

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsudil 0,005 mg/ml xarope

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quantidade por ml de xarope

Substância activa: 0,005 mg de Cloridrato de Procaterol

Excipientes por ml de xarope:

Sacarose – 350 mg;

Etanol – 0,03 ml;

Para-hidroxibenzoato de etilo – 0,05 mg;

Para-hidroxibenzoato de butilo – 0,025 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Xarope.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Onsudil está indicado no tratamento da dispneia e outros sintomas, originados pela obstrução reversível das vias respiratórias nas seguintes situações: asma e agudização de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (Bronquite, Enfisema)

Na asma persistente deve considerar-se o uso regular de corticosteróides inalados.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A administração do xarope é feita por via oral do seguinte modo:

##### Adultos

A dose usual é de 10 ml de xarope (50 microgramas de cloridrato de procaterol hemi-hidratado) uma vez por dia (ao deitar), ou duas vezes por dia (de manhã e ao deitar).

##### Crianças com seis anos ou mais

5 ml (25 microgramas de cloridrato de procaterol hemi-hidratado) uma vez por dia (ao deitar) ou duas vezes por dia (de manhã e ao deitar).

Crianças com idade inferior a 6 anos

A dose em crianças de idade inferior a 6 anos é de 0,25 ml de xarope (1,25 microgramas de cloridrato de procaterol hemi-hidratado) por Kg de peso 1 vez por dia (ao deitar), 2 vezes por dia (de manhã e ao deitar) ou 3 vezes por dia (de manhã, à tarde e ao deitar).

A dosagem deverá ser ajustada de acordo com a idade do doente, gravidade dos sintomas e peso corporal.

Um ajuste da dose ou outras medidas apropriadas devem ser considerados nos doentes idosos, dado que estes doentes poderão ser fisiologicamente mais sensíveis ao fármaco.

As doses usuais recomendadas para crianças de idades inferiores a 6 anos são:

Tabela de conversão:

Peso	Dose	Peso	Dose	Peso	Dose
4 kg	1,0 ml	10 kg	2,5 ml	16 kg	4,0 ml
6 kg	1,5 ml	12 kg	3,0 ml	18 kg	4,5 ml
8 kg	2,0 ml	14 kg	3,5 ml	20 kg	5,0 ml

#### 4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de Onsudil deve ser feita com especial precaução nos seguintes casos:

- Doentes com hipertiroidismo, dado que a condição do doente se pode agravar
- Doentes com hipertensão arterial, uma vez que a tensão arterial poderá aumentar
- Doentes com patologia cardíaca tais como palpitações, arritmias, exacerbação de doença cardíaca, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva, enfarte do miocárdio em fase aguda, estenose aórtica
- Doentes com diabetes mellitus, dado que a condição do doente se pode agravar
- Mulheres que estão (ou possam eventualmente estar) grávidas

Efeitos cardiovasculares podem ser observados com o uso de fármacos simpaticomiméticos, tais como Onsudil.

Existe alguma evidência, através dos dados pós-comercialização e da literatura, de ocorrência de isquemia do miocárdio associada ao Onsudil. Doentes que sofram de doença cardíaca grave (i.e. cardiopatia isquémica, arritmia ou insuficiência cardíaca grave) e que estejam em tratamento com Onsudil, devem ser advertidos a procurar assistência médica, em caso de dor torácica ou outros sintomas de agravamento da doença coronária. Deve ser dada uma especial atenção para o aparecimento de sintomas como a dispneia ou dor torácica, uma vez que as mesmas podem ter origem tanto respiratória como cardíaca.

Os broncodilatadores não devem ser o único tratamento nem o tratamento principal em doentes com asma moderada a grave ou asma clinicamente instável. Os casos graves de asma devem ser avaliados clinicamente de uma forma regular, particularmente através da determinação da função pulmonar.

Onsudil xarope deve ser utilizado apenas como terapêutica adicional em doentes cujos sintomas não estejam adequadamente controlados com medicação de controlo da asma, tais como os corticosteróides inalados.

O doente deverá ser informado a não trocar os corticosteróides inalados por Onsudil xarope, uma vez que no tratamento da asma, este não é um substituto dos corticosteróides inalados.

A terapêutica sistémica com  $\beta$ 2-agonistas resulta ocasionalmente em hipocaliémia potencialmente grave. Aconselha-se especial precaução nos casos graves de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou asma aguda uma vez que este efeito pode ser potenciado pelo tratamento concomitante com derivados de xantina, esteroides, diuréticos e por hipóxia. Recomenda-se uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos de potássio nestas situações.

Se se verificar um estado de hipocaliémia, deve ser feita uma substituição de potássio por via oral. Em doentes com hipocaliémia grave poderá ser necessário recorrer à substituição por via endovenosa.

Se o efeito terapêutico desejado não for alcançado com a dose recomendada, a administração do fármaco deverá ser interrompida.

Em caso de agravamento da situação clínica (aumento de dispneia) o doente não deverá aumentar as doses prescritas, mas sim contactar o médico ou o serviço de urgência, tendo em vista uma reavaliação e a adição eventual de terapêutica coadjuvante.

A administração contínua de quantidades excessivas de fármaco pode causar arritmias e paragem cardíaca. Deve adoptar-se precaução para não exceder a dose recomendada.

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém etanol. Este medicamento contém pequenas quantidades de etanol (álcool) inferiores a 100 mg/ml xarope.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas interacção

Onsudil deve ser administrado com precaução quando co-administrado com os seguintes fármacos:

Tabela 1)

Fármaco	Sinais, sintomas e tratamento	Factores de risco e mecanismo
Catecolaminas (ex.: adrenalina, epinefrina, isoprenalina, isoproterenol)	O uso concomitante de Onsudil com catecolaminas pode causar arritmias potencialmente fatais ou mesmo paragem cardíaca	A adrenalina, isoprenalina ou outras catecolaminas potenciam a acção estimulante dos adrenoreceptores deste fármaco, resultando possivelmente na indução de arritmias
Derivados da xantina (ex.: teofilina, hidrato de aminofilina e diprofilina)	O uso concomitante de Onsudil com derivados da xantina pode agravar a hipocaliémia e as reacções adversas cardiovasculares (ex.: taquicardia, arritmias) devido à estimulação adrenérgica. Se se observar algum destes sintomas, a dose deve ser reduzida ou o tratamento interrompido de imediato.	Os derivados da xantina potenciam a acção estimulante dos adrenoreceptores deste fármaco, podendo resultar numa diminuição dos níveis séricos de potássio (e originar hipocaliémias graves e potencialmente fatais), e, causar reacções adversas vasculares ou cardíacas. O mecanismo responsável pela indução da hipocaliémia não é conhecido.
Corticosteróides (ex.: betametasona, prednisolona e succinato sódico de hidrocortisona) e diuréticos (ex.: furosemida)	O uso concomitante de Onsudil com corticosteróides ou diuréticos pode causar uma diminuição nos níveis séricos de potássio, resultando em arritmias. Se algum destes sintomas se observar, a dose deve ser reduzida ou o tratamento interrompido de imediato.	Os corticosteróides e diuréticos aumentam a eliminação de potássio a partir dos túbulos renais, podendo resultar numa diminuição excessiva nos níveis séricos de potássio

Onsudil pode inibir as reacções cutâneas em testes alérgicos. Assim, no caso de realização de testes de sensibilidade cutânea o fármaco deve ser suspenso 12 horas antes dos testes.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez e aleitamento

Embora os estudos em animais não tenham revelado potencial teratogénico, a segurança de Onsudil durante a gravidez e em lactentes não foi estabelecida. Por isso o fármaco só não deve ser administrado a grávidas, possíveis grávidas ou lactentes, se os efeitos terapêuticos esperados ultrapassarem quaisquer riscos possíveis.

O aleitamento deverá ser interrompido antes do início do tratamento com Onsudil. Estudos em ratos mostraram que o procaterol é excretado no leite materno.

##### Fertilidade

Os estudos de reprodução em ratos não demonstraram efeitos significativos na fertilidade, após administração de Colchine.

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

Não se conhecem.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

### **Dados de ensaios clínicos**

As tabelas 2.1, 2.2. e 2.2. seguintes apresentam as reacções adversas relatadas por doentes em ensaios clínicos pré-autorização e investigações de segurança pós-comercialização de Procaterol Comprimidos 50 microgramas/ Comprimidos 25 microgramas/ Xarope 5 microgramas/ml/Grânulos 0,01 %/ Aerossol 10 microgramas/ Aerossol pediátrico 5 microgramas/ Solução para inalação 0,01 %, com uma incidência de  $\geq 0,05$  %.

Dos 29412 estudados, 745 (2,53 %) mostraram um total de 956 reacções adversas. A maioria das reacções adversas foi rara. As reacções adversas mais comuns foram palpitações (310 casos (1,05 %)) e tremor (410 casos (1,39 %)).

As reacções adversas estão agrupadas por Classes de Sistemas de Órgãos segundo a classificação MedDRA, e ordenadas por frequência: muito frequentes ( $>1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ), raros ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ), muito raros ( $<1/10000$ ) desconhecido (não pode ser estimado pelos dados disponíveis).

Tabela 2.1) Comprimidos 50 microgramas (N=11453)

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Reacção adversa</b>	<b>Frequência</b>
Cardiopatias	Palpitações agravadas	Frequente
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Raro
	Náuseas	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Pouco frequente
	Dor de cabeça	Pouco frequente
	Tremor	Pouco frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Raro
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash/erupção	Pouco frequente
Vasculopatias	Afrontamentos	Pouco frequente

Tabela 2.2) Xarope 5 microgramas/ml/ Comprimidos 25 microgramas/ Grânulos 0,01 % (N=11304)

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Reacção adversa</b>	<b>Frequência</b>
Cardiopatias	Palpitações agravadas	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal	Raro
	Náuseas	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Pouco frequente
	Tremor	Pouco frequente
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Rash/erupção	Raro

Tabela 2.3) Aerossol 10 microgramas/ Aerossol pediátrico 5 microgramas/ Solução para inalação 0,01 % (N=6655)

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Reacção adversa</b>	<b>Frequência</b>
Cardiopatias	Palpitações agravadas	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Tensão arterial aumentada	Raro
	Electrocardiograma alterado	Raro
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Raro
	Dor de cabeça	Pouco frequente
	Tremor	Pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Sensação anormal na traqueia e laringe	Raro

Nota: As reacções adversas com Procaterol Aerossol/Aerossol pediátrico/Solução para inalação foram relatadas com a utilização da formulação aerossol contendo clorofluorocarbono (CFC) como excipiente e solução para inalação.

### **Dados pós-comercialização**

Não se conhece a incidência exacta de reacções adversas na experiência pós-comercialização. Todas são consideradas muito raras dado que a exposição ao fármaco, no período pós-marketing, em todo o mundo, é muito alta.

Reacções adversas clinicamente significativas

- Reacções anafilactóides e choque
- Diminuições significativas nos níveis séricos de potássio. Se, em doentes com asma severa, os derivados da xantina, corticosteróides, ou diuréticos forem administrados concomitantemente com Onsudil, é necessária extrema precaução para minimizar a possibilidade de agravar a diminuição dos níveis séricos de potássio induzida pelos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos. Os níveis séricos de potássio devem ser rigorosamente monitorizados em doentes com hipóxia, tendo em vista a possibilidade de agravamento das arritmias cardíacas secundárias a uma diminuição nos níveis séricos de potássio.

Outras reacções adversas

Na tabela seguinte encontram-se as reacções adversas mais frequentes relatadas espontaneamente durante o tratamento com cloridrato de procaterol hemi-hidratado:

<b>Classes de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Reacção adversa</b>
Cardiopatias	Palpitações Taquicárdia
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vómitos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fraqueza
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliémia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Rigidez articular Espasmos musculares
Doenças do sistema nervoso	Entorpecimento Tremor
Perturbações do foro psiquiátrico	Nervosismo
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Asma
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*	<i>Rash</i>
Vasculopatias	Rubor facial

\* se os sintomas de hipersensibilidade ocorrerem o fármaco deve ser descontinuado

Nota: As reacções adversas com Procaterol Aerossol/Aerossol pediátrico/Solução para inalação foram relatadas com a utilização da formulação aerossol contendo clorofluorocarbono (CFC) como excipiente e solução para inalação.

#### 4.9 Sobredosagem

Os efeitos da sobredosagem são devidos a uma estimulação  $\beta$ -adrenérgica excessiva. A sobredosagem com Onsudil tem sido associada a taquicardia, disritmia taquicárdica, hipotensão, nervosismo, tremor, hipocaliémia e hiperglicémia. O uso de doses excessivas de Onsudil pode provocar arritmias ventriculares e/ou efeitos adversos potencialmente graves e fatais.

No caso de se observar qualquer sinal relacionado com a sobredosagem, o tratamento com Onsudil deve ser interrompido e, se necessário, proceder a lavagem gástrica, para eliminação total do fármaco não absorvido.

Se necessário proceder a tratamento de emergência e terapêutica de manutenção.

Há que interromper a medicação, procurando a sua eliminação por lavagem gástrica. Os antídotos de eleição são os fármacos  $\beta$ -bloqueantes cardioselectivos, administrados por via I.V., se bem que se devam utilizar com precaução em doentes com antecedentes de broncoespasmo.

Em caso de desenvolvimento de disritmia taquicárdica grave, os  $\beta$ -bloqueantes tais como o propanolol, podem ser eficazes, no entanto a administração destes fármacos em doentes com asma deve ser efectuada com precaução, dado que pode agravar a falta de ar.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 5.1.1 Aparelho respiratório. Antiasmáticos e broncodilatadores. Agonistas adrenérgicos beta, código ATC: R03CC08

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado é um broncodilatador com selectividade para os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos do aparelho respiratório.

Onsudil caracteriza-se por possuir uma intensa acção broncodilatadora em pequenas doses, rápido início de acção e duração prolongada da mesma, alta selectividade para os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos da musculatura lisa dos brônquios; marcada acção antialérgica, e efeitos hemodinâmicos insignificantes.

A acção broncodilatadora do procaterol é comparável, ou mais potente que a do isoproterenol e mais potente que a do salbutamol e orciprenalina, como foi avaliado pela acção inibidora sobre a resistência pulmonar aumentada em cães, gatos e cobaias.

Duração da acção broncodilatadora

Procaterol tem uma duração de acção superior à do isoproterenol, trimetoquinol, orciprenalina e salbutamol em cães, gatos e cobaias.



#### Selectividade para os receptores $\beta_2$ -adrenérgicos

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado apresenta uma maior selectividade de acção, nos receptores  $\beta$ -adrenérgicos do sistema respiratório do que nos do sistema cardiovascular, comparado com o isoproterenol, o trimetoquinol, a orciprenalina e o salbutamol em estudos feitos em cães, gatos e cobaias.

#### Acção antialérgica

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado apresenta uma acção antialérgica demonstrada pela inibição da libertação de histamina induzida por antigénio a partir de tecidos pulmonares sensibilizados e da reacção PCA em animais, e pela inibição de respostas asmáticas imediatas e tardias induzidas por alergenios, reacções cutâneas induzidas por alergenios e libertação de histamina a partir de leucócitos induzida por alergenios, em doentes com asma brônquica.

Foi demonstrado que o fármaco acelera o movimento ciliar das vias aéreas de pombos.

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado demonstrou inibir a hipersensibilidade das vias aéreas acelerada pela inoculação do vírus da gripe C em cães, a obstrução do fluxo de ar e esvaziamento microvascular induzidos pela histamina nas vias aéreas de cobaias, o edema pulmonar induzido pela inalação de histamina em cobaias e a tosse induzida pela substância P em indivíduos normais ou com constipação.

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado demonstrou suprimir os ataques asmáticos induzidos pelo exercício físico em crianças com asma brônquica.

#### Efeitos nas secreções respiratórias

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado acelera os movimentos ciliares nas vias respiratórias de pombos.

#### Efeitos inibitórios em crises asmáticas induzidas pelo exercício

Os resultados do teste do moinho mostram que o cloridrato de procaterol hemi-hidratado suprime as crises de asma consequentes ao exercício físico, em crianças com asma brônquica.

Estudos de farmacologia geral no sistema cardiovascular demonstraram que O cloridrato de procaterol hemi-hidratado não produziu efeitos significativos no aumento do ritmo cardíaco, no abaixamento da pressão sanguínea ou na indução de obstrução da carótida.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Concentrações sanguíneas

As concentrações plasmáticas do cloridrato de procaterol hemi-hidratado foram determinadas através da administração de trítio ( $^3\text{H}$ ), marcado uma vez na dosagem de 100 microgramas oralmente em 8 indivíduos normais saudáveis. A concentração do fármaco baixa dum modo bifásico, sendo a semi-vida de eliminação na fase inicial de 3 horas e de 8,4 horas na segunda fase.

### Excreção urinária

Num estudo de biodisponibilidade, o cloridrato de procaterol foi administrado a 12 indivíduos normais saudáveis uma vez ao dia na dosagem de 100 microgramas, usando o xarope e usando comprimidos de 50 microgramas. A cinética da excreção urinária das duas formulações foi obtida como se resume no seguinte quadro.

A semi-vida plasmática foi comparável entre as duas formulações:

### Excreção urinária do cloridrato de procaterol hemi-hidratado

(Média  $\pm$  Erro Padrão)

		Taxa de excreção máxima % da dose/h	Tempo para atingir o pico de excreção h	Taxa de excreção total % da dose	Semi-vida de eliminação h
Comprimidos microgramas	50	1,75 $\pm$ 0,58	1,67 $\pm$ 0,98	10,3 $\pm$ 3,9	2,92
Xarope		2,00 $\pm$ 0,74	1,50 $\pm$ 0,90	10,4 $\pm$ 3,2	3,02

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos pré-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base em estudos de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade efectuados com o cloridrato de procaterol.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Sacarose,  
Etanol,  
Ácido cítrico anidro,  
Citrato de sódio di-hidratado,  
Para-hidroxibenzoato de etilo,  
Para-hidroxibenzoato de butilo,  
Benzoato de sódio,  
Essência de laranja e  
Água purificada.

## 6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Onsudil, xarope está contido em frascos de vidro âmbar com tampa inviolável, e estes por sua vez incluídos em caixas de cartão. Cada frasco contém 200 ml de xarope.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati SA  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo  
Portugal

## 8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 9572016 - 200 ml de xarope, 0.005 mg/ml, frasco de vidro âmbar

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

Data da primeira autorização: 26 Agosto 1983

Data da última renovação: 26 Julho 2001

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Setembro 2011