inhalatoren.

4. Start en 60 sekunders tidtagning, når den dybe inhalation er færdig. Patienten skal holde vejret i 5 sekunder og ånde ud gennem munden, inden næseklemmen fjernes.
5. Mål FEV₁ når de 60 sekunder er forløbet. Mål som et minimum dobbelt for at få to reproducerbare målinger. Den højeste måling bliver baseline-FEV₁. Det målsatte FEV₁ beregnes ved at multiplicere baseline-FEV₁ med 0,85.
6. Før 5 mg-kapslen ind i inhalatoren og følg ovenstående procedure.
7. Gentag punkt 1-5 ifølge dosisintervallerne i nedenstående tabel, indtil patienten har haft positiv respons, eller 635 mg er indgivet.

DOSISINTERVALLER FOR OSMOHALE-PROVOKATION			
Dosis nr.	Dosis mg	Kumulativ dosis mg	Kapsler pr. 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

En positiv respons er opnået, når patienten udviser et af følgende:

- 15 % fald i FEV₁ i forhold til baseline (0 mg dosis)
eller
- 10 % trinvis fald i FEV₁ mellem doserne

Eksempler på positive test:

1. Fald i FEV₁ efter dosisinterval 2: 3 %
Fald i FEV₁ efter dosisinterval 3: 8 %
Fald i FEV₁ efter dosisinterval 4: 16 %
- da det samlede fald er 16 % ($\geq 15\%$), er testen positiv.
2. Fald i FEV₁ efter dosisinterval 2: 3 %
Fald i FEV₁ efter dosisinterval 3: 14 %
- selvom det samlede fald er $< 15\%$, er det trinvis fald 11 % ($\geq 10\%$), og testen er positiv.

Vigtige punkter:

1. Der skal være en minimumsforsinkelse mellem målingen af FEV₁ og den næste dosis, så den osmotiske effekt i luftvejene er kumulativ.
2. Der skal indhentes mindst 2 acceptable målinger af FEV₁ efter hver dosis. Mere end 2 målinger kan være nødvendige, for eksempel i tilfælde af variationer mellem målingerne eller uheldige manøvrer under en måling (hvis for eksempel patienten hoster).
3. Doserne på 80 mg og 160 mg indgives ad flere gange med 40 mg-kapsler (dvs. henholdsvis 2 x 40 mg og 4 x 40 mg). Der er ikke noget interval mellem indgivelsen af flere kapsler til disse doser. En kapsel skal umiddelbart efterfølges af den næste, indtil hele dosis er inhaleret.
4. Kapslen skal kontrolleres efter hver dosis for at sikre, at den er tømt. Hvis dosis ikke er kommet helt ud af kapslen, kan en ekstra inhalation fra samme kapsel være nødvendig.

De fleste patienter restituerer spontant efter provokationstesten, men patienter med en positiv provokation eller som oplever forværring af astma bør dog have en standarddosis beta₂-agonist for at fremskynde restitutionen. Patienter med en negativ provokation kan også få en standarddosis af en

beta₂-agonist for at fremme restitutionen. FEV₁ vender normalt tilbage til baselineværdien inden for 10-20 minutter efter indgivelse af en beta₂-agonist. Patienterne bør overvåges, indtil deres FEV₁ igen er inden for 5 % af niveauerne ved baseline.

Børn og unge (under 18 år)

Osmohale-testen bør ikke anvendes til patienter under 6 år, da denne patientgruppe ikke er i stand til at give reproducerbare spirometriske målinger (se pkt. 5.1).

Osmohale bør ikke anvendes til patienter i aldersgruppen 6-18 år, da der er begrænsede erfaringer hos denne population.

4.3 Kontraindikationer

Kendt overfølsomhed over for mannitol eller over for et eller flere af indholdsstofferne i kapslerne.

Osmohale bør ikke gives til patienter med svært nedsat luftstrøm (FEV₁ < 50% af forventet værdi eller < 1,0 l) eller tilstande, som kan kompromitteres af inducerede bronchospasmer eller gentagne blæsemanøvrer. Disse tilstande omfatter: aortaaneurisme eller cerebral aneurisme, utilstrækkeligt behandlet hypertension, myokardieinfarkt eller hjerneblødning inden for de foregående 6 måneder.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Osmohale må kun indgives via inhalation. Inhaleret mannitol giver bronkokonstriktion. Inhalationstesten med Osmohale må kun gennemføres i egnede laboratorier/klinikker under tilsyn af en erfaren læge og skal udføres af en læge eller anden sundhedsprofessionel, der er uddannet i at udføre bronkial provokationstest og behandle akut bronchospasme. Den ansvarlige læge, der er uddannet i at behandle akut bronchospasme, inklusive brug af genoplivningsudstyr, skal befinde sig inden for så kort afstand, at han eller hun kan reagere med den fornødne hastighed i en nødsituation. Stetoskop, sphygmomanometer og pulsoximeter skal foreligge. Patienterne må ikke være uden opsyn under proceduren, når først indgivelsen af Osmohale er påbegyndt.

Præparater til behandling af svær bronchospasme skal forefindes i testområdet. De omfatter adrenalin til subkutan injektion og salbutamol eller andre beta-agonister i inhalatorer med afmålte doser. Ilt skal forefindes. En nebulisator med lille rumfang skal være umiddelbart tilgængelig til administration af bronchodilaterende midler.

Ved udførelse af spirometri og test med bronkial provokation skal generelle forsigtighedsregler følges, herunder udvisning af forsigtighed hos patienter med følgende: ventilatorisk svækkelse (baseline-FEV₁ på mindre end 70 % af de forventede normale værdier eller en absolut værdi på 1,5 l eller derunder hos voksne), bronchokonstriktion induceret af spirometri, hæmoptysis af ukendt oprindelse, pneumothorax, nylig abdominal- eller thoraxkirurgi, nylig intraokulær kirurgi, ustabil angina, manglende evne til at gennemføre en spirometri af acceptabel kvalitet eller infektion i øvre eller nedre luftveje inden for de foregående 2 uger.

Hvis en patient har spirometriinduceret astma, eller hvis faldet i FEV₁ er over 10 % ved fortsat indgivelse af 0 mg-kapslen, bør en standarddosis af et bronchodilaterende middel indgives, og Osmohale-provokationen seponeres.

Motion: Energisk motion skal undgås helt på dagen for testen, da dette kan påvirke testens resultater.

Rygning: Da rygning kan påvirke testens resultater, anbefales det, at patienterne afholder sig fra at ryge i mindst 6 timer inden testen.

Osmohale-testen bør ikke anvendes til patienter under 6 år gamle, da denne patientgruppe ikke er i stand til at give reproducerbare spirometriske målinger.

Der er begrænsede oplysninger om brug af Osmohale til patienter i aldersgruppen 6-18 år, og Osmohale bør derfor ikke anvendes til denne population.

Virkningerne af gentagne Osmohale-tests inden for kortere tid er ikke undersøgt. Gentagen brug af Osmohale bør derfor overvejes nøje.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Regelmæssig anvendelse af inhalerede kortikosteroider nedsætter luftvejens følsomhed over for Osmohale og for mange personer opstår der fuldstændig hæmning af luftvejsreaktionen.

Følgende lægemidler skal seponeres, inden en Osmohale-test udføres, da de kan påvirke resultaterne:

Nedenstående viser de anbefalede tidsrum for seponering af lægemidler inden Osmohale-testen.

Seponeringstid	Lægemiddel
6-8 timer	INHALEREDE NON-STEROIDE ANTIINFLAMMATORISKE MIDLER fx natriumcromoglicat, nedocromilnatrium
8 timer	KORTTIDSVIRKENDE BETA₂-AGONISTER fx salbutamol, terbutalin
12 timer	INHALEREDE KORTIKOSTEROIDER fx beclometason-dipropionat; budesonid; fluticason-propionat
12 timer	IPRATROPIUMBROMID
24 timer	LANGTIDSVIRKENDE BETA₂-AGONISTER fx salmeterol; formoterol
24 timer	INHALEREDE KORTIKOSTEROIDER PLUS LANGTIDSVIRKENDE BETA₂-AGONISTER fx fluticason og salmeterol; budesonid og formoterol
24 timer	THEOPHYLLIN
72 timer	TIOTROPIUMBROMID
72 timer	ANTIHIISTAMINER fx cetirizin, fexofenadin og loratadin
4 dage	LEUKOTRIENRECEPTORANTAGONISTER fx montelukastnatrium

Fødevarer: Indtagelse af store mængder kaffe, te, coladrikke, chokolade eller andre drikke- og madvarer, som indeholder koffein, kan reducere den bronkiale responsivitet og bør undgås helt på dagen for testen.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger ingen data om D-mannitol i behandlingen af gravide kvinder. Dyreforsøg viser ikke skadelige virkninger for embryoets/fostrets udvikling (se pkt. 5.3).

Virkningerne af en eventuel hyperresponsivetsreaktion på moder og/eller foster kendes ikke, og Osmohale bør derfor ikke gives til gravide kvinder.

Der forventes ingen virkninger på spædbørn, der ammes, da den generelle systemiske eksponering for inhaleret D-mannitol antages at være meget lav. Osmohale kan anvendes under amning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der findes dog ingen kendte virkninger.

4.8 Bivirkninger

Et positivt resultat med Osmohale kan fremkalde symptomer på bronchospasme, såsom brystspænding, hoste eller pibende vejtrækning.

Sikkerhedspopulationen i det pivotale forsøg med Osmohale bestod af 627 forsøgspersoner. Bivirkningerne blev overvåget fra starten af provokationen til en uge efter provokationsdagen. Den tilgrundliggende forbindelse vil forventes at blive reduceret i dette tidsrum på grund af den korte halveringstid for mannitol. Der blev ikke indberettet nogen alvorlige bivirkninger under forsøget. De fleste bivirkninger blev indberettet som værende milde og forbigående.

De fleste patienter oplevede hoste under provokationen. For størstedelen af disse patienter (83 %) skete det dog kun lejlighedsvis. For den resterende del skete det tilstrækkeligt ofte til, at det medførte nogen forsinkelse i fortsættelsen af provokationen (16 %) eller til seponering af provokationen (1 %). Smerter i svælg og strube var også en almindeligt indberettet bivirkning, som dog opstår mindre hyppigt, hvis munden skylles efter testen.

De hyppigste bivirkninger (opstod hos mindst 1 % af de patienter, der fik mannitol), som blev indberettet i det pivotale forsøg, er angivet i nedenstående – inddelt efter organklasse og absolut hyppighed:

Nervesystemet:

Meget almindelige ($\geq 1/10$): Hovedpine.

Almindelige ($\geq 1/100$): Svimmelhed.

Øjne:

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Pruritus i øjnene.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Smerter i svælg og strube, hoste*, rhinorrhoea, halsirritation, forværret astma, dyspnø.

Mave-tarmkanalen:

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Nausea, smerter i øvre abdomen, diaré, opkastning.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Rygsmerter.

Infektioner og parasitære sygdomme:

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Nasopharyngitis, infektion i øvre luftveje.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Træthed, brystspænding.

* Hoste blev kun defineret som en bivirkning under provokationstesten, hvis det førte til seponering af provokationen.

4.9 Overdosering

Følsomme personer kan få en hyperresponsivetsreaktion på en overdosis. Reaktionen kan behandles med et bronchodilaterende middel. Der er nogen erfaring med Osmohale i kliniske forsøg, hvor patienterne oplevede et 15 % fald i FEV₁ og inhalerede yderligere en dosis (i disse forsøg blev 20-25 % brugt som det målsatte fald i FEV₁). Det målte maksimumfald var 50,2 %. Hvis kraftig bronchokonstriktion opstår, bør en beta₂-agonist gives og om nødvendigt ilt.

4.10 Udlevering

NBS

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: V 04 CX. Andre diagnostiske midler.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Osmohale er en indirekte bronkial provokationstest til måling af bronkial hyperresponsivitet.

Offentliggjorte data indikerer, at inhaleret mannitol øger osmolariteten i luftvejene. Dette fører til frigivelse af forskellige mediatorer af bronchokonstriktion fra inflammatoriske celler inden i luftvejene. Mediatorerne agerer derefter via bestemte receptorer og forårsager sammentrækning af den glatte bronchiemuskel og indsnævring af luftvejene.

Kliniske forsøg:

Osmohale-testens evne til at identificere bronkial hyperresponsivitet blev undersøgt i et klinisk forsøg, der omfattede 646 forsøgspersoner (i alderen 6 til 83 år), hvoraf 466 voksne personer (på mindst 18 år) gennemførte forsøget. Forsøgspersonerne udførte to provokationstests: en med mannitol og en med hyperton saltvand ved to forskellige besøg.

Da forsøget var gennemført, vurderede en åndedrætsspecialist dataene og kategoriserede forsøgspersonerne som værende klinisk astmatiske eller ikke-astmatiske på baggrund af deres anamnese, tidligere respiratoriske symptomer, medikamina samt resultaterne af provokationen med hyperton saltvand. Hos voksne havde provokationen med mannitol en følsomhed på 55 % og en specificitet på 98 % sammenlignet med denne kliniske diagnose. Den positive prædiktative værdi var 99 %, og den negative prædiktative værdi 34 %.

Provokationstesten med mannitol var positiv (15 % fald i FEV₁) hos 211 voksne forsøgspersoner ved en gennemsnitsdosis på 120,2 mg. Det gennemsnitlige maksimumfald i FEV₁ (\pm SD) i de to provokationstests var sammenlignelige: 21,0 % (\pm 5,7) for mannitol og 21,3 % (\pm 5,9) for hyperton saltvand.

For de 169 voksne forsøgspersoner, der af åndedrætsspecialisten blev kategoriseret som værende astmatiske, men som havde en negativ provokation med mannitol, fik 84 % enten kortikosteroider til inhalation alene eller i kombination med beta₂-agonist med langtidsvirkning. Det gennemsnitlige fald i FEV₁ i denne gruppe var 6,3 % (\pm 3,7). Det er vigtigt at tage aktuelle behandlinger med glukokortikosteroider med i betragtning, når de indirekte resultater af provokationstesten skal fortolkes. Hos 195 voksne, der ikke fik kortikosteroider til inhalation, havde provokationen med mannitol en følsomhed på 65 % og en specificitet på 98 % sammenlignet med den kliniske diagnose. Den positive prædiktative værdi var 97 %, og den negative prædiktative værdi var 68 %.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der findes ingen farmakokinetiske data for mannitol i tørpulverform efter inhaleret indgivelse. Begrænsede data fra dyr om mannitol som opløsning tyder dog på en absorptionshalveringstid på cirka 12-60 minutter. Efter absorption kan den farmakokinetiske profil for inhaleret mannitol forventes at være den samme som profilen for intravenøst indgivet mannitol.

Når mannitol indgives intravenøst, elimineres det overvejende i uændret form ved glomerulær filtration, og 80 % af dosis udskilles i urinen inden for 3 timer. Elimineringshalveringstiden hos voksne er cirka 1-2 timer. Halveringstiden forlænges i tilfælde af nyreinsufficiens, men dette forventes dog ikke at være af klinisk betydning.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra undersøgelser af den kortsigtede og langsigtede gentagne dosistoksicitet (oral indgivelse), genotoksicitet og den lokale tolerance.

Reproduktionsundersøgelser på dyr er ikke gennemført med inhaleret mannitol. Undersøgelser, der er gennemført med oralt indgivet mannitol, har dog ikke vist nogen teratogene effekter hos mus eller rotter i doser på op til 1,6 g/kg eller hos hamstre i doser på 1,2 g/kg.

Desuden blev sikkerheden ved inhalationsvejen påvist i en enkelt dosisundersøgelse og en to ugers undersøgelse af gentagen dosistoksicitet på rotter, hvor der ikke blev konstateret nogen toksikologisk signifikante fund.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

-

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

1 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25° C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Kapslerne er emballeret i aluminium/aluminiumsblister.

1 diagnostisk sæt består af:

- 1 tom kapsel
- 1 kapsel indeholdende 5 mg mannitol
- 1 kapsel indeholdende 10 mg mannitol
- 1 kapsel indeholdende 20 mg mannitol
- 15 kapsler indeholdende 40 mg mannitol
- 1 inhalator, der er fremstillet af styrenplast

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited
Basepoint Business & Innovation Centre
110 Butterfield
Great Marlings
Luton, Bedfordshire
LU2 8DL
England

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

40400

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

29. juni 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-