

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Aridol, pó para inalação, cápsula

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 cápsula contém 0 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, ou 40 mg de manitol

A dose fornecida por cada cápsula de 5, 10, 20 ou 40 mg é aproximadamente de 3.4, 7.7, 16.5 e 34.1 mg respectivamente.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para inalação, cápsula.

O pó é branco ou quase branco.

A cápsula vazia é transparente.

A cápsula de 5 mg é metade branca, metade transparente, marcada 5 mg.

A cápsula de 10 mg é metade amarela, metade transparente, marcada 10 mg.

A cápsula de 20 mg é metade cor-de-rosa, metade transparente, marcada 20 mg.

As cápsulas de 40 mg são metade vermelhas, metade transparentes, marcadas 40 mg.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para aplicação em diagnóstico.

O Aridol é indicado para identificar hiperreactividade brônquica em indivíduos com um valor base do FEV<sub>1</sub> de 70% ou mais dos valores de referência.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Adultos

As cápsulas são fornecidas em forma de kit contendo o número suficiente de cápsulas para completar uma dose máxima para despistagem e um inalador.

A resposta da via aérea ao Aridol é medida através do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>).

Antes da despistagem, deve ser realizada a espirometria e deve ser estabelecida a reprodutibilidade do valor base do FEV<sub>1</sub>.

O paciente deve estar sentado confortavelmente e ser aconselhado a manter uma boa postura para facilitar o fornecimento eficaz do Aridol aos pulmões. O teste deverá realizar-se como se segue:

1. Aplicar uma pinça de nariz. O paciente deverá ser orientado a respirar pela boca.
2. Inserir a cápsula de 0 mg no dispositivo de inalação. Perfurar a cápsula pressionando

- cuidadosamente os botões laterais do dispositivo, apenas uma vez (uma segunda perfuração poderá esmagar as cápsulas).
- O paciente deverá expirar completamente, antes de inalar através do dispositivo numa inspiração controlada, rápida e profunda.
  - Após a inspiração profunda, começar a contar 60 segundos. O paciente deverá sustentar a sua respiração durante 5 segundos e expirar pela boca antes de retirar a pinça do nariz.
  - Ao fim de 60 segundos, meça o FEV<sub>1</sub> pelo menos em duplicado para obter duas medições reproduzíveis. A leitura mais elevada passará a ser o valor base do FEV<sub>1</sub>. O FEV<sub>1</sub> pretendido é calculado multiplicando o valor base do FEV<sub>1</sub> por 0,85.
  - Inserir a cápsula de 5 mg no dispositivo de inalação e proceder como indicado anteriormente.
  - Repetir os passos 1 – 5 seguindo a escala de doses apresentada no quadro abaixo até o paciente alcançar uma resposta positiva ou até terem sido administrados 635 mg.

<b>ESCALA DE DOSES PARA A DESPISTAGEM ARIDOL</b>			
<b>Dose</b>	<b>Dose mg</b>	<b>Dose Acumulada mg</b>	<b>Cápsulas por dose</b>
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

Será alcançada uma resposta positiva quando o paciente obtiver qualquer um dos seguintes resultados:

- diminuição de 15% no FEV<sub>1</sub> em relação ao valor base (dose de 0 mg)
- ou
- diminuição em progressão de 10% no FEV<sub>1</sub> entre doses

Exemplos de testes positivos:

- diminuição do FEV<sub>1</sub> após a dose etapa 2: 3%  
diminuição do FEV<sub>1</sub> após a dose etapa 3: 8%  
diminuição do FEV<sub>1</sub> após a dose etapa 4: 16%  
- se a diminuição total for 16% ( $\geq 15\%$ ), o teste é positivo.
- diminuição do FEV<sub>1</sub> pós a dose etapa 2: 3%  
diminuição do FEV<sub>1</sub> após a dose etapa 3: 14%  
- apesar da diminuição total ser de  $<15\%$ , a diminuição acrescida é de 11% ( $\geq 10\%$ ) e o teste é positivo.

Pontos a não esquecer:

- Deverá haver um intervalo muito reduzido entre a medição do FEV<sub>1</sub> e a dose seguinte para que o efeito osmótico na via aérea seja cumulativo.
- Após cada dose, deverão ser obtidas pelo menos 2 medições de FEV<sub>1</sub> aceitáveis. Poderão ser necessárias mais de 2 medições, por exemplo no caso de variabilidade entre as leituras ou de manobras inadequadas durante a medição (como a ocorrência de tosse).
- As doses de 80 e 160 mg são administradas em múltiplos de cápsulas de 40 mg (ex. 2 x 40 mg e 4 x 40 mg, respectivamente). Não há intervalo entre a administração de

múltiplas cápsulas para estas doses. Uma cápsula deverá ser tomada imediatamente a seguir à outra até o total da dose ter sido inalada.

4. Após a inalação de cada dose, a cápsula deverá ser verificada para se certificar de que está vazia. Pode ser necessária uma segunda inalação da mesma cápsula se a dose não tiver sido completamente dispersada da cápsula.

A maior parte dos pacientes recupera espontaneamente após a despistagem; no entanto, aqueles que obtiverem uma despistagem positiva ou que sofrerem de um agravamento da asma deverão receber uma dose padrão de agonistas beta<sub>2</sub> para acelerar a recuperação. Os que obtiverem uma despistagem negativa podem também receber uma dose padrão de agonistas beta<sub>2</sub> para acelerar a recuperação. Após a administração de agonistas beta<sub>2</sub>, o FEV<sub>1</sub> geralmente regressa ao valor base em 10-20 minutos. Os pacientes deverão ser vigiados até o seu FEV<sub>1</sub> regressar a cerca de 5% dos níveis base.

#### Crianças e adolescentes (com menos de 18 anos)

O teste Aridol não deverá ser utilizado em pacientes com menos de 6 anos de idade dada a sua incapacidade de fornecer medições espirométricas reproduzíveis (ver secção 5.1).

A informação sobre o uso de Aridol em pacientes com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos é limitada, pelo que não é recomendado o uso de Aridol nesta população.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade ao manitol ou a qualquer um dos componentes da cápsula.

O Aridol não deverá ser administrado a pacientes com limitação respiratória grave (FEV<sub>1</sub> <50% calculado ou <1,0 l) ou em condições que possam ser agravadas por broncoespasmo induzido ou manobras de expiração repetida. Estas incluem: aneurisma aórtico ou cerebral, hipertensão não controlada, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos seis meses precedentes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

O Aridol deverá ser administrado apenas por inalação. O manitol inalado provoca broncoconstrição. O teste de inalação Aridol deverá ser realizado apenas em laboratórios/clínicas apropriados sob a supervisão de um médico experiente e por um médico ou outro profissional da saúde convenientemente formado para realizar testes de despistagem brônquica e para actuar perante broncoespasmos agudos. O médico responsável, adequadamente formado para tratar um broncoespasmo agudo, incluindo a utilização adequada de equipamento de reanimação, deverá estar suficientemente próximo para reagir rapidamente a uma emergência. Deverão estar disponíveis um estetoscópio, um esfigmomanómetro e um oxímetro de pulso.

Os pacientes não deverão ser deixados sozinhos durante o procedimento a partir do início da administração do Aridol.

Deverão estar presentes na área de teste medicamentos para tratar broncoespasmo grave. Estes incluem adrenalina para injeção subcutânea e salbutamol ou outros agonistas beta em inaladores com medidor de doses. Deverá haver oxigénio disponível. Deve estar rapidamente disponível um nebulizador de baixo volume para a administração de broncodilatadores.

Devem ser tidas precauções gerais quando se realizam testes de espirometria e despistagem brônquica, incluindo prudência em pacientes com as seguintes condições: deficiência respiratória (valor base do FEV<sub>1</sub> de menos de 70% dos valores referência ou um valor absoluto de 1,5 l ou menos em adultos), broncoconstrição induzida por espirometria, hemoptise de origem desconhecida, pneumotórax, cirurgia abdominal ou torácica recente, cirurgia intraocular recente, angina instável, incapacidade de realizar espirometria de qualidade aceitável ou infecção do aparelho respiratório superior ou inferior nas 2 semanas precedentes.

Deverá administrar-se uma dose padrão de broncodilatadores e descontinuar a despistagem Aridol se um paciente apresentar asma induzida por espirometria ou se o seu FEV<sub>1</sub> for superior a 10% após a administração continuada de cápsulas de 0 mg.

Exercício: No dia do teste deverá ser completamente evitado o exercício vigoroso, já que este poderá afectar os resultados.

Fumar: Já que fumar pode afectar os resultados do teste recomenda-se que os pacientes se abstenham de fumar durante pelo menos 6 horas antes do teste.

O teste Aridol não deverá ser utilizado em pacientes com menos de 6 anos de idade dada a sua incapacidade de fornecer medições espirométricas reproduzíveis.

A informação sobre o uso de Aridol em pacientes com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos é limitada, e como tal não é recomendado o uso de Aridol nesta população.

Os efeitos de testes com Aridol repetidos num curto espaço de tempo não foram averiguados, portanto deve dar-se especial atenção ao uso repetido de Aridol.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O uso regular de corticosteróides inalados reduz a sensibilidade das vias aéreas ao Aridol e em muitos indivíduos verifica-se a inibição total da resposta das vias aéreas.

A toma dos seguintes medicamentos deverá ser interrompida antes de realizar um teste Aridol, já que podem afectar os resultados:

Os períodos de interrupção da toma dos medicamentos antes de realizar um teste Aridol estão listados abaixo.

<b>Período de Interrupção</b>	<b>Medicamento</b>
6-8 horas	<b>AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES INALADOS</b> ex. cromoglicato de sódio, nedocromil sódico
8 horas	<b>AGONISTAS BETA<sub>2</sub> DE ACÇÃO RÁPIDA</b> ex. salbutamol, terbutaline
12 horas	<b>CORTICOSTERÓIDES INALADOS</b> ex. dipropionato de beclometasona; budesonida; propionato de fluticasona
12 horas	<b>BROMETO IPRATRÓPIO</b>
24 horas	<b>AGONISTAS BETA<sub>2</sub> DE ACÇÃO PROLONGADA</b> ex. salmeterol; formoterol
24 horas	<b>CORTICOSTERÓIDES INALADOS E AGONISTAS BETA<sub>2</sub> DE ACÇÃO PROLONGADA</b> ex. fluticasona e salmeterol; budesonida e formoterol
24 horas	<b>TEOFILINA</b>
72 horas	<b>BROMETO DE TIOTRÓPIO</b>
72 horas	<b>ANTI-HISTAMÍNICOS</b> ex. cetirizina, fexofenadina e loratadina
4 dias	<b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DO LEUCOTRIENO</b> ex. montelukaste sódico

**Alimentos:** A ingestão de quantidades significativas de café, chá, refrigerantes, chocolate ou outros alimentos que contenham cafeína pode diminuir a reactividade brônquica e deve ser totalmente evitada no dia do teste.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados sobre o tratamento com D-manitol em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Desconhecem-se os efeitos duma possível hiperreactividade na mãe e/ou no feto. Não deve administrar-se Aridol a mulheres grávidas.

Uma vez que a exposição sistémica total por inalação de D-manitol é considerada muito baixa, não são esperados efeitos em bebés durante o aleitamento. O Aridol pode ser utilizado durante o aleitamento.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, contudo não há efeitos conhecidos.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Um resultado positivo com Aridol pode produzir sintomas de broncoespasmo, tais como constrição no peito, tosse ou sibilos.

A população testada no estudo piloto de Aridol foi constituída por 627 indivíduos. Os efeitos adversos foram vigiados desde o início da despistagem até uma semana após o dia da despistagem. Dada a curta semivida do manitol, espera-se uma diminuição da ligação causal neste período de tempo. Não foram registadas quaisquer ocorrências adversas durante o estudo. A maior parte das ocorrências adversas foram consideradas leves e transitórias.

A maior parte dos pacientes tiveram tosse durante a despistagem, no entanto, foi apenas ocasional na maioria destes pacientes (83%). Nos restantes, esta foi suficientemente frequente para provocar algum atraso na continuação da despistagem (16%) ou a sua interrupção (1%). A dor faringolaríngea foi também frequentemente verificada como efeito adverso; a sua ocorrência poderá ser reduzida se se passar a boca por água depois do teste.

Os efeitos adversos mais frequentes (verificados em pelo menos 1% dos pacientes a quem foi administrado manitol) registados no estudo piloto são apresentados abaixo por classe de órgãos e frequência absoluta:

*Doenças do sistema nervoso:*

*Muito frequentes* ( $\geq 1/10$ ): Dor de cabeça

*Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Tonturas

*Afecções oculares:*

*Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Prurido ocular

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:*

*Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Dor faringolaríngea, Tosse\*, Rinorreia, Irritação da garganta, Agravamento da asma, Dispneia

*Doenças gastrointestinais:*

*Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Náuseas, Dor abdominal alta, Diarreia, Vómitos

*Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:*

*Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Dores nas costas

*Infecções e infestações:*

*Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Nasofaringite, Infecção do aparelho respiratório superior

*Perturbações gerais e alterações no local de administração:*

*Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): Fadiga, Constrição no peito

\* A tosse foi definida como efeito indesejável durante o teste de despistagem apenas quando conduziu à interrupção da despistagem.

## 4.9 Sobredosagem

Indivíduos susceptíveis podem sofrer uma reacção de hiperreactividade causada pela sobredosagem. A reacção pode ser tratada com um broncodilatador. Há alguma experiência com o Aridol em estudos clínicos onde os pacientes tiveram uma diminuição de 15% no FEV<sub>1</sub> e inalaram uma dose suplementar (estes estudos utilizaram 20-25% como diminuição do FEV<sub>1</sub> pretendida). A diminuição máxima registada foi de 50,2%. Se ocorrer broncoconstricção excessiva, deve ser administrado um agonista beta<sub>2</sub> e oxigénio se necessário.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outro Agente Diagnóstico, Código ATC: V04CX

O Aridol é um teste de despistagem brônquica indirecta utilizado para medir a hiperreactividade brônquica.

Os dados publicados indicam que o manitol inalado aumenta a osmolaridade nas vias aéreas, o que resulta na libertação de diferentes mediadores broncoconstritores pelas células inflamatórias dentro das vias aéreas. Os mediadores agem através de receptores específicos para provocar a contracção do músculo liso brônquico e o estreitamento das vias aéreas.

Ensaio clínico:

A capacidade do teste Aridol de identificar hiperreactividade brônquica foi investigada num estudo clínico que envolveu 646 indivíduos (com idades compreendidas entre os 6 e os 83 anos), dos quais 466 indivíduos adultos (com 18 anos ou mais) completaram o ensaio. Os indivíduos foram sujeitos a dois testes de despistagem: um com manitol e outro com solução salina hipertónica em duas consultas separadas.

Após a conclusão do estudo, um pneumologista avaliou os dados e classificou os indivíduos como clinicamente asmáticos ou não asmáticos com base no seu histórico médico, histórico de sintomas respiratórios, medicações e os resultados da despistagem com solução salina hipertónica. Em adultos, comparado com este diagnóstico clínico, a despistagem de manitol obteve uma sensibilidade de 55% e uma especificidade de 98%. O valor preditivo positivo foi de 99% e o valor preditivo negativo foi de 34%.

O teste de despistagem de manitol foi positivo (diminuição de 15% do FEV<sub>1</sub>) em 211 indivíduos adultos com uma dose média de 120,2 mg. O indicativo máximo de diminuição do FEV<sub>1</sub> ( $\pm$ SD) foi comparável para os dois testes de despistagem: 21,0% ( $\pm$  5,7) para o manitol e 21,3% ( $\pm$  5,9) para a solução salina hipertónica.

Para s 169 indivíduos adultos classificados como asmáticos pelo pneumologista, mas negativos para o manitol, 84% estavam a consumir corticoesteróides inalados apenas ou juntamente com

um agonista beta<sub>2</sub> de longa acção. A diminuição média do FEV<sub>1</sub> em % para este grupo foi de 6,3% (±3,7). É importante considerar uma terapêutica glucocorticosteróide em curso na interpretação dos resultados indirectos do teste de despistagem. Comparando 195 adultos não utilizando corticosteróides inalados com o diagnóstico clínico, a despistagem de manitol obteve uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 98%. O valor preditivo positivo foi de 97% e o valor preditivo negativo foi de 68%.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não há dados farmacocinéticos disponíveis para o manitol em pó seco após a administração inalada, embora os dados limitados sobre o manitol em solução em animais indiquem uma semivida de absorção de aproximadamente 12-60 minutos. Após a absorção, o perfil farmacocinético do manitol inalado deverá ser semelhante ao do manitol administrado por via intravenosa.

Quando administrado por via intravenosa, o manitol é eliminado quase inalterado pela filtração glomerular e 80% da dose é excretada na urina num período de 3 horas. A semivida da eliminação em adultos é aproximadamente 1-2 horas. Na ocorrência de insuficiência renal, a semivida é alargada, contudo não se espera que tal venha a ter importância clínica.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose oral repetida a curto e longo prazo, de genotoxicidade e de tolerância local.

Não foram realizados estudos de reprodução animal com manitol inalado. Contudo, os estudos realizados com manitol administrado por via oral não indicaram quaisquer efeitos teratogénicos em ratos ou ratazanas, com doses até 1,6 g/kg ou em hamsters com doses de 1,2 g/kg.

Para além disso, a segurança do método de inalação foi demonstrada por um estudo de toxicidade de dose única e de duas semanas de doses repetidas que não revelou resultados toxicológicos significativos.

# **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1. Lista dos excipientes**

Não há excipientes no pó.

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

## **6.3 Prazo de validade**

1 ano

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As cápsulas são embaladas em “blisters” de Alu/Alu.

1 kit de diagnóstico contém:

- 1 cápsula vazia

- 1 cápsula com 5 mg de manitol
- 1 cápsula com 10 mg de manitol
- 1 cápsula com 20 mg de manitol
- 15 cápsulas com 40 mg de manitol
- 1 inalador fabricado em plástico de estireno

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pharmaxis Pharmaceuticals Limited  
Basepoint Business & Innovation Centre  
110 Butterfield, Great Marlings  
Luton, Bedfordshire LU2 8DL  
Reino Unido

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

5070115

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

13 Dezembro 2007

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**