

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 FEV₁ 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 (FEV₁).

Antes da despistagem, deve ser realizada a espirometria e deve ser estabelecida a reprodutibilidade do valor base do FEV₁.

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).
3. O paciente deverá expirar completamente, antes de inalar através do dispositivo numa inspiração controlada, rápida e profunda.
4. 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.
5. Ao fim de 60 segundos, meça o FEV₁ pelo menos em duplicado para obter duas medições reproduzíveis. A leitura mais elevada passará a ser o valor base do FEV₁. O FEV₁ pretendido é calculado multiplicando o valor base do FEV₁ por 0,85.
6. Inserir a cápsula de 5 mg no dispositivo de inalação e proceder como indicado anteriormente.
7. 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.

ESCALA DE DOSES PARA A DESPISTAGEM ARIDOL			
Dose	Dose mg	Dose Acumulada mg	Cápsulas por 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

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

- diminuição de 15% no FEV₁ em relação ao valor base (dose de 0 mg)
- ou
- diminuição em progressão de 10% no FEV₁ entre doses

Exemplos de testes positivos:

1. diminuição do FEV₁ após a dose etapa 2: 3%
diminuição do FEV₁ após a dose etapa 3: 8%
diminuição do FEV₁ após a dose etapa 4: 16%
- se a diminuição total for 16% ($\geq 15\%$), o teste é positivo.
2. diminuição do FEV₁ pós a dose etapa 2: 3%
diminuição do FEV₁ 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:

1. Deverá haver um intervalo muito reduzido entre a medição do FEV₁ e a dose seguinte para que o efeito osmótico na via aérea seja cumulativo.
2. Após cada dose, deverão ser obtidas pelo menos 2 medições de FEV₁ 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).

3. 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 beta₂ para acelerar a recuperação. Os que obtiverem uma despistagem negativa podem também receber uma dose padrão de agonistas beta₂ para acelerar a recuperação. Após a administração de agonistas beta₂, o FEV₁ geralmente regressa ao valor base em 10-20 minutos. Os pacientes deverão ser vigiados até o seu FEV₁ 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 (FEV₁ <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 FEV₁ 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 FEV₁ 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.

Período de Interrupção	Medicamento
6-8 horas	AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES INALADOS ex. cromoglicato de sódio, nedocromil sódico
8 horas	AGONISTAS BETA₂ DE ACÇÃO RÁPIDA ex. salbutamol, terbutaline
12 horas	CORTICOSTERÓIDES INALADOS ex. dipropionato de beclometasona; budesonida; propionato de fluticasona
12 horas	BROMETO IPRATRÓPIO
24 horas	AGONISTAS BETA₂ DE ACÇÃO PROLONGADA ex. salmeterol; formoterol
24 horas	CORTICOSTERÓIDES INALADOS E AGONISTAS BETA₂ DE ACÇÃO PROLONGADA ex. fluticasona e salmeterol; budesonida e formoterol
24 horas	TEOFILINA
72 horas	BROMETO DE TIOTRÓPIO
72 horas	ANTI-HISTAMÍNICOS ex. cetirizina, fexofenadina e loratadina
4 dias	ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DO LEUCOTRIENO 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, Vômitos

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 FEV₁ e inalaram uma dose suplementar (estes estudos utilizaram 20-25% como diminuição do FEV₁ pretendida). A diminuição máxima registada foi de 50,2%. Se ocorrer broncoconstricção excessiva, deve ser administrado um agonista beta₂ 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 FEV₁) em 211 indivíduos adultos com uma dose média de 120,2 mg. O indicativo máximo de diminuição do

FEV₁ (\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 beta₂ de longa acção. A diminuição média do FEV₁ em % para este grupo foi de 6,3% (\pm 3,7). É importante considerar uma terapêutica glucocorticosteroide em curso na interpretação dos resultados indirectos do teste de despistagem. Comparando 195 adultos não utilizando corticoesteróides 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 semi-vida 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

3 anos

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
The Priory
Stomp Road
Burnham, Bucks SL1 7LW
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

05/2010