

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrAridol®

Mannitol en poudre pour inhalation

Poudre pour inhalation, capsules de 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg,

inhalation orale

Agent de diagnostic pour évaluer l'hyperréactivité bronchique

Code ATC : V04CX

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

Date d'approbation
initiale :
13 juin 2019

Date de révision :
30 juillet 2024

Importé et distribué par :
Methapharm Inc
81, boul. Sinclair
Brantford, ON N3S 7X6
Canada

Numéro de contrôle de la présentation : 287961

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration.....	5
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	16
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques (<1 %).....	17
8.4 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (enfants).....	18
8.5 Effets indésirables après la commercialisation.....	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1 Interactions médicament-médicament.....	18
9.2 Interactions médicament-aliment	18
9.3 Interactions médicament-plante médicinale	18

9.4	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	19
9.5	Interactions médicament-style de vie	19
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIECLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamique	19
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		21
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
13	ESSAIS CLINIQUES.....	21
13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	21
13.2	Résultats de l'étude.....	23
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
14.1	Toxicité	23
14.2	Génotoxicité.....	24
14.3	Cancérogénicité.....	24
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Aridol (mannitol en poudre pour inhalation) est indiqué pour :

- Évaluation des réactions bronchiques excessives chez les patients âgés de six (6) ans ou plus sans asthme apparent sur le plan clinique

Restrictions : Aridol n'est pas un test à utiliser seul ni un test de dépistage de l'asthme. Le test de provocation bronchique à l'Aridol n'est qu'une partie de l'évaluation globale de l'asthme effectuée par un médecin.

1.1 Enfants

Enfants (> 6 ans et plus) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'Aridol dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada. (Voir Section 7.1.3. Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 50 ans) : Le programme clinique comptait un nombre insuffisant de sujets âgés de 50 ans et plus. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du test de provocation bronchique à l'Aridol auprès de personnes âgées ne peuvent être évaluées adéquatement. Nous ne pouvons pas savoir s'il existe des différences en matière d'innocuité et d'efficacité du test de provocation bronchique à l'Aridol entre les sujets âgés de 50 ans et plus et les sujets plus jeunes.

2. CONTRE-INDICATIONS

Aridol est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement.

Aridol ne doit pas être administré aux patients atteints de maladies qui peuvent être aggravées par un bronchospasme provoqué ou par des manœuvres de spirométrie. Parmi ces maladies, on compte :

- l'anévrisme aortique et cérébral
- hypertension non contrôlée
- l'infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral

3. ENCADRÉ DE MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

MISE EN GARDE : RISQUE DE BRONCHOSPAMES GRAVES. Mannitol, l'ingrédient actif présent dans l'Aridol, agit à titre de bronchoconstricteur et peut provoquer un bronchospasme grave. Le test de provocation bronchique à l'Aridol est uniquement prévu à des fins diagnostiques. Il doit être exécuté uniquement par des professionnels formés sous la supervision de médecins connaissant les aspects du test de provocation bronchique et la prise en charge de bronchospasmes aigus. Des médicaments (comme un agoniste bêta de courte durée) et de l'équipement servant à traiter le bronchospasme aigu doivent être présents dans le secteur où se déroulent les tests. En cas de bronchospasmes graves, il faut les traiter immédiatement en administrant un agoniste bêta de courte durée. En raison du potentiel de bronchoconstruction grave, le test de provocation bronchique à l'Aridol ne doit pas être exécuté auprès de tous patients avec un asthme clinique apparent ou des résultats très faibles au test de fonction pulmonaire de référence (par ex., VEMS < 1-1,5 litres ou à moins de 70 % les valeurs prévues).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Aridol est fourni dans une trousse qui renferme :

- un nombre suffisant de capsules pour atteindre une dose maximale complète (635 mg) au test de provocation
 - 3 plaquettes alvéolées (marqués 1, 2 et 3)
 - plaquette alvéolées 1 renferme les doses 1 à 4
 - plaquette alvéolées 2 renferme les doses 5 à 7
 - plaquette alvéolées 3 renferme les doses 8 et 9
- un inhalateur RS01 modèle 7.

La réaction inflammatoire à Aridol est mesurée à l'aide du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).

- Avant le début du test, des manœuvres de spirométrie doivent être effectuées et la reproductibilité du VEMS au repos doit être établie.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

L'indication d'utilisation chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'est pas autorisée par Santé Canada.

4.3 Administration

Étape 1 : S'assurer que le sujet a arrêté de prendre ses médicaments selon les recommandations (voir le tableau ci-dessous). Les durées d'attente présentées représentent les recommandations minimales seulement. Cesser d'utiliser les médicaments uniquement pour la durée minimale peut tout de même influencer les résultats du test de provocation à l'Aridol. Ces périodes recommandées sont généralement fondées sur leur durée d'action.

Temps minimum pour arrêter	Médicaments
6 à 8 heures	AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS PAR INHALATION par ex., cromoglycate de sodium, nédocromil de sodium
8 heures	AGONISTES BÊTA₂ À ACTION BRÈVE par ex., salbutamol, terbutaline
12 heures	CORTICOSTÉROÏDES PAR INHALATION par. ex. bécloéthasone; budésonide, ciclesonide, fluticasone, mométasone
12 heures	ANTAGONISTES MUSCARINIQUES À ACTION BRÈVE par ex. bromure d'ipratropium
36 heures	CORTICOSTÉROÏDES PAR INHALATION ET AGONISTES BÊTA₂ À ACTION PROLONGÉE par ex., fluticasone et salmétérol

36 heures	AGONISTES BÉTA₂ À ACTION PROLONGÉE par ex., salmétérol; formotérol, vilantérol
24 heures	XANTHINES par. ex. théophilline, oxtriphylline
72 heures	ANTAGONISTES MUSCARINIQUES À ACTION PROLONGÉE par ex. Aclidinium glycopyrronium, tiotropium et uméclidinium
72 heures	ANTI-HISTAMINIQUES par ex. cétirizine, desloratadine, fexofénadine, loratadine
4 jours	ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE LEUKOTRIÈNE par ex. montélukast sodique, zafirlukast

Aliments : La consommation de boissons et d'aliments contenant de la caféine (comme les colas, le café, le thé ou le chocolat) peut avoir une incidence sur les résultats du test. Ces substances doivent être évitées pendant 12 heures avant le test.

Les facteurs suivants peuvent fausser les résultats : La consommation de tabac et l'exercice physique intense devraient être suspendus entre 6 et 12 heures respectivement avant le test.

ÉTAPE 2 : Les sujets doivent être assis pendant le test. Expliquer la procédure; inclure ce qui est requis pour une manœuvre de capacité vitale forcée (CVF) et une mesure du VEMS et le type de débit inspiratoire requis pour l'inhalateur. Faire la démonstration requise.

ÉTAPE 3 : Saisir les détails pertinents du sujet dans le spiromètre (âge, taille, origine, date de naissance, sexe, etc.).

ÉTAPE 4 : Déterminer le VEMS d'avant le test. Demander au sujet d'effectuer une manœuvre de CVF conformément aux lignes directrices de l'American Thoracic Society (ATS) et de European Respiratory Society (ERS). Le VEMS du sujet doit être prédit à $\geq 70\%$. Il faut faire preuve de prudence avec les sujets dont le VEMS est prédit à moins de 70 %.

ÉTAPE 5 : Calculer le VEMS initial (0 mg)

- a. Retirer la capsule de 0 mg d'Aridol de la plaquette alvéolée, ouvrir l'inhalateur en tournant (dans le sens de la flèche sur l'appareil), placer la capsule à l'intérieur et fermer l'appareil.
- b. Perforer la capsule une seule fois en enfonçant les boutons colorés d'un côté ou l'autre de l'inhalateur.
- c. Un pince-nez peut être utilisé, si désiré. Si le sujet souhaite utiliser un pince-nez, lui mettre et lui demander de respirer par la bouche.
- d. Incliner l'inhalateur à un angle de 45° (embout buccal vers le bas). Vérifier si la capsule s'est déplacée de la chambre de perforation vers la chambre de rotation située la plus près de l'embout buccal. Vous pouvez souvent entendre la capsule tomber vers l'avant ou voir la capsule à travers les événements situés de chaque côté de l'appareil. Donner l'inhalateur au sujet en s'assurant qu'il garde l'inhalateur au même angle de 45°.

- e. S'assurer que le sujet est assis droit. Demandez au sujet d'expirer (à l'écart de l'inhalateur), d'entourer l'embout buccal avec les lèvres et de prendre une inspiration contrôlée et profonde. Pendant une inhalation réussie, vous devriez entendre un son de crécelle pendant que la capsule tourne dans l'appareil.
- f. À la fin de l'inhalation du sujet, démarrer une minuterie de 60 secondes et lui demander de retenir son souffle pendant 5 secondes. Lorsque les 5 secondes se sont écoulées, demander au sujet d'expirer par la bouche (à l'écart de l'inhalateur), de retirer le pince-nez, le cas échéant, et de respirer normalement.
- g. Lorsque la minuterie sonne après 60 secondes, immédiatement demander au sujet de prendre deux mesures acceptables du VEMS. Incrire la lecture du VEMS le plus élevé en tant que VEMS initial. Si le VEMS le plus élevé est inférieur de $\geq 10\%$ par rapport au VEMS d'avant le test, ne pas poursuivre.
- h. Calculer le VEMS
Un résultat positif au test par Aridol est obtenu lorsque le VEMS du sujet chute de $\geq 15\%$ par rapport à son VEMS initial. Pour calculer le VEMS cible, multiplier le VEMS initial (la lecture la plus élevée obtenue à 0 mg) obtenu ci-dessus par 0,85. Incrire cette valeur.

ÉTAPE 6 : capsule de 5 mg

- a. Insérer une capsule de 5 mg dans l'inhalateur et effectuer une perforation telle qu'indiquée à l'étape 5.
- b. Répéter comme aux étapes c à f ci-dessus.
- c. Après l'inhalation, retirer la capsule de l'inhalateur et vérifier pour s'assurer que cette dernière a été vidée au complet. Si non, une seconde inhalation sera requise immédiatement.
- d. Charger la capsule de 10 mg afin qu'elle soit prête pour la dose suivante.
- e. À 60 secondes après l'inhalation, immédiatement mesurer le VEMS du sujet à deux reprises (les critères d'acceptabilité doivent être respectés). Utiliser le VEMS le plus élevé entre les deux valeurs pour calculer le changement dans le VEMS.
- f. Comparer la valeur du VEMS à cette dose au VEMS cible. Si la valeur du VEMS est égale ou sous la valeur cible, ou en présence d'une chute par incrément de $\geq 10\%$ par rapport à la dose antérieure, le test est positif et achevé. Si non, immédiatement passer à l'étape suivante relative aux doses.

ÉTAPE 7 : Capsules de 10 mg, 20 mg et 40 mg

Administrar les doses de 10 mg, 20 mg et 40 mg à la suite des directives présentées ci-dessus (à l'étape 6) pour la dose de 5 mg.

ÉTAPE 8 : Dose de 80 mg (2 capsules de 40 mg)

- a. Insérer et perforer la première des deux capsules de 40 mg qui comprennent la dose de 80 mg dose.
- b. Le sujet doit inhaler la dose de la même manière qu'il l'a fait pour les doses précédentes, retenir son souffle pendant 5 secondes et expirer.

- c. Retirer la première capsule de 40 mg de l'appareil et s'assurer que cette dernière a été complètement vidée. Si non, une seconde inhalation sera immédiatement requise. Suivre ces étapes après l'administration de chaque capsule.
- d. Après l'inhalation, charger la seconde capsule de 40 mg et la donner au sujet immédiatement après l'expiration, à la suite de la première capsule de 40 mg.
- e. Demander au sujet d'inhaler la seconde capsule immédiatement pour s'assurer que l'effet osmotique du mannitol soit cumulatif.
- f. À la fin de l'inhalation du sujet, démarrer une minuterie de 60 secondes et lui demander de retenir son souffle pendant 5 secondes. Lorsque 5 secondes se sont écoulées, demander au sujet d'expirer par la bouche (à l'écart de l'inhalateur), de retirer son pince-nez, le cas échéant, et de respirer normalement.
- g. À 60 secondes après l'inhalation de la deuxième capsule, immédiatement mesurer le VEMS du sujet à deux reprises (selon les lignes directrices de l'ATS/ERS). Utiliser la valeur la plus élevée parmi les deux pour calculer le changement dans le VEMS.
- h. Comparer la valeur du VEMS à cette dose au VEMS cible. Si la valeur du VEMS est égale ou sous la valeur cible, ou en présence d'une chute par incrément de $\geq 10\%$ par rapport à la dose antérieure, le test est positif et achevé. Si non, immédiatement passer à l'étape suivante relative aux doses.

ÉTAPE 9 : Première dose de 160 mg (4 capsules de 40 mg)

- a. Insérer et perforer la première des quatre capsules de 40 mg qui comprennent la dose de 160 mg.
- b. Le sujet doit inhaler la dose de la même manière qu'il l'a fait pour les doses précédentes, retenir son souffle pendant 5 secondes et expirer.
- c. Retirer la capsule de l'appareil et vérifier pour s'assurer qu'elle a été complètement vidée. Si non, une seconde inhalation sera immédiatement requise. Suivre ces étapes après l'administration de chaque capsule.
- d. Après l'inhalation, charger la seconde capsule de 40 mg et la donner au sujet immédiatement après l'expiration.
- e. Le sujet doit inhaler le contenu de la seconde capsule, retenir son souffle pendant 5 secondes et expirer.
- f. Après l'inhalation, charger la troisième capsule de 40 mg et la donner au sujet immédiatement après l'expiration.
- g. Le sujet doit inhaler le contenu de la troisième capsule, retenir son souffle pendant 5 secondes et expirer.
- h. Immédiatement après l'inhalation, charger la quatrième capsule de 40 mg et l'offrir au sujet immédiatement après l'expiration.
- i. Demander au sujet d'inhaler la quatrième capsule immédiatement pour s'assurer que l'effet osmotique du mannitol soit cumulatif.
- j. Régler la minuterie à 60 secondes après l'inhalation de la quatrième capsule de 40 mg.

- k. Demander au sujet de retenir son souffle pendant 5 secondes avant d'expirer.
- l. À 60 secondes après l'inhalation de la quatrième capsule, immédiatement mesurer le VEMS du sujet à deux reprises (selon les lignes directrices de l'ATS/ERS). Utiliser la valeur la plus élevée parmi les deux pour calculer le changement dans le VEMS.
- m. Comparer la valeur du VEMS à cette dose au VEMS cible. Si la valeur du VEMS est égale ou sous la valeur cible, ou en présence d'une chute par incrément de $\geq 10\%$ par rapport à la dose antérieure, le test est positif et achevé. Si non, immédiatement passer à l'étape suivante relative aux doses.

ÉTAPE 10 : Seconde dose de 160 mg (4 capsules de 40 mg)
 Administrer la seconde dose de 160 mg à la suite des directives présentées ci-dessus (à l'étape 9).

ÉTAPE 11 : Troisième dose de 160 mg (4 capsules de 40 mg)
 Administrer la troisième dose de 160 mg à la suite des directives présentées ci-dessus (à l'étape 9). Une fois cette dose complétée, 635 mg ont été administrés. Étant donné qu'une réaction positive n'est pas survenue, le test doit être considéré négatif et complet.

ÉTAPE 12 : Une fois le test complété avec un résultat positif ou des symptômes respiratoires importants (par ex., sifflement, dyspnée, toux), vous devez administrer un agoniste β_2 à action brève par inhalation et surveiller le sujet jusqu'à ce que son VEMS soit revenu à son niveau initial. En présence d'un résultat négatif, si le patient présente des symptômes respiratoires importants, veuillez administrer un agoniste β_2 à action brève par inhalation.

Les étapes de dosage pour le test par Aridol sont décrites ci-dessous.

ÉTAPES RELATIVES AUX DOSES SE RAPPORANT AU TEST ARIDOL			
Nombre de dose	Dose (en mg)	Dose cumulée (en mg)	Capsules par dose
1	0	0	1 x 0 mg
2	5	5	1 x 5 mg
3	10	15	1 x 10 mg
4	20	35	1 x 20 mg
5	40	75	1 x 40 mg
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

Instructions pour l'inhalateur.

Ces instructions vous indiquent comment utiliser l'inhalateur.

1. Enlever le bouchon : Avec les deux mains, tenir l'inhalateur en position verticale et enlever le bouchon.



2. Pour ouvrir : Tenir solidement la base de l'inhalateur avec une main et ouvrir l'appareil en tournant l'embout buccal dans le sens de la flèche.



3. Pour charger : Avec les mains sèches, enlever la capsule du film d'Aridol et la placer dans l'inhalateur comme l'indique l'illustration. L'orientation de la capsule dans le compartiment n'est pas importante.



4. Pour fermer : Toujours en tenant un pareil en position verticale, faire tourner l'embout buccal jusqu'à ce qu'il soit en position fermée (indiqué par un déclic).



5. Pour perforer la capsule : Tenir l'inhalateur en position verticale et enfoncer complètement les deux boutons de perforation de chaque côté de l'appareil en même temps.

Suivre cette étape une seule fois, car la perforation de la capsule plus d'une fois peut faire en sorte que celle-ci se sépare ou fragmente. La perforation fait des trous dans la capsule et permet à la poudre située dans la capsule d'être évacuée lorsque le sujet inhale le produit dans l'appareil.



6. Se préparer pour l'inhalation : Incliner l'inhalateur de façon à ce que l'embout buccal soit tourné légèrement vers le bas, à un angle de 45 degrés (tel qu'illustré). Cette étape permet à la capsule de tomber vers l'avant dans la chambre de rotation. Garder l'appareil incliné de cette façon et demander au sujet d'expirer complètement (à l'écart de l'inhalateur). Un pince-nez peut être utilisé, si désiré. Le cas échéant, insérer le pince-nez et lui demander de respirer par la bouche.



7. Pour inhaler : Le sujet doit légèrement incliner sa tête vers l'arrière, tenir l'embout buccal de l'inhalateur incliné vers le bas à un degré de 45 degrés, porter l'appareil à sa bouche et s'assurer de bien fermer ses lèvres tout autour de l'embout buccal. Inciter le sujet à prendre une inspiration profonde et maîtrisée. Le sujet doit ensuite retenir son souffle pendant cinq secondes.

Remarque : Pendant une inhalation réussie, vous devriez entendre un son de crécelle pendant que la capsule tourne dans l'inhalateur.



8. Pour expirer : Retirer l'inhalateur de la bouche du sujet, le laisser expirer à l'écart de l'inhalateur et recommencer à respirer normalement.



9. À vérifier : La capsule d'Aridol doit tourner dans l'inhalateur afin de se vider. Une seconde inhalation (en utilisant la même capsule) peut être nécessaire immédiatement si la capsule n'est pas vide à la suite de l'inhalation. Vérifier la capsule après chaque inhalation.



L'inhalateur est conçu pour être UTILISÉ UNE SEULE FOIS (un appareil par test) et ne doit pas être nettoyé pendant le test. Jeter l'inhalateur après chaque test à l'Aridol. Ne pas stériliser et réutiliser l'inhalateur puisque cela peut nuire à l'intégrité des résultats subséquents.

Une réaction positive est obtenue lorsque le patient fait face à ce qui suit :

chute du VEMS de ≥ 15 % par rapport au VEMS initial (dose 0 mg)

ou

chute progressive de ≥ 10 % du VEMS entre les doses consécutives

Exemples de tests positifs :

1. Chute du VEMS après la dose de l'étape 2 : 3 %
Chute du VEMS après la dose de l'étape 3 : 8 %
Chute du VEMS après la dose de l'étape 4 : 16 %
- puisque la chute totale est de 16 % (≥ 15 %), le test est positif.
2. Chute du VEMS après la dose de l'étape 2 : 3 %
Chute du VEMS après la dose de l'étape 3 : 14%
- quoique la chute totale est de < 15 %, la chute progressive est de 11 % (≥ 10 %) et le test est positif.

Éléments à retenir :

1. Il doit y avoir un délai minimum entre la mesure du VEMS et la dose suivante afin que l'effet osmotique dans les voies respiratoires soit cumulatif.
2. Un minimum de 2 mesures acceptables du VEMS doit être obtenu après chaque dose. Plus de 2 mesures peuvent être nécessaires, par exemple dans le cas d'une variabilité entre les lectures ou de manœuvres inappropriées pendant la prise des mesures.
3. Les doses de 80 et 160 mg sont administrées en capsules divisées en multiples de 40 mg (c.-à-d., 2 x 40 mg et 4 x 40 mg, respectivement). Il n'y a aucun intervalle entre l'administration de capsules multiples pour ces doses. Une capsule doit être immédiatement suivie de la capsule suivante jusqu'à ce que la dose totale ait été inhalée.
4. Après l'inhalation de chaque dose, la capsule doit être vérifiée pour s'assurer qu'elle est vide. Une seconde inhalation avec la même capsule peut être nécessaire si la dose n'a pas été entièrement évacuée de la capsule pour être dispersée.
5. Pour minimiser la possibilité de séparation ou de fragmentation des capsules de gélatine, chaque capsule doit être perforée une fois seulement.
6. Un nouvel inhalateur doit être utilisé pour chaque test et ne doit pas être nettoyé pendant le test.

La plupart des patients se rétablissent spontanément après le test. Cependant, ceux qui obtiennent un résultat positif ou qui présentent une aggravation de leur asthme doivent recevoir une dose standard d'agoniste bêta₂ à action brève pour accélérer le rétablissement. Ceux qui obtiennent un résultat négatif au test peuvent également recevoir une dose standard d'agoniste bêta₂ à action brève pour accélérer le rétablissement. Après l'administration de l'agoniste bêta₂ à action brève, le VEMS revient normalement à sa valeur initiale dans un délai entre 10 et 20 minutes. Les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que leur VEMS soit revenu à leur niveau initial.

7. L'inhalation d'Aridol peut causer de la toux et/ou une gorge sèche. Il s'agit d'une conséquence courante du test de provocation bronchique. Vous pouvez laisser le sujet prendre de petites gorgées d'eau entre les capsules au besoin et/ou lui offrir un verre d'eau à la fin du test de provocation.
8. Si la statique pose un problème ou si vous notez que la capsule ne fait pas un bruit de crécelle pendant l'inhalation du mannitol, appuyer fermement sur la base de l'inhalateur d'une main tout en tenant l'inhalateur de l'autre main (l'embout buccal de l'inhalateur incliné vers le bas à un degré de 45 degrés). Cela permet de garantir que la capsule a été déplacée et est passée de la chambre de perforation vers la chambre de rotation.

5. SURDOSAGE

Les personnes susceptibles peuvent pressentir un bronchospasme excessif provoqué par une surdose. Si tel est le cas, administrer immédiatement un agoniste bêta₂ à action brève et tout autre traitement médical comme de l'oxygène, selon les besoins.

Pour gérer un surdosage de médicament que vous soupçonnez, communiquer avec votre centre antipoison régional.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non-médicinaux
Inhalation	Capsule de gélatine dure Mannitol de 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg	Gélatine, oxyde rouge de fer (capsule de 20 mg et 40 mg), dioxyde de titane, oxyde jaune de fer (capsule de 10 mg)

Aridol est offert en trousse de diagnostic complet. Chaque trousse contient :

- 1 x capsule transparente vide avec un imprimé comportant deux bandes blanches
- 1 x capsule blanche/transparente de 5 mg
- 1 x capsule jaune/transparente de 10 mg
- 1 x capsule rose/transparente de 20 mg
- 15 x capsules rouges/transparentes de 40 mg
- 1 x inhalateur RS01 modèle 7

Mannitol est le seul ingrédient médicinal présent dans les capsules de gélatine dures d'Aridol. Les doses des tests sont fournies en 3 plaquettes alvéolées. Chaque étape des doses est clairement inscrite sur les bandes. La dose fournie par chacune des capsules de 5, 10, 20 et 40 mg est d'environ 3, 8, 16 et 34 mg, respectivement.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré des Mises en garde et précautions importantes au début de la partie 1 : Renseignements à l'intention du professionnel de la santé.

Généralités

Aridol doit être administré par inhalation seulement. Le test d'inhalation de l'Aridol doit seulement être effectué par des médecins ou des professionnels formés qui connaissent bien tous les aspects des tests de provocation bronchique et de la gestion du bronchospasme aigu. Les patients ne doivent pas être laissés sans surveillance pendant la procédure une fois l'administration d'Aridol amorcée.

Les médicaments et l'équipement servant à traiter le bronchospasme grave doivent être présents dans le secteur où se déroulent les tests.

Si un patient présente de l'asthme induit par spirométrie ou si la chute du VEMS après la prise de la capsule de 0 mg est plus élevée que de 10 %, une dose standard d'agoniste bêta₂ à action brève devra être administré tout en maintenant le patient sous surveillance et le test à l'Aridol, arrêté.

Des précautions générales doivent être prises dans le cadre des manœuvres de spirométrie et du test de provocation bronchique, y compris faire preuve de prudence avec les patients qui présentent les symptômes suivants :

- forte toux
- déficience respiratoire
- bronchoconstriction induite par spirométrie
- hémoptysie d'origine inconnue
- pneumothorax
- chirurgie abdominale ou thoracique récente
- chirurgie intraoculaire récente
- angine instable
- infection des voies respiratoires supérieures ou inférieures

Exercice : Il faut complètement éviter les exercices physiques intenses (avant le test de provocation) le jour du test.

Tabagisme : Les patients doivent s'abstenir de fumer pendant au moins 6 heures avant le test.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucun essai clinique pertinent n'a été mené auprès d'êtres humains.

Selon les données précliniques obtenues dans les études de toxicité à doses multiples avec administration par voie orale à court et à long terme et les études de tolérance locale, aucun danger particulier pour l'humain n'a été noté.

(voir Section 14 Toxicologie non clinique se rapportant aux données obtenues chez les animaux)

Système rénal

Aucune étude pharmacocinétique formelle réalisée avec du mannitol, dans l'Aridol, n'a été effectuée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, on peut s'attendre à une augmentation de l'exposition systémique au mannitol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sachant que les reins sont la voie primaire d'élimination.

Par voie parentérale, le mannitol est utilisé comme diurétique osmotique dans plusieurs situations cliniques, notamment l'insuffisance rénale aiguë où les effets osmotiques du mannitol inhibent le taux de réabsorption de l'eau et maintiennent le taux d'excrétion urinaire.

Système respiratoire

Mannitol, l'ingrédient actif présent dans l'Aridol, agit à titre de bronchoconstricteur et peut provoquer un bronchospasme grave.

Santé sexuelle

Fertilité

Aucune étude de l'effet du mannitol par inhalation sur la fertilité n'a été effectuée. (voir Section 16 Toxicologie non clinique se rapportant aux données obtenues chez les animaux)

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée en ce qui concerne l'exposition des femmes enceintes au mannitol. L'effet d'une éventuelle réaction bronchique excessive chez la mère et/ou le fœtus est inconnu. Par conséquent, il ne faut pas administrer Aridol à des femmes enceintes.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le mannitol est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque plusieurs médicaments le sont, il faut faire preuve de prudence à l'utilisation d'Aridol en cours d'allaitement et l'utiliser uniquement si le bénéfice potentiel pour la mère surpasse les risques potentiels pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 6 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'Aridol chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants âgés de 6 ans et moins n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Le programme clinique comptait un nombre insuffisant de sujets âgés de 50 ans et plus. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du test de provocation bronchique à l'Aridol auprès de personnes âgées ne peuvent être évaluées adéquatement. Nous ne pouvons pas savoir s'il existe des différences en matière d'innocuité et d'efficacité du test de provocation bronchique à

l'Aridol entre les sujets âgés de 50 ans et plus et les sujets plus jeunes.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Mannitol, l'ingrédient actif présent dans l'ARIDOL, est un alcool glucidique qui peut provoquer un bronchospasme grave chez les sujets susceptibles. Un résultat positif obtenu avec l'Aridol peut entraîner des symptômes associés au bronchospasme tels qu'un serrement à la poitrine, une toux ou une respiration sifflante.

Le profil d'innocuité du test de provocation bronchique à l'Aridol est fondé sur des données regroupées de deux essais cliniques croisés de phase 3 à étiquetage en clair auprès de 1 046 patients atteints d'asthme, présentant des symptômes d'asthme, et de personnes en santé âgés de 6 ans ou plus. Les enfants et les adolescents représentaient 23 % du total de la population étudiée, notamment 118 enfants âgés entre 6 et 11 ans et 128 adolescents âgés entre 12 et 17 ans.

Des réactions indésirables ont été signalées au moment de la procédure relative au test et pendant une journée par la suite. Aucune réaction indésirable grave n'a été signalée à la suite du test de provocation bronchique à l'Aridol effectué au cours des deux essais.

La plupart des patients ont toussé pendant le test; cependant, la toux a été uniquement occasionnelle chez la majorité de ces patients (87 %). Chez les autres patients, la toux a été assez fréquente pour entraîner quelques délais en ce qui concerne la poursuite (13 %) ou l'arrêt (1 %) du test. La douleur bucco-pharyngienne était également une réaction indésirable couramment signalée.

Cinq sujets adultes (0,6 %) se sont retirés des études un jour suivant le test de provocation bronchique à l'Aridol en raison de toux, d'une réduction de la fonction pulmonaire, de nervosité, de gorge douloureuse et irritée. Un sujet adulte (0,3 %) s'est retiré des études après le test de provocation bronchique à la méthacholine en raison d'étourdissements. Un sujet pédiatrique (0,4 %) s'est retiré des études un jour suivant le test de provocation bronchique à l'Aridol en raison de haut-le-cœur.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le tableau 8.2 présente des réactions indésirables survenues chez les sujets après le test de provocation bronchique à l'Aridol à une fréquence de ≥ 1 %.

Tableau 8.2 : Incidence des réactions indésirables ≥ 1 % des patients traités avec de l'Aridol

Réaction indésirable Système organique (terminologie privilégiée)	Aridol N = 1046 N (%)	Méthacholine N = 420 N(%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	20 (2)	0
Troubles généraux et touchant le point d'administration		
Douleur à la poitrine	12 (1)	10 (2.38)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	18 (2)	7 (1.67)
Dyspnée	12 (1)	18 (4.29)
Douleur bucco-pharyngienne	28 (3)	1 (0.16)
Rhinorrhée	15 (1)	0
Irritation de la gorge	19 (2)	1 (0.24)
Troubles neurologiques		
Céphalée	52 (5)	0

8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques (<1 %)

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles de l'oreille et de l'oreille interne : douleur aux oreilles

Troubles de la vue : hyperémie conjonctivale, irritation des yeux, prurit au niveau des yeux, larmolement accru, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie, éructation, gastroentérite, douleur au niveau des gencives, selles molles, ulcération de la bouche, douleur buccale, haut-le-cœur, vomissement

Troubles généraux et touchant le point d'administration : douleur thoracique, oppression thoracique, fatigue, nervosité, malaise, pyrexie, soif

Troubles du système immunitaire : allergies saisonnières

Infections et infestations : rhino-pharyngite

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : maux de dos, crampes musculaires, raideur musculaire, douleur au cou, raideur du cou, douleur à la mâchoire

Troubles neurologiques : sensation de brûlure des muqueuses, étourdissement, activité accrue, migraine, paresthésie, céphalée due à la sinusite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : asthme, asthme aggravé, bronchospasme, toux aggravée, gorge sèche, dysphonie, épistaxis, enrouement, trouble laryngé, trouble pulmonaire, congestion nasale, gêne nasale, réduction de la saturation en oxygène, flegme, écoulement post-nasal, toux productive, rhinite, éternuement, stridor, respiration sifflante,

respiration sifflante aggravée

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, prurit, éruption

Troubles vasculaires : bouffée congestive, froideur périphérique

8.4 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques (enfants)

Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans : Dans l'ensemble, les types et les gravités de réactions indésirables chez les enfants étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Comme chez la population adulte, les réactions indésirables associées aux douleurs pharyngolaryngées, à la nausée et aux maux de tête étaient les plus courantes, avec une incidence de 4 %, 3 % et 3 %, respectivement. Aucune différence importante n'a été notée entre les types de réactions indésirables observées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans comparativement aux adolescents âgés de 12 à 17 ans.

La diminution du VEMS chez les enfants et les adolescents qui ont participé au test de provocation bronchique à l'Aridol était similaire à celle observée chez la population adulte 5 %, 15 % et 9 % de la population pédiatrique qui ont participé au test de provocation bronchique à l'Aridol, à la méthacholine et qui ont fait de l'exercice, respectivement, connu une réduction de ≥ 30 % du VEMS. Aucun patient qui a fait l'objet d'un test de provocation bronchique à l'Aridol ou qui a fait de l'exercice a connu une diminution du VEMS ≥ 60 %, alors qu'un patient adolescent (âgé de 12 ans) qui a reçu de la méthacholine a connu une diminution du VEMS de ≥ 60 %.

8.5 Effets indésirables après la commercialisation

Les effets indésirables qui suivent ont été identifiés après l'approbation dans d'autres juridictions : exposition professionnelle et réduction du volume expiratoire maximal.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

L'inhalation régulière de corticostéroïdes pourrait réduire la sensibilité des voies respiratoires à l'Aridol et chez de nombreuses personnes, une inhibition complète de la réaction des voies respiratoires peut se produire.

Il est recommandé de cesser d'utiliser certains médicaments pendant certaines périodes avant le test à l'Aridol. (Voir section 4.3 Administration)

9.2 Interactions médicament-aliment

L'ingestion d'une quantité importante de café, de thé, de boissons au cola, de chocolat ou d'autres aliments qui contiennent de la caféine peut diminuer la réaction bronchique et doit absolument être évitée 12 heures avant le test.

9.3 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction entre le mannitol et les médicaments ou compléments à base herbes n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction entre le mannitol et les essais en laboratoire n'a été établie.

9.5 Interactions médicaments-style de vie

Aucun exercice physique intense ne devrait être fait 12 heures avant le test, le jour du test. Les patients doivent s'abstenir de fumer pendant au moins 6 heures avant le test.

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Aridol est un test de provocation bronchique indirect. On ignore les mécanismes précis de la bronchoconstriction à l'aide de mannitol par inhalation. Les données publiées indiquent que l'inhalation de mannitol augmente l'osmolarité dans les voies respiratoires qui est associé à la libération de divers médiateurs de bronchoconstriction de cellules inflammatoires présentes dans les voies respiratoires. Les médiateurs agissent ensuite par l'intermédiaire de récepteurs précis sur le muscle lisse des bronches de manière à provoquer la contraction du muscle lisse des bronches et le rétrécissement des voies respiratoires.

10.2 Pharmacodynamie

La réaction des voies respiratoires à Aridol est mesurée en utilisant le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS). La sensibilité au mannitol est présentée sous le terme PD₁₅, la dose déclenchante du mannitol qui entraîne une réduction de 15 % du VEMS.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 10.3 : Résumé des paramètres de pharmacocinétique de l'Aridol chez les sujets mâles adultes en santé.

	C_{max}	T_{max}	t_{1/2} (h)	SSC_{0-∞}	CL	Vd
Dose unique moyenne	13,71 mcg/ml	1,5 heure	4,7 heures	73,15 mcg•hr/ml	5,1 L/hr	34,3 L

Absorption : Le taux et l'étendue de l'absorption du mannitol après inhalation par voie orale sont actuellement semblables à ceux observés après administration orale de mannitol. Dans une étude menée auprès de 18 sujets adultes mâles en santé, la biodisponibilité absolue de la poudre de mannitol après inhalation par voie orale était de 59 % alors que la biodisponibilité relative du mannitol par inhalation comparée à l'administration du mannitol par voie orale était de 96 %. Après une inhalation par voie orale de 635 mg, la concentration plasmatique moyenne (C_{max}) du mannitol était de 13,71 mcg/ml alors que la surface sous la courbe (SSC) moyenne était de 73,15 mcg•h/ml. Le temps moyen requis pour atteindre le pic de la concentration plasmatique moyenne (T_{max}) après l'inhalation par voie orale était de 1,5 heure.

Distribution : Fondé sur l'administration par voie intraveineuse, le volume de distribution du

mannitol était de 34,3 litres.

Métabolisme : L'étendue de la métabolisation du mannitol semble faible. Cela est évident lorsqu'on examine l'excrétion urinaire d'environ 87 % du médicament inchangé après une dose par voie intraveineuse offerte à des sujets en santé.

Élimination : Fondé sur inhalation par voie orale, la demi-vie d'élimination du mannitol était de 4,7 heures. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du mannitol dans du plasma est demeurée inchangée quelle que soit la voie d'administration (orale, par inhalation et par voie intraveineuse). Le taux d'excrétion urinaire par rapport au profil chronologique du mannitol est resté conforme dans le cadre de toutes les voies d'administration. La clairance totale après l'administration par voie intraveineuse était de 5,1 L/h et la clairance rénale était de 4,4 L/h. Par conséquent, la clairance du mannitol s'est principalement faite par les reins. Après l'inhalation de 635 mg de mannitol chez 18 sujets en santé, environ 55 % de la dose totale a été excrétée dans l'urine comme mannitol inchangé. Après l'administration par voie orale ou intraveineuse d'une dose de 500 mg, les valeurs correspondantes étaient 54 % et 87 % de la dose, respectivement.

Insuffisance hépatique : Des études formelles de pharmacocinétique avec Aridol n'ont pas été menées auprès de patients présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Des études formelles de pharmacocinétique avec Aridol n'ont pas été menées auprès de patients présentant une insuffisance rénale. Puisque le médicament est principalement éliminé par les reins, une augmentation de l'exposition systémique peut être attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

11. CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Il faut conserver Aridol à une température inférieure à 25 °C.

Retirer uniquement les capsules de la plaquette alvéolée avant leur utilisation immédiate.

Tous les plaquettes alvéolées inutilisés (ouverts et non ouverts) restants ainsi que l'inhalateur doivent être éliminés adéquatement à la fin du test.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

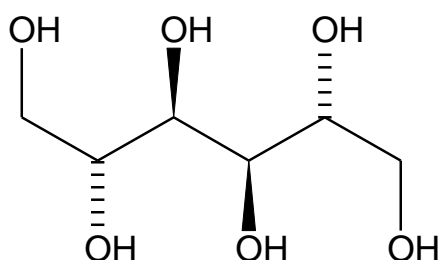
Substance médicamenteuse

Nom propre : Mannitol

Nom chimique : D-Mannitol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_{14}O_6$. Le poids moléculaire est 182,2

Formule de constitution :



Propriétés physicochimiques : Le mannitol est du sorbitol. La poudre est blanche ou presque blanche, cristalline composée de granules à écoulement libre. Le mannitol est aisément soluble dans l'eau et très légèrement soluble dans l'alcool. Il démontre du polymorphisme.

13. ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'efficacité d'Aridol à évaluer les réactions bronchiques excessives pour contribuer au diagnostic des adultes et des enfants âgés de 6 ans et plus a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques.

L'étude 1 (A-305) était une étude ouverte avec permutation à l'insu de l'opérateur qui cherchait à évaluer la sensibilité et la spécificité du test de provocation bronchique à l'Aridol en la comparant au test de provocation bronchique effectué avec de la méthacholine afin de détecter les réactions bronchiques excessives chez les sujets présentant des symptômes évocateurs de l'asthme, sans toutefois avoir reçu un diagnostic définitif à cet effet. Au cours de l'étude, les sujets ont participé à trois types de tests de provocation bronchique : exercice physique, Aridol et méthacholine. Un test d'exercice positif a été défini comme une diminution du VEMS $\geq 10\%$, un test de provocation bronchique positif à l'Aridol a été défini comme une diminution du VEMS de $\geq 15\%$ par rapport à sa valeur initiale ou une réduction entre les doses du VEMS $\geq 10\%$, et une réaction positive à la méthacholine a été définie comme une diminution du VEMS de $\geq 20\%$ après avoir inspiré de la méthacholine à une concentration égale ou inférieure à 16 mg/ml. La sensibilité et la spécificité du test de provocation bronchique à l'Aridol et à la méthacholine ont ensuite été évaluées par rapport au test d'exercice qui servait de référence comparative commune. La sensibilité et la spécificité des tests à l'Aridol et à la méthacholine ont également été évaluées à l'aide du diagnostic d'asthme posé dans le cadre d'une étude à l'insu du médecin à la fin de l'étude. On a sélectionné 509 de sujets âgés entre 6 et 50 ans avec 419 et 420 sujets

recevant au moins une dose de mannitol, l'ingrédient actif de l'Aridol, ou la méthacholine, respectivement. La dose maximale cumulative de mannitol était de 635 mg.

L'étude 2 (A-301) était une étude avec permutation comparant le test de provocation bronchique à l'Aridol au test effectué avec des solutions salines hypertoniques (4,5 %) dans l'identification des réactions bronchiques excessives chez les sujets âgés de 6 à 83 ans atteints d'asthme (n=551) et non atteints (n=95) d'asthme. Dans cette étude, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'estimation de la sensibilité et de la spécificité du test de provocation bronchique à l'Aridol par rapport au diagnostic clinique d'asthme d'un médecin. À la fin du test de provocation bronchique à l'Aridol et avec la saline hypertonique, un pneumologue a évalué les données et classé les sujets comme étant atteints ou non d'asthme.

Tableau 12.1 Conception de l'étude et données démographiques relatives aux deux études de phase 3

Numéro d'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
A-305	Ouverte À l'insu de l'opérateur, répartition aléatoire, en croisée	Dose de mannitol cumulatif par inhalation jusqu'à 635 mg Méthacholine jusqu'à 16 mg/ml 2 tests d'exercice physique, 1 test au Mannitol et 1 test à la méthacholine sur 5 à 20 jours	509	23.0 (6-50)	H – 236 F– 273
A-301	Ouverte À l'insu de l'opérateur, répartition aléatoire, avec permutation	Mannitol Dose cumulative jusqu'à 635 mg par inhalation Solutions salines hypertoniques 4,5 % de sodium inhalation de chlorure pendant une durée maximale de 15,5 minutes 2 tests (1 au mannitol et 1 aux solutions salines hypertoniques) pendant 21 jours	Patients atteints d'asthme (551) Adultes non atteints d'asthme (95)	33.9 (6-83)	H – 301 F– 345

13.2 Résultats de l'étude

Dans étude 1, le test de provocation bronchique à l'Aridol et le test à la méthacholine ont démontré une sensibilité et une spécificité similaires quant à la prédiction des réactions bronchiques excessives définies par un test d'exercice physique positif (tableau 12.3).

Tableau 12.3 Comparaisons de la sensibilité et de la spécificité (calculées relativement au test d'exercice physique) pour le test à l'Aridol et le test à la méthacholine (étude 1 : A-305)			
Population	Traitement	% de sensibilité (IC de 95 %)	% de spécificité (IC de 95 %)
Population générale (n=419)			
	Aridol	58 (50, 65)	63 (57, 69)
	Méthacholine	53 (46, 51)	68 (62, 73)
	Différence	5 (-4, 13)	-5 (-12, 3)

La sensibilité et la spécificité du test de provocation bronchique à l'Aridol chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans dans l'étude 1 étaient similaires à celles observées dans la population générale.

Le test de provocation bronchique à l'Aridol et à la méthacholine ont également démontré une sensibilité et une spécificité semblables lorsque comparés au diagnostic d'asthme chez le sujet à la fin de l'étude, posé par un médecin à l'insu.

Dans l'étude 2, la sensibilité du test de provocation bronchique à l'Aridol chez les sujets ayant reçu un diagnostic d'asthme de la part d'un médecin était de 58 % [(IC de 54 %, 62 %, 95e)] comparativement à la sensibilité indiquée dans le diagnostic d'un médecin au sein de la même population de 97 % [(IC de 95 %, 98 %, 95e)]. La spécificité du test de provocation bronchique à l'Aridol chez les sujets non atteints d'asthme était de 95 % [(IC de 90 %, 99 %, 95e)] comparativement à la spécificité indiquée dans le diagnostic d'un médecin de 98 % [(IC de 95 %, 100 %, 95e)].

14. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

14.1 Toxicité

L'innocuité de la voie d'inhalation a été démontrée par une étude de la toxicité effectuée avec une seule dose et une dose répétée après deux semaines chez les rats qui n'a révélé aucune conclusion importante sur le plan toxicologique.

L'innocuité du mannitol par inhalation a également été établie lors d'études de toxicité à doses répétées à 2 semaines et 26 semaines et n'a révélé aucune conclusion sur le plan toxicologique. La toux, l'événement indésirable le plus courant signalé dans les études, est survenu à des doses dépassant la dose équivalente recommandée chez l'humain. D'autres événements indésirables signalés à des doses semblables n'étaient pas graves et de nature transitoire.

Aucune étude sur la reproduction des animaux n'a été effectuée avec du mannitol par inhalation. Toutefois, les études menées avec du mannitol par voie orale n'ont indiqué aucun effet tératogène chez les souris ou les rats à des doses allant jusqu'à 1,6 g/kg ou chez les hamsters à raison de 1,2 g/kg.

14.2 Génotoxicité

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains fondés sur des études de génotoxicité.

14.3 Cancérogénicité

Le mannitol alimentaire ($\leq 5\%$) administré pendant 2 ans n'a eu aucun effet important sur l'incidence des tumeurs chez les souris et les rats. Aucune étude sur la cancérogénicité chez l'animal n'a été effectuée avec du mannitol par inhalation.

LIRE CECI AFIN D'UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON SÉCURITAIRE ET EFFICACE

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **ARIDOL**®

Mannitol en poudre pour inhalation

Lisez ceci attentivement avant que votre professionnel de la santé commence le test de provocation à l'Aridol. Ce dépliant est un résumé et ne vous donnera pas de l'information complète sur ce test. Discutez avec le professionnel de la santé de votre état de santé et de ce test, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont accessibles sur Aridol.

Mises en garde et précautions importantes

MISE EN GARDE : RISQUE DE BRONCHOSPAMES GRAVES : Mannitol, l'ingrédient actif présent dans l'Aridol, agit à titre de bronchoconstricteur et peut provoquer un bronchospasme grave (un rétrécissement soudain des voies respiratoires).

Le test de provocation bronchique à l'Aridol :

- sert uniquement à des fins diagnostiques
- devrait être uniquement exécuté pour vous, ou votre enfant, par des professionnels de la santé formés sous la supervision d'un médecin familial avec :
 - tous les aspects du test de provocation; et
 - la prise en charge du bronchospasme grave. Le professionnel de la santé doit procéder au test de provocation muni de tous les médicaments et l'équipement servant à traiter le bronchospasme grave dans le secteur où se déroulent les tests.

Vous ne devriez pas, ni votre enfant, subir le test si vous (ou votre enfant) souffre d'asthme ou les résultats initiaux aux tests de fonction pulmonaire sont très faibles. Le professionnel de la santé devrait examiner la fonction pulmonaire avant de vous administrer de l'Aridol, ou d'en administrer à votre enfant.

Pourquoi Aridol est-il utilisé?

Aridol est un test de provocation bronchique. Il est utilisé :

- auprès de patients âgés de 6 ans et plus; et
- pour vérifier la réaction des voies respiratoires (bronches) quand vous ne présentez pas les symptômes habituels d'asthme.

Aridol fait partie de l'évaluation médicale globale de l'asthme.

Comment Aridol agit-il?

L'Aridol contient du mannitol. Quand vous inhalez l'Aridol, le médicament :

- rétrécira les voies respiratoires chez les personnes qui **font** de l'asthme. Cela peut

- rendre la respiration difficile.
- ne rétrécira pas les voies respiratoires chez les personnes qui **ne souffrent pas** d'asthme. Ils seront toujours capables de respirer normalement

Quels sont les ingrédients de Aridol?

Ingrédients médicinaux : mannitol

Ingrédients non-médicinaux : gélatine, oxyde de fer rouge (capsule de 20 mg et 40 mg), dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (capsule de 10 mg)

L'Aridol est offert sous les formes posologiques suivantes:

Aridol est livré dans une trousse renfermant :

- des capsules contenant une poudre sèche pour inhalation par voie orale : 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg
- un appareil Aridol (inhalateur) exclusif à l'utilisation des capsules de la trousse.

Ne pas utiliser Aridol si vous, ou votre enfant :

- êtes allergique au mannitol ou à tout autre ingrédient de la formule (voir la liste des ingrédients non médicamenteux ci-dessus);
- avez (ou avez déjà eu) un anévrisme de l'aorte ou un anévrisme cérébral (inflammation d'un vaisseau sanguin ou vaisseau affaibli);
- souffrez d'hypertension artérielle non contrôlée par un médicament;
- avez été victime d'une crise cardiaque;
- avez eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois;
- avez récemment subi une chirurgie oculaire.

Pour éviter les effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament, parlez à votre professionnel en soins de santé avant de recevoir l'Aridol. Expliquez tout état médical ou problème de santé, notamment si vous, ou votre enfant :

- présentez une toux grave;
- présentez des problèmes rénaux;
- présentez une capacité pulmonaire réduite. Vous passerez un test de spirométrie (quand vous soufflez de toutes vos forces dans un tube) sous la supervision d'un professionnel de la santé avant d'amorcer le test de provocation bronchique;
- avez présenté des difficultés respiratoires par le passé ou si vous avez toussé ou présenté une respiration sifflante lors d'un test spirométrique;
- présentez une toux avec expectorations sanguinolentes;
- présentez de l'air dans l'espace pleural entre la paroi thoracique et les poumons, qui provoque une douleur thoracique et des essoufflements (pneumothorax);
- avez subi récemment une chirurgie abdominale;
- subi récemment une chirurgie thoracique;
- avez subi récemment une chirurgie à la colonne vertébrale;
- présentez une douleur thoracique (angine);
- avez (ou avez eu) une infection des voies respiratoires;
- êtes enceinte;
- allaitez.

Autres mises en garde importantes à lire :

Aridol et les autres médicaments : Certains médicaments peuvent influencer votre réaction à l'Aridol. Il est possible que vous deviez cesser de les prendre avant le test. Déclarez au médecin tous les médicaments que vous, ou votre enfant, prenez. Le médecin vous indiquera lequel ou lesquels vous devez suspendre et à quel moment.

Aridol et l'ingestion d'aliments et de boissons : Ne consommez pas de café, de thé ou de cola. N'ingérez pas de chocolat ou tout autre aliment contenant de la caféine 12 heures avant le test.

Exercice : Évitez les exercices physiques intenses 12 heures avant le test.

Tabagisme : Il est recommandé de ne pas fumer pendant au moins 6 heures avant le test.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les compléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les éléments qui suivent peuvent interagir avec Aridol :

- Des médicaments pour traiter l'asthme comme :
 - des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens par inhalation (comme le cromoglycate de sodium et nédocromil de sodium);
 - des agonistes bêta₂ à action brève (comme le salbutamol et de la terbutaline);
 - des corticostéroïdes par inhalation (comme le béclométhasone, le budésonide, la ciclésone, le fluticasone);
 - des corticostéroïdes par inhalation associés à des agonistes bêta₂ à action prolongée (comme le fluticasone et du salmétérol);
 - des agonistes bêta₂ à action prolongée (comme le formotérol et du vilantérol);
 - des xanthines (comme le théophylline et de l'oxtriphylline);
 - des antagonistes des récepteurs de leukotriène (comme le montélukast sodique et du zafirlukast).
- Des médicaments pour traiter les allergies :
 - des corticostéroïdes par inhalation (comme du mométasone);
 - des antihistaminiques (comme de la cétirizine, du desloratadine, de la fexofénadine, du loratadine).
- Des médicaments pour traiter les maladies pulmonaires obstructives chroniques (MPOC) :
 - des antagonistes muscariniques à action brève (comme le bromure d'ipratropium);
 - des antagonistes muscariniques à action prolongée (comme l'aclidinium, le glycopyrronium, le tiotropium et l'uméclidinium).

Comment prendre Aridol :

La prise d'Aridol est uniquement l'inhalation par voie orale. NE PAS INGÉRER les capsules.

Vous, ou votre enfant, recevrez de l'Aridol avec l'inhalateur fourni dans la trousse. Le médecin, ou un autre professionnel de la santé formé, procédera à l'administration. Ils vous :

- expliqueront comment utiliser correctement l'inhalateur;
- accompagneront tout au long du test. Vous ne serez pas laissé seul.

Respecter soigneusement les directives données par le professionnel de la santé. Si vous avez des incertitudes au sujet de quelconque partie du test, ou si vous avez des questions au sujet du médicament utilisé, veuillez en parler au médecin ou à l'autre professionnel de la santé formé qui

effectuera le test.

Au cours du test de provocation

1. Vous, ou votre enfant, allez tout d'abord vous installer confortablement sur une chaise.
2. Au début, on vous demandera, ou demandera à votre enfant, de procéder à un test de spirométrie. Il s'agit d'un test où vous devez souffler de toute vos forces dans un tube. Ce test servira à évaluer votre fonction pulmonaire, ou celle de votre enfant, avant que le professionnel de la santé amorce le test de provocation bronchique.
3. On pourrait vous proposer un pince-nez. Vous, ou votre enfant, pourrez respirer par la bouche.
4. Une fois que vous, ou votre enfant, aurez bien expiré tout l'air des poumons, vous, ou votre enfant, devrez inspirer profondément le médicament Aridol à l'aide de l'inhalateur.
5. Vous, ou votre enfant, devrez tenir votre souffle pendant cinq secondes avant d'expirer (à l'écart de l'inhalateur).
6. Vous, ou votre enfant, pourrez ensuite enlever le pince-nez et respirer normalement.
7. Par la suite, on vous demandera, ou on demandera à votre enfant, de souffler de nouveau de toutes vos forces pour mesurer l'effet d'Aridol sur vos poumons, ou ceux de votre enfant.
8. On **pourrait** reprendre les étapes 3 à 7 jusqu'à 9 reprises avec de plus en plus d'Aridol selon l'effet du médicament sur vos poumons, ou les poumons de votre enfant, jusqu'à la fin du test (voir le tableau 1 pour connaître les doses à recevoir).
 - doses de 80 mg et 160 mg : vous, ou votre enfant, recevez plusieurs capsules à inhaler pour ces doses. Le professionnel de la santé vous donnera une capsule suivie de la prochaine et des autres jusqu'à l'inhalation de la dose complète.
9. L'inhalation de poudre sèche peut vous (ou votre enfant) faire tousser et/ou donner la sensation d'une gorge sèche. On vous donnera, ou on donnera à votre enfant, de l'eau à boire par petites gorgées entre chaque dose et/ou à la fin du test.

Après le test de provocation :

- Vous pourriez recevoir un médicament pour vous aider à respirer.

Dose habituelle (adultes et enfants de 6 ans et plus) : Le tableau 1 affiche les doses d'Aridol que vous, ou votre enfant, peut recevoir au cours du test.

Tableau 1 : Doses d'Aridol échelonnées pour les tests de provocation bronchique			
Nombre de dose	Dose (mg)	Dose cumulée (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

Surdosage :

Avertissez la personne qui effectue le test dès que possible si vous estimez que vous avez pris une trop grande quantité d'Aridol. Vous pouvez vous sentir comme si vous ne pouviez plus respirer, votre respiration pourrait devenir sifflante ou vous pourriez tousser. On pourra vous donner de l'oxygène ou des médicaments pour vous aider à respirer.

Quels sont les effets secondaires possibles associés à l'utilisation d'Aridol?

Il ne s'agit pas d'une liste complète de tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir lorsque vous prenez Aridol. Si vous ressentez tout autre effet secondaire qui n'est pas présenté ici, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Céphalée
- Toux
- Gorge sèche ou irritée
- Nausée (se sentir malade)
- Douleurs abdominales hautes
- Vomissements
- Haut-le-cœur
- Étourdissement
- Écoulement nasal
- Éternuements
- Difficulté à avaler
- Transpiration

Effets secondaires importants et quoi faire à leur sujet			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez de l'aide immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT Asthme : difficulté respiratoire et toux, oppression thoracique, respiration sifflante ou sifflement en respirant		X	
Oppression thoracique		X	

Dyspnée : (essoufflement)		X	
Respiration sifflante		X	

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet secondaire qui n'est pas présenté ici ou qui devient assez grave pour perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopie; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver Aridol à une température inférieure à 25 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Aridol, vous pouvez :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>); le site Web de Importateur/Distributeurs (<http://www.aridolchallenge.ca>) ou en composant le 1-800-287-7686.

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmaxis Europe Limited.

Dernière révision 30 juillet 2024