



## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Onsudil, 0,1 mg/ml, solução para inalação por nebulização

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quantidade por ml:

Substância activa: 0,1 mg de Cloridrato de Procaterol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para inalação por nebulização.

### 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 da solução faz-se por inalação de uma solução diluída da solução para inalação de Onsudil de um modo intermitente através de nebulizador. A dose usual é:

Adultos

0,3 a 0,5 ml da solução para inalação (30-50 microgramas (10-30 microgramas de cloridrato de procaterol hemi-hidratado) diluídos em 1 ou 2 ml de soro fisiológico.

Crianças

0,1 a 0,3 ml da solução para inalação (10-30 microgramas de cloridrato de procaterol hemi-hidratado) diluídos em 1 ou 2 ml de soro fisiológico.

O médico poderá fazer os ajustes de doses que achar convenientes.

O número de nebulizações e outras eventuais diluições será estabelecido pelo médico de acordo com o seu critério clínico.

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.

#### 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 solução para inalação por nebulização é apenas recomendado quando os doentes a utilizar este medicamento ou, os seus familiares, são devidamente informados sobre o método de utilização, para prevenir o potencial risco relacionado com a sobredosagem do fármaco. Quando o medicamento é administrado a crianças, estas devem ser devidamente informadas sobre o método de utilização e monitorizadas relativamente a efeitos adversos. Se o efeito terapêutico desejado não for alcançado com a dose recomendada, o fármaco deverá ser interrompido e substituído por outro medicamento, para prevenir a sobredosagem, dado que poderá haver um agravamento da inflamação das vias aéreas. Deve adoptar-se precaução especial para não exceder a dose recomendada, durante os episódios de asma. Os doentes e seus familiares devem ser informados a consultar o médico para tratamento de emergência e reavaliação da terapêutica, quando a dose recomendada não for efectiva no alívio dos episódios severos de asma.

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.

A administração contínua de quantidades excessivas de fármaco pode causar arritmias e paragem cardíaca.

Em caso de agravamento da situação clínica (aumento de dispneia) o doente não deve 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.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de 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

A segurança de Onsudil durante a gravidez e em lactentes não foi estabelecida. Por isso o fármaco só 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 comprimidos. Estudos em ratos mostraram que o procatérol 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 Procatérol 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:

Classes de Sistemas de Órgãos	Reacção adversa
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.

A administração de doses superiores à dose recomenda de Onsudil solução para inalação por nebulização pode causar arritmias ventriculares (taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e outros sintomas), paragem cardíaca, e outras reacções adversas graves.

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

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 intensa broncodilatação proporcionada pelo procaterol administrado por via inalatória já é significativa após 5 minutos, atinge o seu máximo aos 90 minutos e mantém-se durante 6 a 8 horas.

Testes “in vitro” demonstram que o procaterol é um inibidor potente da libertação de mediadores químicos da alergia e inflamação, tais como a histamina e os leucotrienos, nos mastócitos pulmonares.

No ser humano inibe a resposta da fase imediata e tardia a alergenos inalados.

#### Acção broncodilatadora

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.

O início da acção broncodilatadora é observado 1 a 5 minutos após a inalação em cobaias conscientes e cães anestesiados, indicando um início de acção muito mais rápido que o dos comprimidos.

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado inalado dilata não somente as vias aéreas centrais mas também as vias aéreas de pequeno calibre em crianças asmáticas.

#### Duração da acção broncodilatadora

O cloridrato de procaterol hemi-hidratado tem uma duração de acção superior à do isoproterenol, trimetoquinol, orciprenalina e salbutamol em cães, gatos e cobaias.

O cloridrato de procaterol administrado na dosagem de 10 microgramas por inalação inibe o aumento da resistência das vias respiratórias devido à histamina, de igual modo que o salbutamol na dosagem de 200 microgramas por inalação 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 dos testes do moinho ou dos testes de provocação com a metacolina, mostram que o cloridrato de procaterol hemi-hidratado suprime as crises de asma subsequentes ao exercício físico em doentes com asma brônquica.

#### Estudos de farmacologia geral no sistema cardiovascular

Estes estudos 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

O cloridrato de procaterol em solução administrado por via inalatória é rapidamente absorvido o que origina um rápido início de acção.

Após administração de uma dose única de 40 microgramas de cloridrato de procaterol, por via inalatória, a 6 indivíduos saudáveis, do sexo masculino, atingiu-se o pico de concentração plasmática de 128 pictogramas/ml, 15 minutos após a administração, seguido de uma diminuição gradual.

Quando o cloridrato de procaterol foi administrado por inalação na dose única de 40 microgramas por pessoa, 14, 36 % da dose foi excretada na urina sob a forma de procaterol, nas 24 horas após a administração.



### 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

Ácido cítrico anidro,  
Hidróxido de sódio,  
Cloreto de benzalcónio e  
Água purificada.

### 6.2 Incompatibilidades

Não se conhecem.

### 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

A solução para inalação está contida em frascos de vidro âmbar contendo cada frasco 15 ml da referida solução. Cada frasco está por sua vez contido em embalagem de cartão.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Diluir a solução em soro fisiológico de acordo com o estabelecido, antes de iniciar a inalação.

Uma vez expirado o prazo de validade ou tendo constatado qualquer alteração na solução, eliminar a solução, para que não possa vir a ser utilizada de novo.



#### 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 9756916 - 15 ml de solução para inalação por nebulização, 0.1 mg/ml ,  
frasco de vidro âmbar

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

Data da primeira autorização: 01 Outubro 1990  
Data da última renovação: 01 Outubro 2005

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Setembro 2011