

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aridol inhalasjonspulver, hard kapsel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 kapsel inneholder 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg eller 40 mg mannitol.

Avgitt dose fra hver av kapslene inneholdende 5, 10, 20 og 40 mg er henholdsvis ca. 3,4, 7,7, 16,5 og 34,1 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, hard kapsel.

Pulveret er hvitt eller nesten hvitt.

Den tomme kapselen er gjennomsiktig med 2 hvite striper.

Kapselen som inneholder 5 mg er halvparten hvit og halvparten gjennomsiktig, merket 5 mg.

Kapselen som inneholder 10 mg er halvparten gul og halvparten gjennomsiktig, merket 10 mg.

Kapselen som inneholder 20 mg er halvparten rosa og halvparten gjennomsiktig, merket 20 mg.

Kapslene som inneholder 40 mg er halvparten rød og halvparten gjennomsiktig, merket 40 mg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk for diagnostiske formål.

Aridol er indisert til påvisning av bronkial hyperreaktivitet hos personer med baseline forsert ekspirasjonsvolum i ett sekund (FEV₁) på 70 % eller mer av forventet verdi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Kapslene leveres som et sett som inneholder et tilstrekkelig antall kapsler til å fullføre én provokasjon med maksimaldose samt én inhalator.

Luftveienes reaksjon på Aridol måles ved FEV₁.

Pediatrisk populasjon

Aridoltesten bør ikke brukes hos barn under 6 år på grunn av deres manglende evne til å gi reproducerbare spirometriske målinger (se pkt. 5.1)

Det er begrenset erfaring med bruk av Aridol hos pasienter i alderen 6-18 år, og derfor anbefales ikke Aridol til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Før provokasjonen bør spirometri utføres og reproducerbarheten til baseline FEV₁ fastsettes.

Pasienten bør sitte behagelig og oppfordres til å beholde god kroppsholdning for å lette effektiv tilførsel av Aridol til lungene. Testen skal utføres som følger:

1. Sett på en neseeklype. Pasienten skal bes om å puste gjennom munnen.
2. Sett 0 mg kapselen i inhalatoren. Punkter kapselen ved å trykke forsiktig på knappene på siden av inhalatoren, men kun én gang (et ekstra trykk kan knuse kapselen).
3. Pasienten skal ekshalere fullstendig før det foretas en kontrollert, rask og dyp inhalasjon fra inhalatoren.
4. På slutten av den dype inhalasjonen startes en 60 sekunders tidtaker. Pasienten skal holde pusten i 5 sekunder og ekshalere gjennom munnen før neseeklypen fjernes.
5. Når 60 sekunder er gått måles FEV₁ minst 2 ganger for å få reproducerbare målinger. Den høyeste målingen blir baseline FEV₁. Må verdien for FEV₁ beregnes ved å multiplisere baseline FEV₁ med 0,85.
6. Sett 5 mg kapselen i inhalatoren og følg ovennevnte prosedyre.
7. Gjenta punkt 1-5 etter hvert doseringstrinn i nedenstående tabell, inntil pasienten har en positiv respons eller 635 mg er gitt.

DOSERINGSTRINN FOR ARIDOL-PROVOKASJON			
Dose nr.	Dose (mg)	Kumulativ dose (mg)	Antall kapsler pr. dose
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 oppnådd når pasienten opplever én av følgende:

15 % fall i FEV₁ fra baseline (0 mg dose)

eller

10 % trinnvis fall i FEV₁ mellom dosene

Eksempler på positive tester:

1. Fall i FEV₁ etter doseringstrinn 2: 3 %
Fall i FEV₁ etter doseringstrinn 3: 8 %
Fall i FEV₁ etter doseringstrinn 4: 16 %
- da samlet fall er 16 % ($\geq 15\%$), er testen positiv
2. Fall i FEV₁ etter doseringstrinn 2: 3 %
Fall i FEV₁ etter doseringstrinn 3: 14 %
- selv om det samlede fallet er $< 15\%$, er det trinnvise fallet 11 % ($\geq 10\%$) og testen er positiv.

Viktige punkter:

1. Det skal være minimal forsinkelse mellom FEV₁-målingene og neste dose, slik at osmotisk effekt i luftveiene er kumulativ.
2. Det skal gjøres minst 2 akseptable målinger av FEV₁ etter hver dose. Mer enn 2 målinger kan være nødvendig, for eksempel i tilfeller med variasjon mellom målingene eller uheldige manøvrer under en måling (som hvis pasienten hoster).
3. Dosene på 80 mg og 160 mg gis som flere kapsler á 40 mg (det vil si henholdsvis 2 x 40 mg og 4 x 40 mg). Det skal ikke være noe opphold mellom administrering av kapsler til hver av disse dosene. Én kapsel skal umiddelbart etterfølges av neste, inntil hele dosen er inhalert.
4. Etter hver inhalasjon skal kapselen sjekkes for å kontrollere at den er tom. En ekstra inhalasjon fra samme kapsel kan være nødvendig dersom ikke hele dosen har kommet ut av kapselen.

De fleste pasienter restituerer spontant etter provokasjonstesten, men pasienter med positiv provokasjon eller pasienter som opplever forverret astma bør få en standarddose av en beta₂-agonist for raskere restitusjon. Pasienter med negativ provokasjon kan også få en standarddose av en beta₂-agonist for å fremskynde restitusjon. Etter administrering av beta₂-agonisten går vanligvis FEV₁-verdien tilbake til baseline i løpet av 10-20 minutter. Pasientene bør overvåkes inntil deres FEV₁ igjen er innenfor 5 % av nivået ved baseline.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor mannitol eller noen av innholdsstoffene i kapselen.

Aridol bør ikke gis til pasienter med alvorlig luftveisobstruksjon (FEV₁ < 50 % av forventet verdi eller < 1,0 l) eller tilstander som kan kompromitteres av indusert bronkospasme eller gjentatte blåseøvelser. Dette inkluderer aortaaneurisme eller cerebral aneurisme, ukontrollert hypertensjon, hjerteinfarkt eller en cerebrovaskulær hendelse i de seneste 6 måneder.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aridol må kun gis via inhalasjon. Inhalert mannitol gir bronkokonstriksjon. Aridol inhalasjonstest må kun gjennomføres i egnede laboratorier/klinikker under tilsyn av en erfaren lege, og skal utføres av lege eller helsepersonell som er tilstrekkelig opplært i gjennomføring av bronkial provokasjonstesting og behandling av akutte bronkospasmer. Ansvarlig lege må være tilstrekkelig opplært i behandling av akutt bronkospasme, inkludert bruk av gjenopplivningsutstyr, og må være nær nok til å kunne handle raskt i akutte tilfeller. Et stetoskop, sphygmomanometer og pulsoksymeter bør være tilgjengelig.

Pasienten skal ikke være uten tilsyn under prosedyren etter at første dose av Aridol er gitt.

Preparater til behandling av alvorlig bronkospasme må finnes i/ved behandlingsrommet. Det inkluderer adrenalin til subkutan injeksjon og salbutamol eller andre betaagonister som doseringsspray for inhalasjon. Oksygen må være tilgjengelig. En nebulisator for små volum bør være lett tilgjengelig for administrering av bronkodilatorer.

Ved utførelse av spirometri og bronkial provokasjonstest skal generelle forsiktighetsregler følges, herunder forsiktighet hos pasienter med følgende tilstander: nedsatt lungefunksjon (baseline FEV₁ mindre enn 70 % av forventet normalverdi eller en absoluttverdi på 1,5 l eller mindre hos voksne), bronkokonstriksjon indusert av spirometri, hemoptyse av ukjent opprinnelse, pneumothorax, nylig abdominal- eller thoraxkirurgi, nylig intraokulær kirurgi, ustabil angina, manglende evne til å gjennomføre spirometri av akseptabel kvalitet eller infeksjon i nedre eller øvre luftveier i løpet av de seneste 2 uker.

Hvis en pasient har spirometriindusert astma eller FEV₁-fall større enn 10 % ved administrering av 0 mg kapselen, bør en standarddose av et bronkodilaterende middel gis og Aridol-provokasjonstesten seponeres.

Trening: Hard fysisk trening skal unngås helt på testdagen, da dette kan påvirke testresultatene.

Røyking: Da røyking kan påvirke testresultatene anbefales det at pasientene avholder seg fra å røyke minst 6 timer før testen.

Effekten av gjentatt Aridoltesting innen kort tid er ikke undersøkt, og derfor bør gjentatt bruk av Aridol skje etter nøye vurdering.

Pediatrik populasjon

Aridoltesten bør ikke utføres på pasienter under 6 år på grunn av deres manglende evne til å gi reproducerbare spirometriske målinger.

Det er begrenset erfaring fra bruk av Aridol hos pasienter i alderen 6-18 år, og derfor anbefales ikke Aridol til denne aldersgruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Regelmessig bruk av inhalasjonskortikosteroider nedsetter luftveienes følsomhet overfor Aridol og for mange personer oppstår fullstendig hemming av luftveienes respons.

Følgende legemidler bør seponeres før en Aridoltest utføres fordi de kan påvirke resultatet, og anbefalt tidsrom uten medisinerer er:

Tid uten medisinerer	Legemiddel
6-8 timer	Ikke-steroid antiinflammatoriske steroider til inhalasjon f. eks. natriumkromoglikat, nedokromilnatrium
8 timer	Korttidsvirkende beta₂-agonister f. eks. salbutamol, terbutalin
12 timer	Inhalasjonskortikosteroider f. eks. beklometasondipropionat, budesonid, flutikasonpropionat
12 timer	Ipratropiumbromid
24 timer	Langtidsvirkende beta₂-agonister f. eks. salmeterol, formoterol
24 timer	Inhalasjonskortikosteroider pluss langtidsvirkende beta₂-agonister f. eks. flutikason og salmeterol, budesonid og formoterol
24 timer	Teofyllin
72 timer	Tiotropiumbromid
72 timer	Antihistaminer f. eks. cetirizin, feksofenadin og loratadin
4 dager	Leukotrienreseptorantagonister f. eks. montelukastnatrium

Mat: Inntak av betydelige mengder kaffe, te, cola, sjokolade eller andre matvarer som inneholder koffein kan redusere bronkiens respons og bør unngås helt på testdagen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av D-mannitol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Effekten av en mulig hyperreaktivitetsreaksjon hos mor og/eller foster er ukjent og derfor bør ikke Aridol gis til gravide kvinner.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av D-mannitol er minimal hos ammende mødre. Aridol kan derfor brukes under amming.

Fertilitet

For mannitol finnes det ingen tilgjengelige kliniske data om fertilitet. Reproduksjonsstudier med dyr har blitt utført med inhalert mannitol. Men studier med oralt administrert mannitol indikerer ingen effekter på fertilitet (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Aridol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Et positivt resultat med Aridol kan fremkalle symptomer på bronkospasme slik som tetthet i brystet, hoste eller pipelyder.

Sikkerhetspopulasjonen besto av 1046 forsøkspersoner, inkludert pasienter med astma, symptomer som antydde astma og friske personer fra 6 til 83 år, som deltok i de to kliniske studiene. Rasemessig fordeling av forsøkspersonene var 84 % kaukasiere, 5 % asiater, 4 % svarte og 7 % annet. I studien DPM-A-301, ble bivirkninger overvåket fra begynnelsen av provokasjonen til en uke etter provokasjonsdagen. I studien DPM-A-305 ble bivirkninger rapportert på tiden for testingsprosedyren og i én dag deretter. Det ble ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger etter den bronkiale provokasjonstesting med Aridol. På grunn av mannitolts korte halveringstid forventes mulig årsakssammenheng å reduseres i dette tidsrommet. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert under studien. De fleste bivirkningene ble rapportert som milde og forbigående.

De fleste pasientene opplevde hoste under provokasjonen, men de fleste av disse pasientene (87 %) hostet bare sporadisk. Hos resten av pasientene var hostefrekvensen høy nok til å forsinke gjennomføringen av provokasjonen (13 %) eller den måtte avbrytes (1 %). Faryngolaryngeal smerte var også en vanlig rapportert bivirkning. Forekomsten kan reduseres ved at munnen skylles etter testen. Fem voksne forsøkspersoner (0,6 %) ble trukket fra studiene innen én dag etter administrasjonen av Aridol på grunn av hoste, nedsatt lungefunksjon, nervøsitet, sår hals og halsirritasjon. Én forsøksperson (0,4 %) ble trukket fra studiene innen én dag etter administrasjonen av Aridol på grunn av brekninger.

Tabellutformet liste over bivirkninger

De bivirkningene som ble rapportert i de to studiene er opplistet etter organklasse og absolutt frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Nasofaryngitt

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine

Mindre vanlige: Svimmelhet

Øyesykdommer

Mindre vanlige: Øyeirritasjon

Karsykdommer

Mindre vanlige: Rødme, perifer kuldefølelse

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Hoste*, dyspné, faryngolaryngeal smerte, rhinoré, halsirritasjon, forverret astma

Mindre vanlige: Heshet, epistakse, nedsatt oksygenmetning

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, oppkast

Mindre vanlige: Smerte i øvre abdomen, diaré, munnsår

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Pruritus, hyperhidrose

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: Muskelskjelettsmerte

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Tetthet i brystet

Mindre vanlige: Tretthet, nervøsitet, tørste

* Hoste ble kun definert som en bivirkning under forsøket hvis det ledet til avbrytelse av provokasjonstesten.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*.

4.9 Overdosering

Sensitive personer kan få en hyperreaktivitetsreaksjon på en overdose. Reaksjonen kan behandles med et bronkodilerende legemiddel. Det er noe erfaring fra kliniske studier med Aridol der pasienter har opplevd et 15 % fall i FEV₁ og inhalert ytterligere en dose (i disse studiene ble det brukt 20-25 % som mål for FEV₁-fall). Høyeste målte fall var 50,2 %. Hvis betydelig bronkokonstriksjon opptrer skal en beta₂-agonist administreres, samt oksygen hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre diagnostika, ATC-kode: V04CX

Aridol er en indirekte bronkial provokasjonstest for å måle bronkial hyperreaktivitet.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Publiserte data indikerer at inhalert mannitol øker osmolariteten i luftveiene. Det resulterer i frigivelse av forskjellige mediatorer av bronkokonstriksjon fra inflammatoriske celler i luftveiene. Mediatorene virker via spesifikke reseptorer som gir kontraksjon av glatte bronkiale muskelceller og innsnevring av luftveiene.

Klinisk effekt og sikkerhet

DPM-A-301

Aridoltestens evne til å identifisere bronkial hyperreaktivitet ble undersøkt i en klinisk studie med 646 inkluderte personer (6-83 år), hvorav 466 voksne personer (18 år og eldre) fullførte studien.

Forsøkspersonene gjennomgikk to provokasjonstester ved to separate besøk, en med mannitol og en med hypertont saltvannssoppløsning.

Etter gjennomført studie vurderte en lungelege dataene og kategoriserte forsøkspersonene som klinisk astmatiske eller ikke-astmatiske på bakgrunn av deres anamnese, tidligere respiratoriske symptomer, medisinerings samt resultatene fra provokasjonen med hypertont saltvann. Sammenlignet med den kliniske diagnosen hadde provokasjonen med mannitol hos voksne en sensitivitet på 55 % og en spesifisitet på 98 %. Den positive prediktive verdien var 99 % og den negative prediktive verdien var 34 %.

Provokasjonstesten med mannitol var positiv (15 % fall i FEV₁) hos 211 voksne pasienter ved en gjennomsnittlig dose på 120,2 mg. Gjennomsnittlig maksimum FEV₁-fall ($\pm$ SD) for de to provokasjonene var sammenlignbare: 21,0 % ($\pm$ 5,7) for mannitol og 21,3 ($\pm$ 5,9) for hypertont saltvannssoppløsning.

For de 169 voksne som ble klassifisert som astmatiske av lungelegen, men hadde et negativt testresultat på mannitolprovokasjonen, stod 84 % på enten inhalasjonskortikosteroider alene eller i kombinasjon med en langtidsvirkende beta₂-agonist. Gjennomsnittlig % fall i FEV₁ for denne gruppen var 6,3 % ($\pm$ 3,7). Det er viktig å ta i betraktning samtidig behandling med glukokortikosteroider når resultatene fra provokasjonstesten skal tolkes. Hos 195 voksne personer som ikke brukte inhalasjonskortikosteroider, hadde provokasjonstesten med mannitol en sensitivitet på 65 % og en

spesifisitet på 98 % sammenlignet med klinisk diagnose. Den positive prediktive verdien var 97 % og den negative prediktive verdien var 68 %.

DPM- A-305

I den andre kliniske studien, ble Aridol sammenlignet med en bronkial provokasjonstest med metakolin for å påvise bronkial hyperresponsivitet hos testpersoner med symptomer som tyder på astma men uten en definitiv astma-diagnose. De 509 testpersonene fra 6 til 50 år ble screenet for registrering med 419 og 420 testpersoner som fikk minst én dose med henholdsvis Aridol eller metakolin. Den kumulative maksimumsdosen med Aridol var 635 mg.

Under studien gjennomgikk studiepersonene tre typer bronkiale provokasjonstester; fysisk aktivitet, Aridol og metakolin. En positiv aktivitetstest ble definert som reduksjon av $FEV_1 \geq 10\%$, en positiv bronkial provokasjonstest med Aridol ble definert enten som en reduksjon i $FEV_1 \geq 15\%$ fra baseline eller en reduksjon i FEV_1 mellom doser på $\geq 10\%$ og en positiv metakolin-respons ble definert som en reduksjon i $FEV_1 \geq 20\%$ etter å ha pustet inn metakolin i en konsentrasjon på 16 mg/ml eller mindre. Når de ble sammenlignet med referansestandard for positiv aktivitetstesting og en legediagnose, var mannitol- og metakolin-provokasjonene diagnostisk (90 % konfidensintervall innen 80-125 %) og statistisk ekvivalente ved bruk av testsensitivitet og spesifisitet som primært effektendepunkt.

Sammenligning av sensitiviteten og spesifisiteten av Aridol-testen og metakolin i studie DPM-A-305

	Behandling	Sensitivitet % (95 % konfidensintervall)	Spesifisitet % (95 % konfidensintervall)
Positiv aktivitetstest			
	Aridol	59 (51, 66)	65 (59, 71)
	Metakolin	56 (48, 63)	69 (64, 75)
Legediagnose			
	Aridol	56 (49, 62)	73 (66, 80)
	Metakolin	51 (45, 57)	75 (66, 80)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for mannitol i form av tørt pulver til inhalasjon. Begrensede data fra dyreforsøk med mannitoloppløsning indikerer en absorpsjonshalveringstid på ca 12-60 minutter. Etter absorpsjon kan den farmakokinetiske profilen til inhalert mannitol forventes å følge profilen til intravenøst administrert mannitol.

Biotransformasjon og eliminasjon

Ved intravenøs administrering elimineres mannitol hovedsaklig uforandret ved glomerulær filtrasjon og 80 % av dosen utskilles i urin innen 3 timer. Halveringstiden for eliminasjonen hos voksne er ca. 1-2 timer. Ved nyresvikt er halveringstiden lengre, men dette forventes ikke å ha klinisk signifikans.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på kort- og langtids toksisitetstester ved gjentatt oral dosering, gentoksisitet og lokal toleranse.

Dyrestudier på reproduksjonstoksisitet er ikke utført med inhalert mannitol. Det er imidlertid gjennomført studier med oralt tilført mannitol, og de indikerte ingen teratogen effekt hos mus eller rotte ved doser opp til 1,6 g/kg eller hos hamster ved 1,2 g/kg.

Sikkerheten ved inhalasjon er i tillegg vist hos rotte ved toksisitetsstudier, hvorav en enkeltdosestudie og en to ukers studie med gjentatt dosering. Det ble ikke vist noen toksikologisk signifikante funn.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Kapslene er pakket i blistere av aluminium/aluminium.

1 diagnostisk sett inneholder:

- 1 tom kapsel
- 1 kapsel som inneholder 5 mg mannitol
- 1 kapsel som inneholder 10 mg mannitol
- 1 kapsel som inneholder 20 mg mannitol
- 15 kapsler som inneholder 40 mg mannitol
- 1 inhalator laget av styrenplast

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-4599

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

12.06.2008 / 20.10.2011

10. OPPDATERINGSDATO

01.03.2019