

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aridol inhalaatiojauhe, kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg tai 40 mg mannitolia.

5 mg:n kapselista saatava annos on noin 3,4 mg, 10 mg:n kapselista saatava annos on noin 7,7 mg, 20 mg:n kapselista saatava annos on noin 16,5 mg ja 40 mg:n kapselista saatava annos on noin 34,1 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, kapseli, kova.

Jauhe on valkoista tai melkein valkoista.

Tyhjä kapseli on läpinäkyvä.

5 mg:n kapseli on puoliksi valkoinen, puoliksi läpinäkyvä, merkintänä 5 mg.

10 mg:n kapseli on puoliksi keltainen, puoliksi läpinäkyvä, merkintänä 10 mg.

20 mg:n kapseli on puoliksi vaaleanpunainen, puoliksi läpinäkyvä, merkintänä 20 mg.

40 mg:n kapseli on puoliksi punainen, puoliksi läpinäkyvä, merkintänä 40 mg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Aridolia käytetään keuhkoputkien yliherkkyyden toteamiseen potilailla, joiden uloshengityksen sekuntitilavuus (FEV₁) on alkutilanteessa 70 % tai enemmän viitearvosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Kapselit on pakattu pakkaukseen, joka sisältää yhteen maksimiannosaltistukseen tarvittavan määrän kapseleita ja inhalaattorin.

Hengitysteiden vastetta Aridolille mitataan uloshengityksen sekuntitilavuudella (FEV₁).

Ennen altistusta on tehtävä spirometriatutkimus ja määritettävä uloshengityksen sekuntitilavuuden (FEV₁) perustason toistettavuus.

Potilaan pitää istua mukavasti ja ryhdikkäästi, jotta Aridol saataisiin kulkeutumaan tehokkaasti keuhkoihin. Tutkimus etenee seuraavasti:

1. Kiinnitä nenänsulkija. Potilasta neuvotaan hengittämään suun kautta.
2. Aseta 0 mg:n kapseli inhalaatiolaitteeseen. Puhkaise kapseli painamalla laitteen sivuissa olevia painikkeita varovasti ja ainoastaan kerran (toinen painallus voi rikkoa kapselin).
3. Potilaan pitää tyhjentää keuhkot kokonaan ennen kontrolloitua nopeaa syvää sisäänhengitystä inhalaatiolaitteesta.
4. Syvän sisäänhengityksen lopussa käynnistetään 60 sekunnin ajastin. Potilaan on pidätettävä hengitystään 5 sekuntia ja hengitettävä ulos suun kautta ennen nenänsulkijan poistamista.

5. Kun aikaa on kulunut melkein 60 sekuntia, toistetaan FEV₁-mittaus ainakin kerran, jotta saadaan kaksi toistettavaa mittaustulosta. Korkeampi mittaustulos on FEV₁-perusarvo. Tavoite-FEV₁ lasketaan kertomalla FEV₁-perusarvo 0,85:llä.
6. Aseta 5 mg:n kapseli inhalaatiolaitteeseen ja toimi kuten edellä on kuvattu.
7. Toista kohdat 1–5 alla olevan taulukon annostelua noudattaen, kunnes saadaan joko positiivinen vaste tai potilaalle on annettu yhteensä 635 mg.

ANNOSTELU ARIDOL-ALTISTUKSESSA			
Annos nro	Annos mg	Kumulatiivinen annos mg	Kapselia/annos
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

Positiivinen vaste saavutetaan, jos jokin seuraavista toteutuu:

- 15 % lasku FEV₁-perusarvosta (0 mg:n annos)
- tai
- 10 % lasku FEV₁-arvossa annosten välillä

Esimerkkejä positiivisista koetuloksista:

1. FEV₁:n lasku 2. annoksen jälkeen: 3 %
FEV₁:n lasku 3. annoksen jälkeen: 8 %
FEV₁:n lasku 4. annoksen jälkeen: 16 %
- jolloin kokonaislasku on 16 % (≥15 %) ja kokeen tulos on positiivinen.
2. FEV₁:n lasku 2. annoksen jälkeen: 3 %
FEV₁:n lasku 3. annoksen jälkeen: 14 %
- vaikka kokonaislasku on <15 %, annosten välinen lasku on 11 % (≥10 %) ja kokeen tulos on positiivinen.

Muistettavaa:

1. FEV₁-mittausten ja seuraavien annosten välillä tulisi olla mahdollisimman lyhyt viive, jotta osmoottinen vaikutus ilmatiessä olisi kumulatiivinen.
2. Jokaisen annoksen jälkeen pitää saada vähintään kaksi hyväksyttävää FEV₁-mittaustulosta. Useampi kuin kaksi mittausta tarvitaan, jos esim. mittaustulosten välillä on vaihtelua tai mittauksen aikana on ollut jokin häiriö (esim. yskän vuoksi).
3. 80 mg:n ja 160 mg:n annokset annetaan 40 mg:n kapseleina (eli 2 x 40 mg ja 4 x 40 mg). Useampia kapseleita annettaessa kapseleiden välillä ei pidetä taukoa, vaan uusi kapseli annetaan heti edellisen jälkeen, kunnes haluttu annos on hengitetty sisään.
4. Jokaisen annoksen sisäänhengityksen jälkeen on tarkistettava, että kapseli on täysin tyhjä. Jos kapseli ei ole tyhjä, pitää samasta kapselista hengittää sisään loput lääkkeestä toisella kerralla.

Suurin osa potilaista toipuu itsestään altistuksen jälkeen. Positiivisen koetuloksen saaneille potilaille ja potilaille, joiden astma pahenee kokeen aikana, pitää antaa tavanomainen annos beeta₂-agonistia toipumisen edistämiseksi. Negatiivisen koetuloksen saaneille potilaille voidaan myös antaa tavanomainen annos beeta₂-agonistia toipumisen edistämiseksi. Beeta₂-agonistin annon jälkeen FEV₁

palautuu yleensä perustasolle 10–20 minuutin kuluessa. Potilaiden tilaa pitää seurata, kunnes FEV₁ on palautunut siten, että se poikkeaa enää vain enintään 5 % perustasosta.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Aridol-koetta ei tule tehdä alle 6-vuotiaille lapsille, koska heiltä ei voida saada toistettavia spirometriatuloksia (ks. kohta 5.1).

Aridol-kokeen käytöstä 6-18-vuotiaille potilailla on rajoitetusti tietoa. Tämän vuoksi Aridolia ei suositella käytettäväksi tässä ikäryhmässä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys mannitolille tai kapselin sisältämille apuaineille.

Aridolia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea keuhkojen ilmavirtauksen alenema (FEV₁ <50 % viitearvosta tai < 1,0 l) eikä potilaille, joilla on sairaus, joka voi pahentua aiheutetun bronkospasmin tai toistuvien puhallusten vuoksi. Tällaisia tiloja ovat aortan tai aivojen valtimonlaajentuma, hallitsematon verenpaine, sydäninfarkti tai aivoverisuonitapahtuma edeltävien 6 kk aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aridolia annetaan ainoastaan inhalaationa. Sisäänhengitetty mannitoli supistaa keuhkoputkia. Aridol-inhalaatiokoe saadaan tehdä ainoastaan asiantuntevassa laboratoriossa/hoitolaitoksessa kokeneen lääkärin valvonnassa. Kokeen saa tehdä lääkäri tai muu terveydenhoidon ammattilainen, joka on saanut koulutuksen kokeen tekemisessä sekä akuutin bronkospasmin hoidossa. Akuutin bronkospasmin hoitoon ja elvytysvälineistön käyttöön koulutuksen saaneen kokeesta vastaavan lääkärin on oltava kokeen tekemisen ajan riittävän lähellä, jotta hän voi toimia nopeasti hätätilanteessa. Stetoskooppi, verenpainemittari ja pulssioksimetri pitää olla saatavilla. Potilaiden tilaa on valvottava jatkuvasti Aridolin annon aloittamisen jälkeen.

Vaikean bronkospasmin hoitoon tarvittavien lääkkeiden on oltava saatavilla koehuoneessa. Tällaisia lääkkeitä ovat ihon alle annettava adrenaliini ja inhalaatiopumppuun valmiiksi annosteltu salbutamoli tai muu beeta-agonisti. Myös happea on oltava saatavilla. Pienivolyymisen annossumuttimen on oltava valmiina keuhkoputkia laajentavan lääkkeen antamista varten.

Spirometriassa ja keuhkoputkien altistuskokeessa on noudatettava tavanomaisia varotoimenpiteitä. Koe on tehtävä varoen potilaille, joilla on jokin seuraavista tiloista: keuhkotuuletuksen heikkeneminen (FEV₁:n perusarvo alle 70 % oletettavasta normaaliarvosta tai aikuisten absoluuttisesta arvosta 1,5 l tai alle), spirometrian aiheuttama keuhkoputkien supistuminen, tuntemattomasta syystä johtuva veriyskö, ilmarinta, hiljattain tehty vatsa- tai rintakehäleikkaus, hiljattain tehty silmäleikkaus, epävakaa angina pectoris, kyvyttömyys riittävän diagnostiseen spirometriaan tai ylä- tai alahengitysteiden infektioiden edellisten 2 viikon aikana.

Jos potilaalla on spirometrian aiheuttamaa astmaa tai FEV₁ laskee yli 10 % jatkuvassa annossa 0 mg:n kapselin jälkeen, hänelle on annettava vakioannos bronkodilaattoria ja Aridol-altistus on lopetettava.

Fyysinen rasitus: Voimakasta fyysistä rasitusta on ehdottomasti vältettävä koepäivänä, koska se voi vaikuttaa koetuloksiin.

Tupakointi: Koska tupakointi voi vaikuttaa koetuloksiin, potilaan on syytä olla tupakoimatta vähintään 6 tuntia ennen koetta.

Aridol-koetta ei pidä tehdä alle 6-vuotiaille, koska heiltä ei voida saada toistettavia spirometrimittaustuloksia.

Aridolin käytöstä 6-18-vuotiaille potilailla ei ole riittävästi tietoa, joten sen käyttö ei ole suositeltavaa tässä ikäryhmässä.

Aridol-kokeen toistamista lyhyen ajan kuluessa ei ole tutkittu, joten on harkittava tarkoin ennen kuin koe toistetaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sisäänhengitettävien kortikosteroidien säännöllinen käyttö vähentää ilmasteiden herkkyyttä Aridolille, ja monilla potilailla estyy ilmatievaste kokonaan.

Seuraavia lääkkeitä ei pidä käyttää ennen Aridol-koetta, koska ne voivat vaikuttaa koetuloksiin:

Seuraavassa taulukossa on lueteltu, kuinka kauan eri lääkkeitä on syytä olla käyttämättä ennen Aridol-koetta.

Lääkkeen käyttämättä jättämisaika	Lääke
6-8 tuntia	SISÄÄNHENGITETTÄVÄT TULEHDUSKIPULÄÄKKEET esim. natriumkromoglykaatti, nedokromiilnatrium
8 tuntia	LYHYTVAIKUTTEISET BEETA₂-AGONISTIT esim. salbutamoli, terbutaliini
12 tuntia	SISÄÄNHENGITETTÄVÄT KORTIKOSTEROIDIT esim. beklometasonidipropionaatti; budesonidi; flutikasonipropionaatti
12 tuntia	IPRATROPIUMIBROMIDI
24 tuntia	PITKÄVAIKUTTEISET BEETA₂-AGONISTIT esim. salmeteroli, formoteroli
24 tuntia	SISÄÄNHENGITETTÄVÄT KORTIKOSTEROIDIT JA PITKÄVAIKUTTEISET BEETA₂-AGONISTIT esim. flutikasoni ja salmeteroli; budesonidi ja formoteroli
24 tuntia	TEOFYLLIINI
72 tuntia	TIOTROPIUMBROMIDI
72 tuntia	ANTIHIISTAMIINIT esim. setiritsiini, feksofenadiini ja loratadiini
4 päivää	LEUKOTRIEENI-RESEPTORIN ANTAGONISTIT esim. montelukastinatrium

Ravinto: Suurten kahvi-, tee- ja kolajuomamäärien juominen sekä suklaan tai muiden kofeiinia sisältävien tuotteiden syöminen voi vähentää keuhkoputkien vastetta, joten niitä on ehdottomasti vältettävä koepäivänä.

4.6 Raskaus ja imetys

D-mannitolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tutkimustietoa. Eläintutkimukset eivät viittaa siihen, että sillä olisi haittavaikutuksia alkioon tai sikiöön (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, miten mahdollinen yliherkkyys vaikuttaa äitiin ja/tai sikiöön, eikä Aridolia siksi pidä antaa raskaana oleville naisille.

Koska sisäänhengitettävän D-mannitolin aiheuttaman systeemisen kokonaisaltistuksen katsotaan olevan hyvin vähäinen, sen ei otaksuta vaikuttavan imetettäviin lapsiin. Aridolia voidaan käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta sillä ei tiedetä olevan vaikutuksia.

4.8 Haittavaikutukset

Positiivinen Aridol-kokeen tulos voi aiheuttaa bronkospasmoireita, kuten puristavan tunteen rinnassa, yskää ja hengityksen vinkunaa.

Kolmannen vaiheen Aridolin turvallisuustutkimuksessa oli mukana 627 potilasta. Haittavaikutusten ilmenemistä seurattiin altistuksen alusta altistuspäivää seuraavaan viikkoon. Mannitolin lyhyen puoliintumisajan takia syy-yhteyden odotettiin heikkenevän tämän ajan kuluessa. Tutkimuksen ajalta ei raportoitu vakavia haittavaikutuksia. Useimmat raportoidut haittavaikutukset olivat lieviä ja ohimeneviä.

Useimmilla potilailla oli yskää altistuksen aikana, mutta se oli vain ajoittaista useimmilla näistä potilaista (83 %). Muilla se oli niin usein toistuvaa, että se aiheutti altistuksen jatkamisen viivettä (16 %) tai sen lopettamisen (1 %). Nielun-kurkunpään kipu oli myös usein ilmoitettu haittavaikutus; sen ilmenemistä voidaan vähentää, jos suu huuhdellaan kokeen jälkeen.

Yleisimmin kolmannen vaiheen tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset (joita ilmeni vähintään 1 % mannitolia saaneista potilaista) on lueteltu seuraavassa elinryhmittäin ja absoluuttisen ilmaantuvuuden mukaisesti:

Hermosto :

Hyvin yleinen (≥1/10): päänsärky

Yleinen (≥1/100 - <1/10): heitehuimaus

Silmät:

Yleinen (≥1/100 - <1/10): silmien kutina

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen (≥1/100 - <1/10): nielun-kurkunpään kipu, yskä*, voimakas nuha, kurkkuärkytys, astman paheneminen, hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen (≥1/100 - <1/10): pahoinvointi, ylävatsakipu, ripuli, oksentelu

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleinen (≥1/100 - <1/10): selkäkipu

Infektiot:

Yleinen (≥1/100 - <1/10): nasofaryngiitti, ylähengitystieinfektio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen (≥1/100 - <1/10): väsymyisyys, puristava tunne rinnassa

* Yskä katsottiin haittavaikutukseksi vain jos se aiheutti kokeen lopettamisen.

4.9 Yliannostus

Altteilla henkilöillä voi yliannostus aiheuttaa yliherkkyyksireaktion, joka voidaan hoitaa bronkodilaattorilla. Aridolista on saatu jonkin verran kokemusta kliinisistä tutkimuksista, joissa potilailla ilmeni 15 %:n lasku FEV₁-arvossa ja hengittivät sitten sisään lisäännoksen (näissä tutkimuksissa oli tavoitteena FEV₁:n 20-25 %:n lasku). Suurin mitattu lasku oli 50,2 %. Jos keuhkoputkien supistuminen on epätavallisen voimakasta, potilaalle on annettava beeta₂-agonistia ja tarvittaessa happea.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut diagnostiset aineet
ATC-koodi: V04CX

Aridolia käytetään epäsuorassa altistuskokeessa mitattaessa keuhkoputkien yliherkkyyttä.

Julkaistut raportit osoittavat, että sisäänhengitettävä mannitoli lisää ilmäteiden osmolaliteettia, mistä on tuloksena erilaisten bronkokonstriktiomediaattorien vapautuminen ilmäteiden tulehdussoluista. Mediaattorit vaikuttavat sitten erityisten reseptorien kautta aiheuttaen keuhkoputkien sileän lihaksen supistumista ja ilmäteiden ahtautumista.

Kliiniset tutkimukset:

Aridol-kokeen kykyä tunnistaa keuhkoputkien yliherkkyys tutkittiin kliinisesti 646 potilaalla (ikä 6 - 83 vuotta), joista 466 aikuista (ikä vähintään 18 vuotta) oli mukana tutkimuksen loppuun asti. Koehenkilöille tehtiin kaksi altistuskoe: toinen mannitolilla ja toinen hypertonisella keittosuolaliuoksella kahdella eri tutkimuskerralla.

Tutkimuksen päätyttyä hengitysteiden sairauksien erikoislääkäri analysoi tutkimustulokset ja luokitteli koehenkilöt kliinisesti astmaattisina tai ei-astmaattisina anamneesin, aikaisempien hengitystieoireitten, lääkityksen ja hypertonisesta keittosuola-altistuksen tulosten perusteella. Verrattuna tähän kliiniseen diagnoosiin aikuisten mannitolialtistuksen herkkyys oli 55 % ja spesifisyys 98 %. Positiivinen ennustusarvo oli 99 % ja negatiivinen ennustusarvo 34 %.

Mannitolialtistuskoe oli positiivinen (FEV₁-arvon 15 %:n lasku) 211 aikuisella koehenkilöllä keskimääräisen annoksen ollessa 120,2 mg. Keskimääräinen FEV₁-arvon maksimilasku (±SD) oli kummassakin altistuksessa samaa luokkaa: 21,0 % (± 5,7) mannitolilla ja 21,3 % (± 5,9) hypertonisella keittosuolaliuoksella.

169 aikuisesta koehenkilöstä, jotka hengitysteiden sairauksien erikoislääkäri oli luokitellut astmaattiseksi mutta jotka olivat negatiivisia mannitolille, 84 % käytti joko sisäänhengitettäviä kortikosteroideja yksin tai yhdessä pitkävaikutteisen beeta₂-agonistin kanssa. FEV₁-arvon keskimääräinen lasku tässä ryhmässä oli 6,3 % (±3,7). On tärkeää ottaa huomioon käytetty glukokortikosteroidihoito epäsuoran altistuksen tuloksia analysoitaessa. 195 aikuisella, jotka eivät käyttäneet sisäänhengitettäviä kortikosteroideja, kliiniseen diagnoosiin verrattuna, mannitolialtistuksen herkkyys oli 65 % ja spesifisyys 98 %. Positiivinen ennustusarvo oli 97 % ja negatiivinen ennustusarvo 68 %.

5.2 Farmakokinetiikka

Sisäänhengitetyn kuivan mannitolijauheen farmakokinetiikasta ei ole tutkimustietoa, mutta tehdyt harvat eläintutkimukset ovat viitanneet siihen, että sen imeytymisen puoliintumisaika on noin 12-60 minuuttia. Imeytymisen jälkeinen sisäänhengitetyn mannitolin farmakokineettisen profiilin voidaan olettaa olevan samanlainen kuin laskimoon annetun mannitolin.

Laskimoon annettu mannitoli eliminoituu enimmäkseen muuttumattomana munuaiskeräsuodatuksessa, ja 80 % annoksesta erittyy virtsassa 3 tunnin kuluessa. Eliminaation puoliintumisaika on aikuisilla noin 1-2 tuntia. Munuaisten vajaatoimintapotilailla puoliintumisaika on pitempi, mutta tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suun kautta annettujen toistuvien annosten aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä paikallista siedettävyyttä koskevien lyhyt- ja pitkäaikaisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläimillä ei ole tehty sisäänhengitettyä mannitolia koskevia reproduktiotutkimuksia. Suun kautta annettua mannitolia koskevissa tutkimuksissa ei ole kuitenkaan todettu teratogeenisiä vaikutuksia annosten ollessa hiirillä tai rotilla enintään 1,6 g/kg tai hamstereilla 1,2 g/kg.

Lisäksi inhalaatioreitin turvallisuus osoitettiin toksisuustutkimuksessa, jossa rotille annettiin kerta-annoksia tai kahden viikon ajan toistuvia annoksia. Tutkimuksesta ei tullut toksikologisesti merkittäviä löydöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauheessa ei ole apuaineita.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

1 vuosi

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kapselit on pakattu alumiini-/alumiiniläpipainopakkauksiin.

Yhden diagnostiikkasarjan sisältö:

- 1 tyhjä kapseli
- 1 kapseli, joka sisältää 5 mg mannitolia

- 1 kapseli, joka sisältää 10 mg mannitolia
- 1 kapseli, joka sisältää 20 mg mannitolia
- 15 kapselia, joista kukin sisältää 40 mg mannitolia
- 1 inhalaattori, styreenimuovia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22940

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.05.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.05.2008