

**PRODUKTRESUME**  
**for**  
**Osmohale, inhalationspulver, hård kapsel**

**0. D.SP.NR.**

24851

**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 og påtrykt 2 hvide båndKapslen, 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 forcerede ekspirationsvolumen i ét sekund (FEV<sub>1</sub>) på mindst 70% af den forventede værdi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*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 FEV<sub>1</sub>.

*Pædiatrisk population*

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.

Administration

Inden provokationen bør spirometri udføres og reproducerbarheden af baseline-FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> når de 60 sekunder er forløbet. Mål som et minimum dobbelt for at få to reproducerbare målinger. Den højeste måling bliver baseline-FEV<sub>1</sub>. Det målsatte FEV<sub>1</sub> beregnes ved at multiplicere baseline-FEV<sub>1</sub> 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.

<b>DOSISINTERVALLER FOR OSMOHALE-PROVOKATION</b>			
<b>Dosis nr.</b>	<b>Dosis mg</b>	<b>Kumulativ dosis mg</b>	<b>Kapsler pr. dosis</b>
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 opnået, når patienten udviser et af følgende:

- 15% fald i FEV<sub>1</sub> i forhold til baseline (0 mg dosis) eller
- 10% trinvis fald i FEV<sub>1</sub> mellem doserne

Eksempler på positive test:

1. Fald i FEV<sub>1</sub> efter dosisinterval 2: 3%  
Fald i FEV<sub>1</sub> efter dosisinterval 3: 8%  
Fald i FEV<sub>1</sub> efter dosisinterval 4: 16%  
- da det samlede fald er 16% ( $\geq 15\%$ ), er testen positiv.
2. Fald i FEV<sub>1</sub> efter dosisinterval 2: 3%  
Fald i FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> og den næste dosis, så den osmotiske effekt i luftvejene er kumulativ.
2. Der skal indhentes mindst 2 acceptable målinger af FEV<sub>1</sub> 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. Én 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 beta<sub>2</sub>-agonist for at fremskynde restitutionen. Patienter med en negativ provokation kan også få en standarddosis af en beta<sub>2</sub>-agonist for at fremme restitutionen. FEV<sub>1</sub> vender normalt tilbage til baselineværdien inden for 10-20 minutter efter indgivelse af en beta<sub>2</sub>-agonist. Patienterne bør overvåges, indtil deres FEV<sub>1</sub> igen er inden for 5% af niveauerne ved baseline.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for mannitol eller over for et eller flere af indholdsstofferne i kapslerne.

Osmohale bør ikke gives til patienter med svært nedsat luftstrøm (FEV<sub>1</sub> < 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-FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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.

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

#### *Pædiatrisk population*

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.

#### **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.

<b>Seponeringstid</b>	<b>Lægemiddel</b>
6-8 timer	<b>INHALEREDE NON-STEROIDE ANTIINFLAMMATORISKE MIDLER</b> fx natriumcromoglicat, nedocromilnatrium
8 timer	<b>KORTTIDSVIRKENDE BETA<sub>2</sub>-AGONISTER</b> fx salbutamol, terbutalin
12 timer	<b>INHALEREDE KORTIKOSTEROIDER</b> fx beclometason-dipropionat, budesonid; fluticason-propionat
12 timer	<b>IPRATROPIUMBROMID</b>
24 timer	<b>LANGTIDSVIRKENDE BETA<sub>2</sub>-AGONISTER</b> fx salmeterol, formoterol
24 timer	<b>INHALEREDE KORTIKOSTEROIDER PLUS LANGTIDSVIRKENDE BETA<sub>2</sub>-AGONISTER</b> fx fluticason og salmeterol, budesonid og formoterol
24 timer	<b>THEOPHYLLIN</b>
72 timer	<b>TIOTROPIUMBROMID</b>
72 timer	<b>ANTIISTAMINER</b> fx cetirizin, fexofenadin og loratadin
4 dage	<b>LEUKOTRIENRECEPTORANTAGONISTER</b> 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 Fertilitet, graviditet og amning**

##### **Graviditet**

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af D-mannitol til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

### **Amning**

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med D-mannitol, da den systemiske eksponering er neglegiabel. Osmohale kan anvendes under amning.

### **Fertilitet**

Der foreligger ingen kliniske data for virkningen af mannitol på human fertilitet. Der er ikke udført reproduktionsundersøgelser med mannitol til inhalation. Undersøgelser med oralt administreret mannitol tyder imidlertid på, at der ikke er nogen indvirkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

### **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. Osmohale påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

Sikkerhedspopulationen bestod af 1.046 forsøgspersoner inklusive patienter med astma, astmalignende symptomer og sunde personer i alderen 6 til 83 år, der deltog i de to kliniske forsøg. Den racemæssige fordeling af forsøgspersoner var 84% hvide, 5% asiater, 4% sorte og 7% andre. I forsøg DPM-A-301 blev bivirkningstilfældene monitoreret fra provokationens start til en uge efter provokationsdagen. I forsøg DPM-A-305, er bivirkningsreaktionerne rapporteret på tidspunktet for testproceduren og en dag efterfølgende. Der er ikke rapporteret alvorlige bivirkninger efter bronkial provokationstest med Osmohale i nogen af prøverne. 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 (87%) skete det dog kun lejlighedsvis. For den resterende del skete det tilstrækkeligt ofte til, at det medførte nogen forsinkelse i fortsættelsen af provokationen (13%) 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. Fem voksne forsøgspersoner (0,6%) gik ud af prøverne inden for en dag efter indgift af Osmohale som følge af hoste, nedsat lungefunktion, sitren, øm hals og halsirritation. En forsøgsperson (0,4%) udgik af forsøget inden for en dag efter indgift af Osmohale på grund af opkastningsfornemmelser.

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:

Oversigt over bivirkninger

De rapporterede bivirkninger i de to forsøg vises nedenfor efter organklasse og absolut frekvens:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), Sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), Meget sjældent ( $< 1/10.000$ )

*Infektioner og parasitære sygdomme:*  
*Almindelige:* Nasopharyngitis,

*Nervesystemet:*  
*Almindelige:* Hovedpine.  
*Ikke almindelige:* Svimmelhed.

*Øjne:*  
*Ikke almindelige:* Øjenirritation

*Vaskulære sygdomme:*  
*Ikke almindelige:* Rødmen, perifer kuldefornemmelse

*Luftveje, thorax og mediastinum:*  
*Almindelige:* Smerter i svælg og strube, hoste\*, rhinorrhoea, halsirritation, forværret astma, dyspnø.  
*Ikke almindelige:* Hæshed, næseblødning, reduceret iltmætningen

*Mave-tarmkanalen:*  
*Almindelige:* Nausea, opkastning.  
*Ikke almindelige:* Smerter i øvre abdomen, diaré, mundsår

*Hud og subkutane væv:*  
*Ikke almindelige:* Kløe, for høj svedafgivelse

*Knogler, led, muskler og bindevæv:*  
*Ikke almindelige:* Muskuloskeletale smerter

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:*  
*Almindelige:* Brystspænding.  
*Ikke almindelige:* Træthed, rystefornemmelser, tørst

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

#### Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300, København S. Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk); E-mail: [sst@sst.dk](mailto:sst@sst.dk).

## **4.9 Overdosering**

Følsomme personer kan få en hyperresponsivitetsreaktion 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 FEV<sub>1</sub> og inhalerede yderligere en dosis (i disse forsøg blev 20-25% brugt som det målsatte fald i FEV<sub>1</sub>). Det målte maksimumfald var 50,2%. Hvis kraftig bronchokonstriktion opstår, bør en beta<sub>2</sub>-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.

### *Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning*

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.

### *Klinisk virkning og sikkerhed*

#### DPM-A\_301

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 hypertont 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 hypertont saltvand. Hos voksne havde provokationen med mannitol en følsomhed på 55% og en specificitet på 98% sammenlignet med denne kliniske diagnose. Den positive prædiktive værdi var 99%, og den negative prædiktive værdi 34%.

Provokationstesten med mannitol var positiv (15% fald i FEV<sub>1</sub>) hos 211 voksne forsøgspersoner ved en gennemsnitsdosis på 120,2 mg. Det gennemsnitlige maksimumfald i FEV<sub>1</sub> ( $\pm$  SD) i de to provokationstests var sammenlignelige: 21,0% ( $\pm$  5,7) for mannitol og 21,3% ( $\pm$  5,9) for hypertont 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 beta<sub>2</sub>-agonist med langtidsvirkning. Det gennemsnitlige fald i FEV<sub>1</sub> 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 prædiktive værdi var 97%, og den negative prædiktive værdi var 68%.

#### DPM- A-305

I den anden kliniske undersøgelse, blev Osmohale sammenlignet med en metakolin udfordringstest til bestemmelse af bronchial hyperreaktivitet hos patienter med symptomer der antyder astma, men uden en fastlagt diagnose af astma. De 509 patienter i alderen mellem 6 og 50 blev screenet for indmeldelse med 419 og 420 patienter der modtager mindst en dosis af Osmohale eller metakolin, henholdsvis. Den maksimale kumulative dosis af Osmohale var 635 mg.

I løbet af undersøgelsen gennemgik forsøgspersonerne tre typer bronchiale udfordringstests, øvelse, Osmohale og metakolin. En positiv øvelsestest blev beskrevet som et fald i FEV<sub>1</sub>  $\geq$  10 %, en positiv bronchial udfordringstest med Osmohale blev beskrevet af enten et fald FEV<sub>1</sub> med  $\geq$  15 % fra grundlinje eller en mellemdosis reduktion i FEV<sub>1</sub>  $\geq$  10 %, og et positivt metakolin svar blev beskrevet som et fald i FEV<sub>1</sub>  $\geq$  20 % efter indånding af metakolin ved en koncentration mindre end eller lig med 16 mg/ml. Når de sammenlignes med reserve sandhedsstandarder positiv øvelsestest og lægediagnose, var mannitol og metakolin udfordringstests diagnostisk (90 % CI inden for 80-125 %) og statistisk ens ved at bruge testfølsomhed og specificitet som det primære slutpunkt for effektivitet.

Sammenligninger af følsomhed og specificitet for Osmohale test og metakolin i undersøgelse DPM-A-305

	<b>Behandling</b>	<b>Følsomhed % (95 % CI)</b>	<b>Specificitet % (95 % CI)</b>
<b>Positiv øvelsestest</b>			
	Osmohale	59 (51, 66)	65 (59, 71)
	Metakolin	56 (48, 63)	69 (64, 75)
<b>Lægediagnose</b>			
	Osmohale	56 (49, 62)	73 (66, 80)
	Metakolin	51 (45, 57)	75 (66, 80)

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og distribution

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.

### Biotransformation og elimination

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 enkeltdosisundersøgelse og en to ugers undersøgelse af gentagen dosistoksicitet på rotter, hvor der ikke blev konstateret nogen toksikologisk signifikante fund.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Ingen

### 6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

### 6.3 Opbevaringstid

3 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

25 Moorgate

London

EC2R 6AY

England

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

40400

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29.juni.2007

#### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23.oktober. 2015