

BA Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 68119.00.00

BB Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

BC 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aridol Pulver zur Inhalation

BD 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg oder 40 mg Mannitol.
Die abgegebenen Dosen der jeweiligen Kapseln mit 5, 10, 20 bzw. 40 mg betragen etwa 3,4 mg, 7,7 mg, 16,5 mg bzw. 34,1 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

BE 3. Darreichungsform

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

Das Pulver ist weiß oder fast weiß.

Die leere Kapsel ist durchsichtig und mit 2 weißen Streifen bedruckt.

Die Kapsel mit der Aufschrift 5 mg ist halb weiß, halb transparent und enthält 5 mg.

Die Kapsel mit der Aufschrift 10 mg ist halb gelb, halb transparent und enthält 10 mg.

Die Kapsel mit der Aufschrift 20 mg ist halb rosa, halb transparent und enthält 20 mg.

Die Kapseln mit der Aufschrift 40 mg sind halb rot, halb transparent und enthalten 40 mg.

BG 4. Klinische Angaben

BH 4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Aridol ist zur Erkennung von bronchialer Hyperreaktivität bei Patienten mit einem Forcierten Expirations-Sekundenvolumen (FEV₁)-Wert von 70% oder mehr des prädiktiven Wertes zugelassen.

BN 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die Kapseln werden in Form eines Kits angeboten, welcher eine ausreichende Anzahl von Kapseln zur Durchführung eines Challenge-Tests mit maximaler Dosis und einen Inhalator enthält.

Das Ansprechen der Atemwege auf Aridol wird anhand des FEV₁ gemessen.

Vor dem Challenge-Test muss mittels Spirometrie der Basis FEV₁-Wert ermittelt werden und die Reproduzierbarkeit der Messwerte gesichert sein.

Der Patient sollte bequem sitzen und zur Beibehaltung einer guten Haltung aufgefordert werden, um eine wirksame Aufnahme von Aridol in die Lungen zu unterstützen. Der Test sollte wie folgt durchgeführt werden:

1. Dem Patienten eine Nasenklammer anlegen. Der Patient sollte angewiesen werden, durch den Mund zu atmen.
2. Die 0 mg Kapsel in das Inhalationsgerät legen. Vorsichtig auf die Knöpfe an den Seiten des Geräts drücken, um die Kapsel zu durchstechen. Nur einmal drücken (durch einen zweiten Druck könnten die Kapseln zersplittern).
3. Der Patient muss zunächst vollständig ausatmen, bevor er mit einem kontrollierten, schnellen und tiefen Atemzug durch das Gerät einatmet.
4. Am Ende der tiefen Einatmung einen 60-Sekunden-Kurzzeitmesser starten. Der Patient sollte 5 Sekunden lang den Atem anhalten und danach durch den Mund ausatmen, bevor die Nasenklammer entfernt wird.
5. Nach Ablauf der 60 Sekunden wird der FEV₁-Wert mindestens zweimal gemessen, um zwei reproduzierbare Messungen zu erhalten. Die Messung mit dem höchsten Wert stellt den Basis-FEV₁-Wert dar. Der FEV₁-Zielwert wird durch Multiplikation des Basis-FEV₁-Werts mit 0,85 berechnet.
6. Die 5 mg Kapsel in das Inhalationsgerät legen und wie oben beschrieben vorgehen.
7. Die Schritte 2-5 wiederholen. Dabei die Dosierungsschritte wie in der untenstehenden Tabelle angegeben befolgen, bis der Patient ein positives Ansprechen zeigt oder die gesamten 635 mg appliziert wurden.

DOSIERUNGSSCHRITTE FÜR DEN ARIDOL-CHALLENGE-TEST			
Dosis-Nr.	Dosis in mg	Kumulierte Dosis in mg	Kapseln pro Dosis
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

Kriterien für einen positiven inhalativen Provokationstest mit Aridol:
 Abfall des FEV₁ um 15% Abfallen₁ gegenüber dem prädiagnostischen Ausgangswert (0 mg Dosis)
 oder
 10% inkrementelles Abfallen des FEV₁ zwischen zwei Dosierungen

Beispiele für positive Tests:

1. Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 2: 3%
 Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 3: 8%

Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 4: 16%
- Gesamtrückgang des FEV₁ um 16% (≥15%). Der Test ist positiv.

Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 2: 3%
Abfallen des FEV₁ nach Dosisschritt 3: 14%
- Gesamtrückgang des FEV₁ < 15%, inkrementeller Rückgang nach Doseierungsschritt 3 11% (≥10%). Der Test ist positiv.

Wichtige Hinweise:

1. Zwischen der FEV₁-Messung und der nächsten Dosis muss eine möglichst geringe Verzögerung liegen, so dass der osmotische Effekt in den Luftwegen kumulativ ist.
2. Nach jeder Dosis müssen mindestens 2 akzeptable FEV₁-Messwerte erhoben werden. Es können mehr als 2 Messungen erforderlich sein, zum Beispiel im Falle von Schwankungen zwischen den Ergebnissen oder störenden Bewegungen während der Messung (wie etwa dem Auftreten von Husten).
3. Die 80 mg und 160 mg Dosen werden in Vielfachen von 40 mg Kapseln appliziert (d.h. 2 x 40 mg bzw. 4 x 40 mg). Die Kapseln für diese Dosierungen werden zügig hintereinander ohne dazwischenliegende Pause angewendet. Auf eine Kapsel folgt sofort die nächste, bis die Gesamtdosis inhaliert wurde.
4. Nach der Inhalation der einzelnen Dosen muss jeweils geprüft werden, ob die Kapsel leer ist. Im Falle einer nicht vollständig geleerten Kapsel kann eine zweite Inhalation aus derselben Kapsel erforderlich sein.

Nach dem Challenge-Test erholen sich die meisten Patienten spontan. Patienten mit einem positiven Challenge-Test oder Patienten, deren Asthma sich verschlechtert hat sollten eine Standarddosis eines Beta₂-Agonisten erhalten, um die Erholung zu beschleunigen. Die Patienten mit einem negativen Challenge-Test können ebenfalls eine Standarddosis eines Beta₂-Agonisten erhalten, um die Erholung zu beschleunigen. Nach der Anwendung eines Beta₂-Agonisten geht der FEV₁-Wert normalerweise innerhalb von 10-20 Minuten auf den prädiagnostischen Ausgangswert zurück. Die Patienten müssen überwacht werden, bis ihr FEV₁ auf einen Wert innerhalb von 5% des prädiagnostischen Niveaus zurückgegangen ist.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Der Aridol-Test darf nicht bei Patienten unter 6 Jahren angewendet werden, da diese keine reproduzierbaren spirometrischen Messungen liefern können (siehe Abschnitt 5.1).

Es gibt nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Aridol bei Patienten im Alter von 6-18 Jahren. Daher wird Aridol für diese Population nicht empfohlen.

BI 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Mannitol oder einen der sonstigen Bestandteile der Kapsel.

Aridol darf nicht angewendet werden bei Patienten mit schwerer Atemflussbehinderung ($FEV_1 < 50\%$ des prädiktiven Werts oder $< 1,0$ l) oder mit Beschwerden, die durch einen induzierten Bronchospasmus oder wiederholtes tiefes Ein- und Ausatmen verschlimmert werden könnten. Zu solchen Beschwerden gehören: Aortenaneurysma oder zerebrales Aneurysma, nicht kontrollierte Hypertonie, Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen sechs Monaten.

BK 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aridol ist nur zur Inhalation bestimmt. Inhaliertes Mannitol verursacht eine Bronchokonstriktion. Der Aridol-Inhalationstest darf nur in geeigneten Labors/Kliniken durchgeführt werden, und zwar unter der Aufsicht eines erfahrenen Arztes oder durch einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft, der/die angemessen geschult ist in der Durchführung von bronchialen Provokationstests und der Versorgung von akuten Bronchospasmen. Der verantwortliche Arzt, der für die Behandlung von akuten Bronchospasmen – einschließlich der korrekten Benutzung von Reanimationsgeräten – angemessen geschult ist, muss unmittelbar erreichbar sein, um im Notfall schnell reagieren zu können. Ein Stethoskop, ein Blutdruckmessgerät und ein Pulsoximeter müssen verfügbar sein.

Die Patienten dürfen, sobald mit der Anwendung von Aridol begonnen wurde nicht unbeaufsichtigt bleiben.

Medikationen zur Behandlung von schweren Bronchospasmen müssen im Testbereich vorhanden sein. Dazu gehören Bronchodilatoren und Sauerstoff, Adrenalin für die subkutane Injektion, und Salbutamol oder andere Beta-Agonisten in Dosierungsinhalatoren. Ein Vernebler mit kleinem Volumen für die Anwendung von Bronchodilatoren muss verfügbar sein.

Die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen bei der Durchführung von Spirometrie und bronchialen Provokationstests sind zu beachten. Dazu gehört Vorsicht bei Patienten mit: Ventilationsstörung (Basis- FEV_1 von weniger als 70% der prognostizierten Normalwerte oder ein absoluter Wert von 1,5 l oder weniger bei Erwachsenen), Spirometrie-induzierter Bronchokonstriktion, Hämoptyse unbekanntes Ursprungs, Pneumothorax, kürzlich erfolgten chirurgischen Eingriffen an Abdomen oder Thorax, kürzlich erfolgten intraokulären chirurgischen Eingriffen, instabiler Angina, Unfähigkeit zur Durchführung einer Spirometrie von akzeptabler Qualität oder einer Infektion des oberen oder unteren Respirationstrakts in den vorangegangenen 2 Wochen.

Wenn ein Patient spirometrie-induziertes Asthma hat oder der FEV_1 -Abfall bei fortgesetzter Anwendung nach der 0 mg Kapsel größer als 10% ist, sollte eine Standarddosis eines Bronchodilatators gegeben und der Aridol-Challenge-Test abgebrochen werden.

Körperliche Bewegung: Starke körperliche Bewegung muss am Tag des Tests vollständig vermieden werden, da sie die Testergebnisse beeinflussen könnte.

Rauchen: Da Rauchen die Testergebnisse beeinflussen kann, wird empfohlen, dass die Patienten mindestens 6 Stunden vor dem Test nicht rauchen.

Die Wirkungen von wiederholten Aridol-Tests innerhalb einer kurzen Zeit sind nicht untersucht worden. Eine wiederholte Anwendung von Aridol sollte daher sorgfältig abgewogen werden.

Kinder und Jugendliche

Der Aridol-Test darf nicht bei Patienten unter 6 Jahren angewendet werden, da diese keine reproduzierbaren spirometrischen Messungen liefern können.

Es gibt nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Aridol bei Patienten im Alter von 6-18 Jahren. Daher wird Aridol für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

BM 4.5

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die regelmäßige Verwendung von Inhalations-Corticosteroiden reduziert die Sensitivität der Luftwege auf Aridol. Bei vielen Personen kommt es zu einer vollständigen Hemmung der Atemwegsreaktion.

Die Anwendung der folgenden Arzneimittel muss vor der Durchführung eines Aridol-Tests eingestellt werden, da sie die Ergebnisse beeinflussen könnten: Die empfohlenen Zeiträume für die Einstellung der Arzneimittelanwendung vor dem Aridol-Test sind unten angegeben.

Einstellung für einen Zeitraum von	Medikation
6-8 Stunden	NICHT-STEROIDALE ENTZÜNDUNGHEMME INHALATIONSMITTEL , z.B. Natriumcromoglicat, Nedocromil-Natrium
8 Stunden	KURZWIRKSAME BETA₂-AGONISTEN , z.B. Salbutamol, Terbutalin
12 Stunden	INHALATIONS-CORTICOSTEROIDE , z.B. Beclometason-Dipropionat, Budesonid, Fluticason-Propionat
12 Stunden	IPRATROPIUMBROMID
24 Stunden	LANGWIRKSAME BETA₂-AGONISTEN , z.B. Salmeterol, Formoterol
24 Stunden	INHALATIONS-CORTICOSTEROIDE PLUS LANGWIRKSAME BETA₂-AGONISTEN , z.B. Fluticason und Salmeterol, Budesonid und Formoterol
24 Stunden	THEOPHYLLIN
72 Stunden	TIOTROPIUMBROMID
72 Stunden	ANTIHISTAMINIKA . z.B. Cetirizin, Fexofenadin und Loratadin
4 Tage	LEUKOTRIENREZEPTORANTAGONISTEN . z.B. Montelukast-Natrium

Nahrungsmittel: Der Verzehr von erheblichen Mengen Kaffee, Tee, Colagetränken, Schokolade oder anderen koffeinhaltigen Nahrungsmitteln kann die bronchiale Reaktivität senken und muss am Tag des Tests vollständig vermieden werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von D-Mannitol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Auswirkungen einer möglichen Hyperreaktivitätsreaktion bei Mutter und/oder den Fetus sind nicht bekannt. Daher sollte Aridol nicht bei schwangeren Frauen angewendet werden.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass D-Mannitol keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber dem D-Mannitol vernachlässigbar ist. Aridol kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Für Mannitol liegen keine klinischen Daten über die Fertilität vor. Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit inhalativem Mannitol durchgeführt. Studien mit oral verabreichtem Mannitol deuten jedoch nicht auf Wirkungen auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

BQ 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, es sind jedoch keine Auswirkungen bekannt.

Aridol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BJ 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ein positives Ergebnis mit Aridol kann Symptome eines Bronchospasmus wie Engegefühl in der Brust, Husten oder pfeifendes Atmen hervorrufen.

Die Sicherheitspopulation besteht aus 1.046 Personen, darunter Patienten mit Asthma, Asthmasymptomen und gesunden Personen zwischen 6 und 83 Jahren, die an zwei klinischen Studien teilgenommen haben. Ethnische Verteilung der Personen: 84 % Kaukasier, 5 % Asiaten, 4 % Schwarze und 7 % andere. Während der Studie DPM-A-301 wurden Nebenwirkungen ab Beginn der Provokation bis zu einer Woche nach dem Provokationstag überwacht. Während der Studie DPM-A-305 wurden Nebenwirkungen während des Testverfahrens und einen Tag danach berichtet. In keiner der Studien wurden ernsthafte Nebenwirkungen nach einem provokatorischen Bronchialtest mit Aridol berichtet. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Mannitol dürfte sich die kausale Verknüpfung im Laufe dieses Zeitraums abschwächen. Während der Studie wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren den Berichten nach leicht und vorübergehend.

Bei den meisten Patienten trat während des Challenge-Tests Husten auf, bei der Mehrzahl dieser Patienten (87%) jedoch nur gelegentlich. Bei den restlichen trat er häufig genug auf, um Verzögerungen bei der Fortführung des Challenge-Tests (13%) oder einen Testabbruch (1%) zu verursachen. Pharyngolaryngeale

Schmerzen waren ebenfalls ein häufig berichtetes unerwünschtes Ereignis. Das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses kann jedoch reduziert werden, wenn nach dem Test der Mund ausgespült wird. Fünf Erwachsene (0.6%) haben die Studien innerhalb eines Tages nach Verabreichung von Aridol wegen Hustens, verminderter Lungenfunktion, innerer Unruhe, Halsschmerzen und Halsentzündung abgebrochen. Eine Person (0,4 %) hat die Studien innerhalb eines Tages nach Verabreichung von Aridol aufgrund von Brechreiz abgebrochen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in den beiden Studien berichteten Nebenwirkungen sind unten nach Organklasse und absoluter Frequenz aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), *Häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *Selten* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *Sehr selten* ($< 1/10.000$)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Häufig: Nasopharyngitis

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich,: Schwindel

Augenerkrankungen:

Gelegentlich,: Augenreizung

Gefaesserkrankungen:

Gelegentlich: Hautrötung, peripheres Kältegefühl

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Pharyngolaryngeale Schmerzen, Husten*, Rhinorrhö, Reizung im Rachen, verschlimmertes Asthma, Dyspnoe

Gelegentlich: Heiserkeit, Nasenbluten, Verminderte Sauerstoffsättigung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Nausea, , Erbrechen

Gelegentlich: Schmerzen im oberen Bauchbereich, Diarrhöe, Geschwüre im Mund

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Pruritus, Hyperhidrosis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: , Schmerzen des Bewegungsapparats

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig,: Engegefühl in der Brust

Gelegentlich: Ermüdung, Innere Unruhe, Durst

* Husten wurde bei dem Challenge-Test nur dann als unerwünschtes Ereignis definiert, wenn er zum Abbruch des Tests führte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für

Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn. Website: <http://www.bfarm.de anzuzeigen>.
In Österreich sind diese Fälle an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, Fax: + 43 (0) 50 555 36207. Website: <http://www.basg.gv.at/> zu melden.

BO 4.9 Überdosierung

Bei empfindlichen Personen kann durch eine Überdosierung eine Hyperreaktivitätsreaktion auftreten. Die Reaktion kann mit einem Bronchodilatator behandelt werden. Es gibt einige Erfahrungen mit Aridol in klinischen Studien, in denen Patienten einen 15%igen Abfall des FEV₁ aufwiesen und eine weitere Dosis inhalierten (in diesen Studien war ein Abfall von 20-25% als FEV₁-Zielwert definiert). Der höchste gemessene Abfall betrug 50,2%. Bei übermäßiger Bronchokonstriktion muss ein Beta₂-Agonist und bei Bedarf Sauerstoff gegeben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

B1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Diagnostika, ATC-Code: V04CX

Aridol ist ein indirekter bronchialer Provokationstest zur Messung der bronchialen Hyperreaktivität.

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Die veröffentlichten Daten weisen darauf hin, dass inhaliertes Mannitol die Osmolarität in den Luftwegen erhöht, was zur Freisetzung verschiedener Mediatoren aus Entzündungszellen der Luftwege führt. Die Mediatoren wirken dann über spezifische Rezeptoren und verursachen die Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur und somit eine Verengung der Luftwege.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

DPM-A-301

Die Eignung des Aridol-Tests zur Erkennung von bronchialer Hyperreaktivität wurde in einer klinischen Studie geprüft, in die 646 Probanden (im Alter von 6 bis 83 Jahren) eingeschlossen waren, von denen 466 erwachsene Probanden (im Alter von 18 Jahren und älter) die Studie abschlossen. Die Probanden unterzogen sich zwei Challenge-Tests: einem mit Mannitol und einem mit hypertoner Kochsalzlösung bei zwei getrennten Besuchen.

Nach dem Abschluss der Studie wurden die Daten von einem Pneumologen beurteilt und die Probanden anhand der folgenden Kriterien als klinisch asthmatisch oder nicht-asthmatisch kategorisiert: Medizinische Vorgeschichte, Vorgeschichte der respiratorischen Symptome, Medikation und Ergebnisse des Challenge-Tests mit hypertoner Kochsalzlösung. Bei Erwachsenen hatte der Mannitol-Challenge-Test verglichen mit dieser klinischen Diagnose eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 98%. Der positive prädiktive Wert betrug 99% und der negative prädiktive Wert 34%.

Der Mannitol-Challenge-Test war bei 211 erwachsenen Probanden bei einer durchschnittlichen Dosis von 120,2 mg positiv (15%iger Abfall des FEV₁). Der durchschnittliche maximale FEV₁-Abfall (\pm SD) für die beiden Challenge-Tests

war vergleichbar: 21,0% ($\pm 5,7$) für Mannitol und 21,3% ($\pm 5,9$) für hypertone Kochsalzlösung.

Bei den 169 erwachsenen Probanden, die vom Pneumologen als asthmatisch klassifiziert wurden, jedoch eine negative Reaktion auf Mannitol zeigten, nahmen 84% entweder InhalativeCorticosteroide allein oder in Kombination mit einem langfristig wirkenden Beta₂-Agonisten. Der durchschnittliche prozentuale Abfall des FEV₁ lag bei dieser Gruppe bei 6,3% ($\pm 3,7$). Bei der Interpretation der Ergebnisse von indirekten Challenge-Tests ist es wichtig, die aktuelle Glucocorticosteroid-Therapie zu berücksichtigen. Bei 195 Erwachsenen, die keine Inhalativen Corticosteroide nahmen, hatte der Mannitol-Challenge-Test verglichen mit der klinischen Diagnose eine Sensitivität von 65% und eine Spezifität von 98%. Der positive prädiktive Wert betrug 97% und der negative prädiktive Wert 68%.

DPM- A-305

In der zweiten klinischen Studie wurde Aridol mit einem Methacholin- Provokationstest zur Feststellung einer bronchialen Hyperreagibilität bei Probanden mit Symptomen, die auf Asthma hinweisen, jedoch ohne definitive Asthmad Diagnose verglichen. Die 509 Probanden im Alter zwischen 6 und 50 Jahren wurden für die Aufnahme in die Studie gescreent, wobei schließlich 419 bzw. 420 Probanden mindestens eine Dosis Aridol oder Methacholin erhielten. Die maximale kumulative Dosis Aridol betrug 635 mg.

Im Verlauf der Studie unterzogen sich die Probanden drei Arten von bronchialen Provokationstests: einem Belastungstest, einem Test mit Aridol und einem Test mit Methacholin. Ein positiver Belastungstest war definiert als eine Abnahme des FEV₁ $\geq 10\%$, ein positiver bronchialer Provokationstest mit Aridol war definiert als entweder eine Abnahme des FEV₁ um $\geq 15\%$ gegenüber dem Ausgangswert oder als eine Reduktion des FEV₁ zwischen den Dosen $\geq 10\%$. Ein positives Ansprechen auf Methacholin war definiert als Abnahme des FEV₁ $\geq 20\%$ nach Inhalation von Methacholin in einer Konzentration von höchstens 16 mg/ml. Beim Vergleich mit den Surrogatstandards für die Richtigkeit des positiven Belastungstests und einer ärztlichen Diagnose waren die Provokationstests mit Mannitol und Methacholin unter Verwendung einer Testsensitivität und -spezifität als primärer Endpunkt der Wirksamkeit diagnostisch (90% CI innerhalb 80-125%) und statistisch äquivalent.

Vergleiche der Sensitivität und Spezifität für den Test mit Aridol und Methacholin in Studie DPM-A-305

	Behandlung	Sensitivität % (95% CI)	Spezifität % (95% CI)
Positiven Belastungstests			
	Aridol	59 (51, 66)	65 (59, 71)
	Methacholin	56 (48, 63)	69 (64, 75)
Ärztlichen Diagnose			
	Aridol	56 (49, 62)	73 (66, 80)
	Methacholin	51 (45, 57)	75 (66, 80)

B2 5.2

Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Für die inhalative Anwendung von Mannitol Trockenpulver sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar. Die begrenzten tierexperimentellen Daten zu Mannitol-Lösung weisen jedoch auf eine Resorptions-Halbwertszeit von etwa 12-60 Minuten hin. Es ist zu erwarten, dass nach Resorption das

pharmakokinetische Profil von inhaliertem Mannitol dem Profil von intravenös verabreichten Mannitol folgt.

Biotransformation und Elimination

Bei intravenöser Anwendung wird Mannitol weitgehend unverändert durch glomeruläre Filtration eliminiert und 80% der Dosis innerhalb von 3 Stunden über den Harn ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertzeit bei Erwachsenen beträgt etwa 1-2 Stunden. Bei Vorliegen von Niereninsuffizienz ist die Halbwertzeit verlängert. Es wird jedoch nicht erwartet, dass dies von klinischer Relevanz ist.

B3 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Studien zur Kurz- und Langzeittoxizität bei wiederholter oraler Gabe, Genotoxizität und zur lokalen Toleranz lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien mit inhaliertem Mannitol durchgeführt. Die Studien zu oral angewendetem Mannitol wiesen jedoch bei Dosierungen von bis zu 1,6 g/kg bei Mäusen oder Ratten oder von 1,2 g/kg bei Hamstern nicht auf teratogene Wirkungen hin.

Darüber hinaus ist die Unbedenklichkeit der Anwendung per Inhalation durch eine Einzeldosis-Studie und eine zweiwöchige Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe an Ratten untersucht worden. Sie erbrachte keine toxikologisch signifikanten Befunde.

BR 6. Pharmazeutische Angaben

B7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

BS 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

BT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

BX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

BY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln sind in Aluminium/Aluminium-Blister verpackt.

1 Diagnose-Set besteht aus:
1 leere Kapsel

- 1 Kapsel mit 5 mg Mannitol
- 1 Kapsel mit 10 mg Mannitol
- 1 Kapsel mit 20 mg Mannitol
- 15 Kapseln, mit je 40 mg Mannitol
- 1 Inhalator aus Polystyrol

B4 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

BZ 7. Inhaber der Zulassung

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

B5 8. Zulassungsnummer

68119.00.00

B6 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 19 Februar 2012

B10 10. Stand der Information

08/03/2019