

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARIDOL, poudre pour inhalation en gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gélule contient 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de mannitol.

La dose libérée par chaque gélule de 5, 10, 20 ou 40 mg est d'approximativement 3,4 mg ; 7,7 mg ; 16,5 mg et 34,1 mg, respectivement.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule.

La poudre est de couleur blanche ou sensiblement blanche.

La gélule vide est transparente.

La gélule contenant 5 mg est moitié blanche, moitié transparente et porte la mention 5 mg.

La gélule contenant 10 mg est moitié jaune, moitié transparente et porte la mention 10 mg.

La gélule contenant 20 mg est moitié rose, moitié transparente et porte la mention 20 mg.

Les gélules contenant 40 mg sont moitié rouge, moitié transparentes et portent la mention 40 mg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Aridol est indiqué dans l'identification de l'hyperréactivité bronchique chez les sujets dont le Volume Expiratoire Maximum au cours de la première Seconde (VEMS) basal est supérieur ou égal à 70 % des valeurs théoriques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte

Les gélules sont disponibles dans une trousse contenant un inhalateur et un nombre suffisant de gélules pour la réalisation d'un test de provocation à la dose maximale.

La réponse bronchique à l'Aridol est mesurée par les variations du VEMS.

Avant de procéder au test de provocation, une spirométrie doit être réalisée. Le VEMS basal doit être reproductible.

Le patient doit être assis confortablement. Il doit avoir une bonne position afin de faciliter une libération efficace d'Aridol dans les voies aériennes. Le test doit se dérouler de la manière suivante :

1. Poser un pince-nez et indiquer au patient de respirer par la bouche.
2. Insérer la gélule à 0 mg dans l'inhalateur. Percer la gélule en appuyant délicatement sur les deux boutons presseurs du dispositif : n'appuyer qu'une seule fois, une seconde manoeuvre pourrait faire éclater la gélule.
3. Le patient doit d'abord expirer tout l'air de ses poumons avant d'inhaler la poudre par l'intermédiaire de l'inhalateur. L'inhalation doit être profonde, rapide et contrôlée.
4. A la fin de l'inspiration profonde, mettre en route un chronomètre. Le patient doit retenir son souffle pendant 5 secondes puis expirer par la bouche avant de retirer le pince-nez.

5. Au bout de 60 secondes, on mesure le VEMS au moins deux fois afin d'obtenir deux mesures reproductibles. La valeur la plus élevée correspond au VEMS basal. Le VEMS cible est alors calculé, en multipliant le VEMS basal par 0,85.

6. Insérer la capsule de 5 mg dans l'inhalateur et procéder comme ci-dessus.

7. Répéter les étapes 1-5 en augmentant les doses par paliers, comme mentionné dans le tableau suivant, jusqu'à ce qu'une réponse positive soit obtenue ou jusqu'à une dose cumulative maximum de 635 mg.

Augmentation des doses lors d'un test de provocation par ARIDOL			
Dose n°	Dose mg	Dose cumulative mg	Capsules par 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

Une réponse positive correspond à l'un des résultats suivants :

- Diminution de 15 % du VEMS par rapport à la valeur basale (dose de 0 mg)
ou
- Diminution de 10 % du VEMS observée entre deux doses successives

Exemples de tests positifs :

1. Diminution du VEMS après la dose de l'étape 2 : 3%
Diminution du VEMS après la dose de l'étape 3 : 8%
Diminution du VEMS après la dose de l'étape 4 : 16%
 - la diminution totale est de 16% ($\geq 15\%$), le test est donc positif.
2. Diminution du VEMS après la dose de l'étape 2 : 3%
Diminution du VEMS après la dose de l'étape 3 : 14%
 - bien que la diminution totale soit $< 15\%$, la diminution observée entre deux doses successives est de 11% ($\geq 10\%$), le test est donc positif.

Points importants :

1. Toujours respecter un délai minimum entre la mesure du VEMS et la dose suivante afin d'obtenir un effet osmotique bronchique cumulatif.
2. Toujours obtenir au moins deux mesures acceptables du VEMS après chaque dose. Il est parfois nécessaire de pratiquer plus de 2 mesures, notamment en cas de variabilité entre les mesures ou en cas de mauvaise manipulation au cours de la mesure (ex. le patient s'est mis à tousser).
3. Les doses à 80 mg et 160 mg sont atteintes en utilisant plusieurs capsules à 40 mg (c'est-à-dire, 2 x 40 mg et 4 x 40 mg, respectivement). Pour ces doses précises, ne pas attendre entre l'administration de chaque gélule : administrer toutes les gélules à la suite jusqu'à ce que la dose totale ait été inhalée.
4. Après inhalation d'une dose, toujours s'assurer que la gélule est vide. Il est possible d'effectuer une seconde inhalation à partir de la même gélule s'il reste de la poudre dans la gélule.

La plupart des patients récupèrent spontanément après le test de provocation. Néanmoins, lorsque le test de provocation est positif ou en cas d'aggravation de l'asthme, administrer une dose standard de bêta₂-agoniste pour accélérer la récupération. Il est également possible d'administrer une dose standard de bêta₂-agoniste pour accélérer la récupération chez les sujets dont la provocation est négative. Après administration d'un bêta₂-agoniste, le VEMS revient généralement à sa valeur basale en 10-20 minutes. Surveiller les patients jusqu'à ce que leur VEMS soit revenu à la valeur basale ($\pm 5\%$).

Chez l'enfant et l'adolescent (de moins de 18 ans)

Le test à l'Aridol ne doit pas être pratiqué chez l'enfant de moins de 6 ans car il n'est pas possible d'obtenir des mesures spirométriques reproductibles à cet âge (voir rubrique 5.1).

Les données disponibles sur l'utilisation d'Aridol chez les patients âgés de 6-18 ans étant limitées, l'utilisation d'Aridol n'est pas recommandée dans cette population.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité avérée au mannitol ou à l'un des excipients de la gélule.

Aridol ne doit pas être administré aux patients dont l'obstruction bronchique est sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique ou <1,0 L) ou dont l'état est susceptible de s'aggraver en cas de bronchospasme provoqué ou d'expirations répétées. Le test de provocation est contre indiqué notamment chez les malades ayant souffert d'anévrisme de l'aorte ou d'anévrisme cérébral, d'hypertension artérielle non contrôlée, d'infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral au cours des six derniers mois.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aridol doit être administré exclusivement par voie inhalée. Le mannitol inhalé entraîne une bronchoconstriction. Le test d'inhalation par Aridol doit être exclusivement pratiqué dans un environnement clinique ou dans un laboratoire hospitalier approprié sous la surveillance d'un médecin expérimenté et par un médecin ou un autre professionnel de santé ayant reçu la formation appropriée pour la pratique des tests de provocation bronchique et la prise en charge du bronchospasme aigu. Le médecin responsable, ayant reçu une formation adéquate pour le traitement du bronchospasme aigu, y compris l'utilisation adéquate de l'équipement de réanimation, devra se trouver à proximité afin de répondre dans les plus brefs délais à une situation d'urgence. L'équipe médicale devra également disposer d'un stéthoscope, d'un tensiomètre et d'un oxymètre de pouls.

Ne jamais laisser un patient sans surveillance au cours du test une fois le produit administré.

Dans la zone où le test est pratiqué on doit impérativement avoir à disposition des produits permettant le traitement du bronchospasme sévère, notamment de l'adrénaline pour injection sous-cutanée, ainsi que du salbutamol ou d'autres agonistes-bêta disponibles dans des inhalateurs doseurs. De l'oxygène doit également être à disposition, ainsi qu'un nébuliseur à faible volume pour l'administration de bronchodilatateurs.

Les précautions relatives à la pratique de la spirométrie et au test de provocation bronchique doivent être respectées ; une attention particulière doit être portée aux patients souffrant : un trouble ventilatoire obstructif (VEMS basal inférieur à 70 % des valeurs théoriques ou valeur absolue inférieure ou égale à 1,5 L chez l'adulte), de bronchoconstriction provoquée par la spirométrie, d'hémoptysie d'origine inconnue, de pneumothorax, ayant eu une intervention chirurgicale abdominale, thoracique ou intraoculaire récente, d'angor instable, d'incapacité à produire une spirométrie de qualité acceptable ou chez les patients ayant souffert d'une infection des voies respiratoires basses au cours des 2 dernières semaines.

En cas d'asthme provoqué par la spirométrie elle-même ou d'une diminution du VEMS supérieure à 10 % après l'administration de la gélule de 0 mg, une dose standard de bronchodilatateur doit être administrée par inhalation et il faut interrompre le test par Aridol.

Exercice physique : la pratique d'un exercice physique intense doit être absolument évitée le jour du test, car elle peut fausser le résultat.

Tabac : le tabac étant susceptible de fausser les résultats du test, il est recommandé aux patients de ne pas fumer pendant une période d'au moins 6 heures avant le test.

Le test par Aridol ne doit pas être pratiqué chez les enfants de moins de 6 ans étant donné leur incapacité à fournir des mesures spirométriques reproductibles.

Les données disponibles sur l'utilisation d'Aridol dans les patients âgés de 6-18 ans étant limitées, l'utilisation d'Aridol n'est pas recommandée dans cette population.

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets du test par Aridol lorsque sa pratique est répétée sur une courte période, c'est pourquoi une attention toute particulière est nécessaire avant toute administration répétée d'Aridol.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Une prise régulière de corticoïdes par voie inhalée réduit la sensibilité des voies aériennes à l'Aridol et entraîne, chez un grand nombre d'individus, une inhibition totale de la réponse bronchoconstrictrice.

Tout traitement par les médicaments suivants doit être interrompu avant le test par Aridol, leurs effets pouvant entraîner des résultats erronés :

Temps d'interruption recommandé avant le test par Aridol pour les médicaments suivants :

Temps d'interruption	Médicament
6-8 heures	AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS PAR VOIE INHALEE ex. cromoglycate de sodium, nédocromil de sodium
8 heures	BETA₂-AGONISTES D'ACTION BREVE ex. salbutamol, terbutaline
12 heures	CORTICOIDES EN INHALATION ex. dipropionate de béclométhasone ; budésonide ; propionate de fluticasone
12 heures	BROMURE D'IPRATROPIUM
24 heures	BETA₂-AGONISTES A ACTION PROLONGEE ex. salmétérol ; formotérol
24 heures	CORTICOIDES EN INHALATION ASSOCIES A DES BETA₂-AGONISTES A ACTION PROLONGEE ex. fluticasone et salmétérol ; budésonide et formotérol
24 heures	THEOPHYLLINE
72 heures	BROMURE DE TIOTROPIUM
72 heures	ANTI-HISTAMINIQUES ex. cétirizine, fexofénadine et loratadine
4 jours	ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DES LEUCOTRIENES ex. montelukast sodique

Aliments et boissons : L'ingestion de quantités importantes de café, de thé, de boissons au cola, de chocolat ou de tout autre aliment ou boisson contenant de la caféine est susceptible de diminuer la réponse bronchique ; aussi, leur utilisation doit être absolument défendue le jour du test.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation du D-mannitol chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur le développement embryonnaire ou fœtal (voir rubrique 5.3).

Les effets d'une réaction d'hyperréactivité bronchique potentielle sur la mère et/ou le fœtus ne sont pas connus. Par conséquent, Aridol ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

Étant donné que l'exposition systémique du D-mannitol inhalé est considérée comme faible, aucun effet sur les nourrissons allaités n'est attendu. Aridol peut être utilisé en cas d'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Aucun effet n'a cependant été identifié à ce jour.

4.8. Effets indésirables

Une réaction positive à l'Aridol peut entraîner des symptômes de bronchospasme, tels qu'oppression thoracique, toux ou respiration sifflante.

Au cours de l'étude pivot sur Aridol, la population évaluable pour l'analyse de la sécurité comptait 627 sujets. Les effets indésirables ont été surveillés depuis le début de l'épreuve de provocation jusqu'à une semaine après le jour du test. La demi-vie du mannitol étant courte, on s'attend à ce que le lien de cause à effet diminue durant cette même période. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au cours de l'étude. La plupart des effets indésirables rapportés étaient d'intensité légère et transitoires.

La plupart des patients ont souffert de toux au cours de la provocation. Cependant, dans la majorité des cas (83 %), elle n'était qu'occasionnelle. Chez les autres patients, elle était suffisamment fréquente pour que l'on doive retarder la poursuite du test (16%), voire l'interrompre (1%). Une douleur pharyngolaryngée a également été fréquemment rapportée ; sa survenue peut être diminuée en rinçant la bouche du sujet après le test.

Les effets indésirables les plus fréquents (apparaissant chez au moins 1 % des patients ayant reçu le mannitol) rapportés au cours de l'étude pivot sont énumérés ci-dessous par classe d'organes et en nombre absolu :

Affections du système nerveux :

Très fréquent ($\geq 1/10$) : Céphalées

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : Etat vertigineux

Affections oculaires :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : Prurit oculaire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : Douleur pharyngolaryngée, toux*, rhinorrhée, irritations de la gorge, asthme aggravé, dyspnée

Affections gastro-intestinales :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : Nausées, douleur abdominale haute, diarrhée, vomissements

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : Douleurs rachidiennes

Infections et infestations :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : Fatigue, oppression thoracique

* La toux n'a été considérée comme un effet indésirable que si elle est apparue au cours du test de provocation et a entraîné l'interruption du test

4.9. Surdosage

Les personnes sensibles sont susceptibles de souffrir d'une réaction d'hyperréactivité en cas de surdosage. La réaction peut être traitée par agent bronchodilatateur. Au cours de certaines études cliniques, il est arrivé que des patients aient inhalé une dose supplémentaire après une diminution de 15 % de leur VEMS (ces études utilisaient une diminution du VEMS cible de 20-25 %). La diminution maximum mesurée était de 50,2 %. En cas de bronchoconstriction excessive, administrer un bêta2-agoniste, voire de l'oxygène si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres agents diagnostiques, code ATC : V04CX

Aridol est un agent qui permet de réaliser un test de provocation bronchique indirecte. Il est utilisé pour mesurer l'hyperréactivité bronchique.

Les données publiées indiquent que le mannitol en inhalation augmente l'osmolarité au sein des voies aériennes, entraînant une libération de différents médiateurs de la bronchoconstriction à partir des cellules inflammatoires présentes dans les voies aériennes. Ces médiateurs agissent ensuite sur des récepteurs spécifiques et entraînent la contraction du muscle lisse bronchique et le rétrécissement des voies aériennes.

Essais cliniques :

L'aptitude du test par Aridol à identifier l'hyperréactivité bronchique a été étudiée au cours d'une étude clinique portant sur 646 sujets (âgés de 6 à 83 ans). Parmi eux, 466 patients adultes (âgés d'au moins 18 ans) ont participé à l'étude dans son intégralité. Les sujets ont subi chacun deux tests de provocation au cours de deux visites distinctes : un par mannitol et un par solution salée hypertonique.

Une fois l'étude terminée, un médecin spécialiste des maladies respiratoires a évalué les données cliniques et classé les sujets en deux catégories : asthmatiques et non-asthmatiques en fonction de leurs antécédents médicaux, de leurs antécédents de symptômes respiratoires, de leurs traitements et des résultats du test de provocation à la solution salée hypertonique. Comparé à ce diagnostic clinique, le test de provocation au mannitol a montré chez l'adulte une sensibilité de 55 % et une spécificité de 98 %. La valeur prédictive positive était de 99 % et la valeur prédictive négative de 34 %.

Le test de provocation au mannitol était positif (diminution de 15 % du VEMS) chez 211 sujets adultes à une dose moyenne de 120,2 mg. La diminution moyenne maximale du VEMS (\pm écart-type) des deux tests était comparable : 21,0 % (\pm 5,7) pour le mannitol et 21,3 % (\pm 5,9) pour la solution salée hypertonique.

Sur les 169 sujets adultes définis comme asthmatiques par le spécialiste des maladies respiratoires mais ne répondant pas au mannitol, 84 % prenaient des corticoïdes par voie inhalée soit en monothérapie, soit en association avec des bêta2-agonistes à action prolongée. La diminution moyenne en % du VEMS dans ce groupe était de 6,3 % (\pm 3,7). La corticothérapie concomitante est un facteur important dans l'interprétation des résultats du test de provocation indirecte. Chez les 195 patients adultes qui n'étaient pas traités par des corticoïdes par voie inhalée, le test de provocation au mannitol, comparé au diagnostic clinique, montrait une sensibilité de 65 % et une spécificité de 98 %. La valeur prédictive positive était de 97 % et la valeur prédictive négative de 68 %.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique disponible concernant le mannitol sous forme de poudre sèche, suite à une administration par voie inhalée, mais les données issues des études chez l'animal, bien que limitées, indiquent une demi-vie d'absorption d'approximativement 12-60 minutes. Suite à l'absorption, le profil pharmacocinétique du mannitol inhalé devrait théoriquement suivre celui du mannitol administré par voie intraveineuse.

Lors d'une administration par voie intraveineuse, le mannitol est presque exclusivement éliminé par filtration glomérulaire sous forme inchangée et 80 % de la dose est excrétée dans les urines sur une période de 3 heures. La demi-vie d'élimination chez l'adulte est approximativement de 1-2 heures. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie est prolongée, cela ne semble pas avoir une implication clinique significative.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie, de génotoxicité et de tolérance locale de l'administration répétée per os, à court et à long terme, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude sur les fonctions de reproduction pour le mannitol en inhalation n'a été menée chez l'animal. Cependant, les études menées sur le mannitol administré par voie orale n'indiquent aucun effet tératogène à des doses maximales de 1,6 g/kg chez la souris et le rat ou de 1,2 g/kg chez le hamster.

En outre, la sécurité de la voie inhalée a été démontrée par une étude de toxicologie sur une dose unique et une dose répétée sur deux semaines chez le rat, laquelle n'a révélé aucun résultat significatif d'un point de vue toxicologique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sans objet.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont disponibles dans des plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium.

1 trousse de diagnostic contient :

- 1 gélule vide
- 1 gélule contenant 5 mg de mannitol
- 1 gélule contenant 10 mg de mannitol
- 1 gélule contenant 20 mg de mannitol
- 15 gélules contenant 40 mg de mannitol
- 1 inhalateur en plastique styrène.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PHARMAXIS PHARMACEUTICALS LIMITED
THE PRIORY
STOMP ROAD
BURNHAM
BUCKS SL1 7LW
ROYAUME-UNI

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 573 186-6 ou 34009 573 186 6 6 : 19 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium – Aluminium) + un inhalateur (styrène)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

19-08-2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2010

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.