

## 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 volume espiratorio forzato in un secondo (FEV<sub>1</sub>) al basale  $\geq$  70% rispetto al valore previsto.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *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 FEV<sub>1</sub>.

##### *Popolazione pediatrica*

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.

##### Modo di somministrazione

Prima del test deve essere eseguita la spirometria e accertata la riproducibilità del FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> almeno due volte per ottenere due misurazioni riproducibili. Il valore più elevato diventa il FEV<sub>1</sub> basale. Il FEV<sub>1</sub> di riferimento si calcola moltiplicando il FEV<sub>1</sub> basale 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.

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

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

riduzione del 15% del FEV<sub>1</sub> rispetto al valore basale (dose da 0 mg),  
oppure  
riduzione incrementale del 10% del FEV<sub>1</sub> tra una somministrazione e l'altra

Esempi di test positivi:

1. Riduzione del FEV<sub>1</sub> dopo il livello di dose n. 2: 3%  
Riduzione del FEV<sub>1</sub> dopo il livello di dose n. 3: 8%  
Riduzione del FEV<sub>1</sub> dopo il livello di dose n. 4: 16%  
- per una riduzione totale del 16% ( $\geq 15\%$ ) il test è positivo.
2. Riduzione del FEV<sub>1</sub> dopo il livello di dose n. 2: 3%  
Riduzione del FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>. 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 beta<sub>2</sub> agonista per accelerare la ripresa. Anche dopo una reazione negativa si può somministrare una dose standard di un beta<sub>2</sub> agonista per accelerare la ripresa. Di solito dopo la somministrazione del beta<sub>2</sub> agonista il FEV<sub>1</sub> torna ai livelli basali nel giro di 10-20 minuti. Tenere sotto controllo i pazienti fino a quando il FEV<sub>1</sub> non torna almeno entro il 5% dei livelli basali.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al mannitolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Non somministrare Osmohale a pazienti con grave limitazione del flusso d'aria (FEV<sub>1</sub> < 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 (FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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.

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.

#### *Popolazione pediatrica*

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.

#### **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.

<b>Tempo per la sospensione</b>	<b>Medicinale</b>
6-8 ore	<b>FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI PER INALAZIONE</b> , es. sodio cromoglicato, nedocromil sodico
8 ore	<b>BETA<sub>2</sub> AGONISTI A BREVE DURATA D'AZIONE</b> , es. salbutamolo, terbutalina
12 ore	<b>CORTICOSTEROIDI PER INALAZIONE</b> , es. beclometasone dipropionato, budesonide, fluticasone propionato
12 ore	<b>IPRATROPIO BROMURO</b>
24 ore	<b>BETA<sub>2</sub> AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE</b> , es. salmeterolo, formoterolo
24 ore	<b>CORTICOSTEROIDI PER INALAZIONE + BETA<sub>2</sub> AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE</b> , es. fluticasone e salmeterolo, budesonide e formoterolo
24 ore	<b>TEOFILLINA</b>
72 ore	<b>TIOTROPIO BROMURO</b>
72 ore	<b>ANTISTAMINICI</b> , es. cetirizina, fexofenadina e loratadina
4 giorni	<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI DEI LEUCOTRIENI</b> , 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 reattività bronchiale.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di D-mannitolo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (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.

### Allattamento

Non si ritiene che D-mannitolo possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a D-mannitolo di donne che allattano è trascurabile. È possibile utilizzare Osmohale durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità per il mannitolo. Non sono stati eseguiti studi sulla riproduzione animale con il mannitolo inalato. Tuttavia, gli studi sul mannitolo somministrato per via orale indicano che non vi sono effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **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. Osmohale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riepilogo del profilo di sicurezza

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

La popolazione oggetto di valutazione di sicurezza è composta da 1.046 soggetti, compresi pazienti affetti da asma, pazienti con sintomatologia di asma ed individui sani di età compresa tra i 6 e gli 83 anni che hanno partecipato ai due studi clinici. La distribuzione razziale della popolazione è la seguente: 84% caucasici, 5% asiatici, 4% di razza nera e 7% altro. Nello studio DPM-A-301 gli eventi avversi sono stati monitorati dall'inizio della provocazione fino ad una settimana dopo il giorno in cui la provocazione ha avuto luogo. Nello studio DPM-A-305 le reazioni avverse sono state riportate al momento della procedura del test e per un giorno successivo. Nei due studi non sono state riportate reazioni avverse gravi in seguito ai test di provocazione bronchiale con Osmohale. 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 (87%) la tosse è stata solo occasionale. Negli altri pazienti è stata abbastanza frequente da richiedere un ritardo nella prosecuzione del test (13%) 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. Cinque soggetti adulti (0,6%) sono usciti dagli studi entro un giorno dalla somministrazione di Osmohale a causa di tosse, ridotta funzionalità polmonare, irritabilità, faringite e irritazione della gola. Un soggetto (0,4%) è uscito dagli studi nel giro di un giorno dalla somministrazione di Osmohale a causa della nausea.

### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nei due studi sono elencate di seguito per classe d'organo e frequenza assoluta:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ )

### *Infezioni e infestazioni:*

*Comune:* nasofaringite

### *Patologie del sistema nervoso:*

*Comune:* cefalea

*Non comune:* capogiri

*Patologie dell'occhio:*

*Non comune:* irritazione oculare

*Patologie vascolari:*

*Non comune:* rossore e raffreddamento periferico

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

*Comune:* dolore faringolaringeo, tosse\*, rinorrea, irritazione della gola, peggioramento dell'asma, dispnea

*Non comune:* raucedine ed epistassi, diminuzione della saturazione dell'ossigeno

*Patologie gastrointestinali:*

*Comune:* nausea, vomito

*Non comune:* dolore epigastrico, diarrea, ulcere orali

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

*Non comune:* prurito e iperidrosi

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

*Non comune:* dolore muscoloscheletrico

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

*Comune:* costrizione toracica

*Non comune:* affaticamento, irritabilità e sete

\* 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 FEV<sub>1</sub> hanno inalato un'altra dose (in questi studi la riduzione di riferimento del FEV<sub>1</sub> utilizzata era del 20-25%). La riduzione massima misurata è stata del 50,2%. Qualora si verifichi una broncocostrizione eccessiva si deve somministrare un beta<sub>2</sub> 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.

#### Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Dati pubblicati indicano che il mannitolo inalato aumenta l'osmolarità nelle vie aeree, determinando il rilascio di diversi mediatori della broncocostrizione 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

DPM-A-301

La capacità del test con Osmohale di individuare l'iperresponsività bronchiale è stata valutata in uno studio clinico che ha arruolato 646 soggetti (di età compresa tra 6 e 83 anni), di cui 466 soggetti adulti ( $\geq 18$  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 FEV<sub>1</sub>) in 211 soggetti adulti con una dose media di 120,2 mg. Il valore medio di riduzione massima del FEV<sub>1</sub> ( $\pm$  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 beta<sub>2</sub> agonista a lunga durata d'azione. Il valore medio di riduzione del FEV<sub>1</sub> 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%.

#### DPM- A-305

Nel secondo studio clinico si è posto a confronto l'Osmohale con un test di provocazione bronchiale con metacolina nell'ambito della rilevazione dell'iperreattività bronchiale in soggetti con sintomi riconducibili all'asma, ma per i quali non sia stata emessa una diagnosi ben precisa in tal senso. I 509 soggetti, di età compresa tra 6 e 50 anni, sono stati sottoposti a screening per l'arruolamento di cui 419 e 420 soggetti hanno ricevuto rispettivamente almeno una dose di Osmohale o metacolina. La dose massima cumulativa di Osmohale è stata di 635 mg.

Nel corso dello studio i soggetti sono stati sottoposti a tre tipi di test di provocazione bronchiale: esercizio fisico, Osmohale e metacolina. Una risposta positiva all'esercizio fisico è stata definita come una riduzione della FEV<sub>1</sub>  $\geq 10\%$ , una risposta positiva alla provocazione bronchiale con Osmohale è stata definita o come una riduzione della FEV<sub>1</sub> di una percentuale  $\geq 15\%$  rispetto al valore basale o come una riduzione intra-dosaggio della FEV<sub>1</sub>  $\geq 10\%$  e una risposta positiva alla metacolina è stata definita come una riduzione della FEV<sub>1</sub>  $\geq 20\%$  dopo avere respirato metacolina a una concentrazione minore o pari a 16 mg/ml. Se paragonate alle evidenze standard surrogate di test positivi all'esercizio fisico e alla diagnosi clinica, le prove di provocazione con mannitolo e metacolina sono state equivalenti sia da un punto di vista diagnostico (90% CI entro un range di 80-125%) che statistico, quando come endpoint di efficacia primari sono state assunte sensibilità e specificità.

Confronto tra sensibilità e specificità per il test Osmohale e la metacolina nello Studio DPM-A-305

	<b>Trattamento</b>	<b>Sensibilità % (95% CI)</b>	<b>Specificità % (95% CI)</b>
<b>Test positivi all'esercizio fisico</b>			
	Osmohale	59 (51, 66)	65 (59, 71)
	Metacolina	56 (48, 63)	69 (64, 75)
<b>Diagnosi clinica</b>			
	Osmohale	56 (49, 62)	73 (66, 80)
	Metacolina	51 (45, 57)	75 (66, 80)

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

#### Biotrasformazione e eliminazione

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 presenti.

### **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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: febbraio 2009  
Data del rinnovo più recente: 19 febbraio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Aprile 2014