

PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aridol inhalationspulver, hård kapsel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Erhållen dos från varje 5, 10, 20 och 40 mg kapsel är cirka 3,4, 7,7, 16,5 respektive 34,1 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, hård kapsel.

Pulvret är vitt eller nästan vitt.

Den tomma kapseln är helt klar tryckt med två vita band.

Kapseln innehållande 5 mg är till hälften vit, till hälften klar, märkt 5 mg.

Kapseln innehållande 10 mg är till hälften gul, till hälften klar, märkt 10 mg.

Kapseln innehållande 20 mg är till hälften rosa, till hälften klar, märkt 20 mg.

Kapslarna innehållande 40 mg är till hälften röda, till hälften klara, märkta 40 mg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är endast avsett för diagnostik.

Aridol används vid identifiering av bronkiell hyperreaktivitet hos individer med forcerad utandningsvolym per sekund (FEV_1) 70% eller mer av det normala, förväntade värdet.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Kapslarna är förpackade i kit innehållande tillräckligt antal kapslar för att fullfölja en maximaldosprovokation samt en inhalator.

Responsen i luftvägarna av Aridol mäts genom FEV_1 .

Pediatrisk population

Aridol testet skall ej användas på patienter under 6 års ålder, på grund av deras oförmåga att ge reproducerbara spirometrimätningar (se avsnitt 5.1).

Det finns begränsad information beträffande användning av Aridol hos patienter i ålderna 6-18 år. Därför rekommenderas inte Aridol till denna patientgrupp.

Administreringssätt

Innan provokationen påbörjas skall spirometri utföras och reproducerbarheten för FEV_1 i vilande tillstånd skall vara fastställd.

Patienten skall sitta bekvämt och uppmuntras till en bra kroppshållning för att fördelningen av Aridol till lungorna skall bli så effektiv som möjligt. Testet skall utföras enligt följande:

1. Sätt på näsklämman. Instruera patienten att andas genom munnen.
2. Sätt i 0 mg kapseln i inhalatorn. Punktera kapseln genom att endast en gång, försiktigt trycka på knapparna på sidan av inhalatorn (en andra tryckning kan förstöra kapseln).
3. Patienten skall andas ut fullständigt innan inhalation sker från inhalatorn genom en kontrollerad, snabb, djup inandning.
4. Starta en 60 s-timer i slutet av den djupa inandningen. Patienten skall därefter hålla andan under 5 sekunder och andas ut genom munnen innan näsklämman tas bort.
5. Då de 60 s nästan har passerat, mäts FEV₁ minst två gånger för att få två reproducerbara mätningar. Det högsta värdet blir baslinje FEV₁. Målvärdet för FEV₁ räknas ut genom att multiplicera baslinje FEV₁ med 0,85.
6. Sätt i 5 mg kapseln i inhalatorn, och fortsätt enligt ovan.
7. Upprepa steg 1-5 och följ doseringsstegen enligt tabellen nedan tills dess att patienten fått en positiv respons eller 635 mg har administrerats.

DOSERINGSSTEG FÖR ARIDOL PROVOKATION			
Dos #	Dos mg	Kumulativ dos mg	Kapslar per dos
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 uppnås då patienten reagerar på något av följande sätt:

15% minskning av FEV₁ från baslinjen (0 mg dos)

eller

10% minskning av FEV₁ mellan ökade doser

Exempel på positiva test:

1. FEV₁-minskning som följd av doseringssteg 2: 3%.
FEV₁- minskning som följd av doseringssteg 3: 8%
FEV₁- minskning som följd av doseringssteg 4: 16%
- då den totala minskningen är 16% ($\geq 15\%$) är testet positivt
2. FEV₁- minskning som följd av doseringssteg 2: 3%
FEV₁- minskning som följd av doseringssteg 3: 14%
- trots att den totala minskningen är $< 15\%$, är minskningen mellan ökade doser 11% ($\geq 10\%$) och testet är positivt.

Viktigt att komma ihåg:

1. Det bör vara en minimal fördröjning mellan FEV₁-mätning och administrering av påföljande dos så att den osmotiska effekten i luftvägarna blir kumulativ.
2. Minst 2 godtagbara FEV₁-mätningar skall erhållas efter varje dos. Det kan krävas fler än 2 mätningar, t.ex. vid variationer mellan mätningarna eller vid olämpliga manövrar under mätningen (som t.ex. vid hosta).
3. 80 och 160 mg doserna skall administreras medelst multipla doser av 40 mg kapslar (d.v.s. 2 x 40 mg respektive 4 x 40 mg). Det är inget intervall mellan administrering av multipla kapslar för dessa doser. En kapsel skall efterföljas av nästa till dess att den totala dosen har inhalerats.

4. Efter inhalation av respektive dos skall kapseln kontrolleras för att säkert veta att den helt har tömts. En andra inhalation från samma kapsel kan behövas om kapseln inte fullständigt har tömts på sitt innehåll.

De flesta patienter återhämtar sig spontant efter provokationstestet. Patienter med positivt testresultat eller de som får förvärrad astma skall emellertid ges en standarddos beta₂-agonist för snabb återhämtning. De med negativt testresultat kan också ges en standarddos beta₂-agonist för snabb återhämtning. Efter administrering av beta₂-agonist återgår vanligtvis FEV₁ till baslinjen inom 10-20 minuter. Patienterna bör övervakas tills dess att deras FEV₁ har återgått till en nivå inom 5% från baslinjen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot mannitol eller mot något av innehållsämnen i kapseln.

Aridol skall inte ges till patienter med allvarligt nedsatt luftflöde (FEV₁ < 50% av förväntat eller < 1,0 l) eller tillstånd som kan förvärras genom inducerad bronkospasm eller upprepade utandningsövningar. Dessa inkluderar aorta- respektive cerebralanerysm, okontrollerad hypertension, hjärtinfarkt eller en vaskulär störning i cerebralfunktionen under de senaste sex månaderna.

4.4 Varningar och försiktighet

Aridol skall endast administreras genom inhalation. Inhalerad mannitol orsakar sammandragning av bronkerna. Aridol inhalationsstest skall endast utföras på lämpliga kliniker under övervakning av en erfaren läkare eller annan lämplig sjukvårdspersonal som är tränad att utföra bronkiella provokationstester och att klara av akut bronkospasm. Den ansvarige läkaren, som ska vara tränad att behandla akut bronkospasm och även kunna använda återupplivningsutrustning på ett korrekt sätt, måste finnas tillräckligt nära för att kunna agera snabbt vid en nödsituation. Ett stetoskop, en blodtrycksmätare och pulsoximeter skall finnas tillgängliga.

Patienterna får inte lämnas utan uppsikt från det att administreringen av Aridol börjat.

Läkemedel för behandling av allvarlig bronkospasm måste finnas tillgängliga där testet utförs. Detta inkluderar adrenalin för subkutan injektion och salbutamol eller andra betaagonister i fördoserade inhalatorer. Syre måste finnas tillgängligt. En liten nebulisator skall snabbt finnas tillgänglig för administrering av bronkodilaterare.

Allmänna försiktighetsåtgärder vid utförande av spirometri och bronkiella provokationstester skall vidtas inklusive försiktighet hos patienter med följande besvär: lungfunktionsnedsättning (FEV₁ i vilande tillstånd, mindre än 70% av förväntat normalvärde eller ett absolut värde på 1,5 l eller lägre hos vuxna), spirometri-inducerad bronkokonstriktion, hemoptya av okänd anledning, pneumothorax, nyligen genomgången mag- eller thoraxoperation, nyligen genomförd intraokulär operation, instabil angina, oförmåga att utföra spirometri med godtagbar kvalitet eller övre eller undre luftvägsinfektion under de senaste två veckorna.

Om en patient har spirometri-inducerad astma eller en FEV₁-minskning som är större än 10% vid fortsatt administrering efter 0 mg-kapseln, skall en standarddos av bronkodilaterare ges och Aridol-provokationen skall avbrytas.

Fysisk träning: Hård fysisk träning bör undvikas helt den dagen då testet utförs då detta kan påverka testresultatet.

Rökning: Då rökning kan påverka testresultatet rekommenderas att patienter avstår från rökning under åtminstone 6 timmar före testet.

Effekterna av upprepade test med Aridol inom en kort tidsperiod har inte undersökts. Därför ska upprepade test med Aridol noggrant övervägas.

Pediatrisk population

Aridoltestet ska inte användas på patienter under 6 år på grund av deras oförmåga att prestera reproducerbara spirometrimätningar.

Det finns begränsad information beträffande användning av Aridol hos patienter i åldrarna 6-18 år. Därför rekommenderas inte Aridol till denna patientgrupp.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Regelbunden användning av inhalerade kortikosteroider minskar känsligheten för Aridol och hos många individer förekommer också total avsaknad av luftvägsresponsen.

Följande läkemedel bör undvikas före påbörjan av testet eftersom de kan påverka resultaten:

Rekommenderade perioder för under hur lång tid läkemedlen bör undvikas listas nedan.

Tid utan mediciner	Läkemedel
6-8 timmar	INHALERADE ICKE-STEROIDA ANTIINFLAMMATORISKA MEDEL t.ex. natriumkromoglikat, nedokromilnatrium
8 timmar	KORTVERKANDE BETA₂-AGONISTER t.ex. salbutamol, terbutalin
12 timmar	INHALERADE KORTIKOSTERIODER t.ex. beklometasondipropionat; budesonid; flutikasonpropionat
12 timmar	IPRATROPIUMBROMID
24 timmar	LÅNGVERKANDE BETA₂-AGONISTER t.ex. salmeterol; formoterol
24 timmar	INHALERADE KORTIKOSTERIODER PLUS LÅNGVERKANDE BETA₂-AGONISTER t.ex. flutikason och salmeterol; budesonid och formoterol
24 timmar	TEOFYLLIN
72 timmar	TIOTROPIUMBROMID
72 timmar	ANTIHIISTAMINER t.ex. cetirizin, fexofenadin och loratadin
4 dagar	LEUKOTRIEN-RECEPTOR ANTAGONISER t.ex. montelukastnatrium

Födointag: Intag av signifikanta mängder kaffe, te, coladrycker, choklad eller annan föda innehållande koffein kan minska den bronkiella responsen och skall helt undvikas den dagen då testet utförs.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av D-mannitol i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3).

Eftersom effekterna av en eventuell hyperreaktivitetsreaktion på modern och/eller fostret inte är kända skall Aridol ej ges till gravida kvinnor.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponering hos den ammande kvinnan av D-mannitol är försumbar. Aridol kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet för mannitol. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med mannitol. Studier med oralt administrerad mannitol tyder dock inte på några effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Aridol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Ett positivt testresultat med Aridol kan leda till symptom på bronkospasm såsom spänningar i bröstet, hosta eller pip i bröstet.

Säkerhetspopulationen bestod av 1 046 personer inklusive patienter med astma, symptom som påminner om astma samt friska personer mellan 6 och 83 år, som deltog i de två kliniska prövningarna. 84 % hade kaukasiskt ursprung, 5 % asiatiskt och 4 % afrikanskt, övrigt ursprung utgjorde 7 %. I studien DPM-A-301 övervakades biverkningar från början av challenge till en vecka efter challengedagen. I studien DPM-A-305 rapporterades biverkningar vid testprocesstidpunkten och under en dag därefter. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i någon av prövningarna efter bronkialt challenge-test med Aridol. Med tanke på mannitols korta halveringstid förväntades orsakssambandet ha försvunnit under denna tidsperiod. Inga allvarliga biverkningar rapporterades under studien. Större delen av biverkningarna var lindriga och övergående.

De flesta patienterna upplevde hosta under provokationen, men hos majoriteten av dessa patienter var detta bara tillfälligt (87%). För de resterande patienterna var hostningarna tillräckligt frekventa för att försena genomförandet av provokationen (13%) eller leda till avbrott (1%). Faryngolaryngal smärta var också en vanligt förekommande rapporterad biverkning. Förekomsten av denna biverkan kan minskas om munnen sköljs efter testet. Fem vuxna försökspersoner (0,6 %) hoppade av studierna inom en dag från det att Aridol administrerades på grund av hosta, försämrad lungfunktion, darrighet, halsont och halsirritation. En försöksperson (0,4 %) hoppade av studierna inom en dag från det att Aridol administrerades på grund av kräkningskänslor.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningarna som rapporterades i de två studierna listas nedan efter organklass och absolut frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)>

Infektioner och infestationer:

Vanliga: Nasofaryngit

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Yrsel

Ögon:

Mindre vanliga: Ögonirritation

Blodkärl:

Mindre vanliga: Rodnad, perifer algor

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Vanliga: Faryngolaryngal smärta, hosta*, rinnoré, halsirritation, försvårad astma, dyspné

Mindre vanliga: Heshet, näsblödning, minskad syremättnad

Magtarmkanalen:

Vanliga: Illamående, kräkning

Mindre vanliga: Smärta i övre delen av buken, diarré, munsår

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: Klåda, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: Skelettmuskelsmärtor

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Vanliga: Trånghet i bröstet

Mindre vanliga: Trötthet, darrighet, törstkänslor

* Hosta rapporterades endast som en biverkning om testet avbröts på grund av detta.

4.9 Överdoser

Mottagliga personer kan få en hyperreaktivitets reaktion vid en överdos. Reaktionen kan behandlas med en bronkodilaterare. Det finns en viss erfarenhet av Aridol i kliniska studier där patienter har fått en minskning av FEV₁ med 15% och därefter inhaled ytterligare en dos (i dessa studier användes en minskning av FEV₁ med 20-25% som mål). Den maximala uppmätta minskningen var 50,2%. Om kraftig bronkokonstriktion uppstår skall beta₂-agonist ges och om nödvändigt syrgas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga diagnostiska medel, ATC-kod: V04CX.

Aridol är ett indirekt bronkiellt provokationstest som används för att mäta bronkiell hyperreaktivitet.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Publicerade data tyder på att inhaled mannitol ökar osmolariteten i luftvägarna vilket medför en frisättning av olika bronkokonstriktionsmediatorer från inflammatoriska celler i luftvägarna.

Mediatorerna kommer via specifika receptorer att kontrahera lungornas glatta muskulatur och göra luftvägarna trängre.

Klinisk effekt och säkerhet

DPM-A-301

Förmågan hos Aridol-testet att identifiera bronkiell hyperreaktivitet undersöktes i en klinisk studie som omfattade 646 individer (6-83 år), varav 466 vuxna individer (18 år och äldre) fullföljde studien. Individerna genomförde två provokationstester: ett med mannitol och ett med hyperten saltlösning vid två skilda besök.

Efter fullföljande av de två provokationstesterna analyserade en lungläkare resultaten och kategoriserade patienterna som astmatiska eller icke-astmatiska baserat på deras medicinska historik, lungsymptomanamnes, läkemedel och resultaten av provokationen med hyperten saltlösning. Jämfört med denna kliniska diagnos hade mannitolprovokationen en känslighet på 55% hos vuxna, och en specificitet på 98%. Det positiva förväntade värdet var 99% och det negativa förväntade värdet var 34%.

Provokationstestet med mannitol var positivt (15% minskning av FEV₁) hos 211 vuxna individer med en medeldos på 120,2 mg. Medelvärdena för maximal minskning av FEV₁ (± SD) var jämförbara för de två provokationerna: 21,0% (± 5,7) för mannitol och 21,3% (± 5,9) för hyperton saltlösning. Av de 169 vuxna individer som klassificerades som astmatiker av lungläkaren, men som hade en negativ mannitolprovokation, tog 84% antingen inhalerade glukokortikosteroider ensamt eller i kombination med en långverkande beta₂-agonist. Medelvärdena i% för minskning av FEV₁ var för denna grupp 6,3% (± 3,7). Det är viktigt att beakta pågående glukokortikosteroidterapi när man tolkar resultaten från ett indirekt provokationstest. Hos 195 vuxna som inte tog inhalerade kortikosteroider hade mannitolprovokationen en känslighet på 65% och en specificitet på 98%, jämfört med klinisk diagnos. Det positiva förväntade värdet var 97 % och det negativa förväntade värdet var 68%.

DPM- A-305

I den andra kliniska studien jämfördes Aridol med ett bronkialt provokationstest med metakolin i syfte att upptäcka bronkial hyperresponsivitet hos personer med symptom som tyder på astma men utan definitiv astmadiagnos. Försökspersonerna i åldern 6 till 50 år genomgick screening för att delta i studien och 419 respektive 420 personer fick minst en dos Aridol eller metakolin. Den maximala ackumulerade dosen Aridol var 635 mg.

Under studiens gång utsattes försökspersonerna för tre olika bronkiala provokationstester, motion, Aridol och metakolin. Ett positivt motionstest definierades som en minskning av FEV₁ ≥ 10 %, ett positivt bronkialt provokationstest med Aridol definierades som en minskning av FEV₁ med ≥ 15 % från baslinjen eller en mellan-dos minskning av FEV₁ ≥ 10 %, och en positiv metakolinrespons definierades som en minskning av FEV₁ ≥ 20 % efter inandning av metakolin i koncentrationen mindre än eller lika med 16 mg/ml. Vid jämförelse med sanningsnormssurrogatet för positivt motionstest och läkares diagnos, var provokationstesterna med mannitol och metakolin diagnostiskt (90 % CI inom 80-125 %) och statistiskt likvärdiga då känslighet och specificitet användes som primäreffektens effektmått.

Jämförelser av känslighet och specificitet för Aridol -testet och metakolin i Studie DPM-A-305

	Behandling	Känslighet i % (95 % CI)	Specificitet i % (95 % CI)
Positivt motionstest			
	Aridol	59 (51, 66)	65 (59, 71)
	Metakolin	56 (48, 63)	69 (64, 75)
Läkares diagnos			
	Aridol	56 (49, 62)	73 (66, 80)
	Metakolin	51 (45, 57)	75 (66 ,80)

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution

Det finns inga farmakokinetiska uppgifter tillgängliga på inhalering av torrt mannitolpulver, även om begränsade uppgifter från djurstudier med mannitollosning tyder på en absorptionshalveringstid på ca 12-60 minuter. Den farmakokinetiska profilen som följer efter absorptionen av inhalerad mannitol, förväntas vara densamma som vid intravenös administrering.

Metabolism och eliminering

Vid intravenös administrering elimineras mannitol till största delen oförändrad via glomerulär filtration och 80% av dosen utsöndras via urinen inom 3 timmar. Halveringstiden för eliminationsfasen hos en vuxen person är ca 1-2 timmar. För patienter med njurinsufficiens är halveringstiden för elimineringen längre men detta förväntas inte vara kliniskt signifikant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier avseende kort- och långtidstoxicitet vid upprepade oral administrering, genotoxicitet och lokal tolerans visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med inhaled mannitol. Studier gjorda med oralt administrerad mannitol indikerade emellertid inga teratogena effekter på möss eller råttor vid doser på upp till 1,6 g/kg eller i hamstrar på 1,2 g/kg.

Säkerhetsuppgifterna gällande administrering via inhalation kan dessutom styrkas med en singeldos och en tvåveckors upprepad toxicitetsstudie i råttor i vilka inga signifikanta toxikologiska observationer gjordes.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslarna är förpackade i blister av aluminium/aluminium.

1 diagnostiskt kit består av:

- 1 tom kapsel
- 1 kapsel à 5 mg mannitol
- 1 kapsel à 10 mg mannitol
- 1 kapsel à 20 mg mannitol
- 15 kapslar à 40 mg mannitol
- 1 inhalator av styrenplast

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22708

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2006-10-20/2011-10-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-07