

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ultraproct, creme rectal 1 mg/g + 20 mg/g
Ultraproct, supositório 1 mg + 40 mg

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de creme contém 1 mg de 21-pivalato de fluocortolona e 20 mg de cloridrato de lidocaína (anidro).

1 supositório contém 1 mg de 21-pivalato de fluocortolona e 40 mg de cloridrato de lidocaína.

Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Creme rectal.
Creme branco, opaco.

Supositórios.
Supositórios branco amarelados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Para o alívio sintomático da dor, edema ou prurido associado a doença hemorroidária.

4.2 Posologia e modo de administração

É aconselhável a administração de Ultraproct após a defecação. A região anal deve ser completamente limpa antes da sua aplicação.

A duração do tratamento não deve exceder as 2 semanas.

- Creme rectal

O creme rectal deve ser aplicado 2 vezes por dia, uma de manhã e uma à noite. Nos dias iniciais, poderá ser aplicado 3 vezes por dia. Com a melhoria dos sintomas, uma aplicação por dia é, geralmente, suficiente.

Uma pequena porção de creme – do tamanho de uma ervilha – deve ser aplicada com o dedo na região e orifício anais, ultrapassando-se a resistência do esfíncter com a ponta do dedo.

Se o creme tiver que ser aplicado dentro do recto, deve utilizar-se o aplicador, que se enrosca à bisnaga, e introduzi-lo no ânus, após o que se pressiona levemente a bisnaga de modo a introduzir uma pequena porção de creme no recto.

No entanto, em lesões muito inflamadas e conseqüentemente dolorosas, é aconselhável a aplicação interna do creme com o dedo, nas primeiras vezes. Os prolapsos nodulares devem ser cobertos com uma espessa camada de creme e com muito cuidado introduzidos com o dedo para dentro do recto.

- Supositórios

Geralmente, deve ser utilizado 2 vezes por dia, de manhã e à noite, introduzindo o supositório profundamente no recto, mas 3 vezes durante os primeiros 3 dias, se as queixas forem intensas. Com melhoria contínua é suficiente, em muitos casos, um supositório por dia ou, então, em cada 2 dias.

4.3 Contra-indicações

Ultraproct é contra-indicado nos casos de infecções tópicas na área afectada e na presença de sintomas das seguintes perturbações na mesma área:

- Hipersensibilidade conhecida às substâncias activas ou a algum dos excipientes de Ultraproct.
- Processos específicos de pele (sífilis, tuberculose).
- Varicela.
- Reacções à vacinação.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Nas infecções bacterianas, virais, fúngicas ou parasitárias, torna-se necessária terapêutica adicional específica anti-infecciosa.

A utilização de Ultraproct não dispensa o tratamento causal da doença hemorroidária. No caso do tratamento não ser rapidamente eficaz, este deve ser interrompido e o doente submetido a exame proctológico.

Deve evitar-se o contacto de Ultraproct com os olhos. Recomenda-se a lavagem cuidadosa das mãos após cada aplicação.

Não é recomendado o tratamento em crianças e adolescentes na medida em que não foram realizados estudos clínicos em crianças e adolescentes.

Ultraproct creme rectal contém álcool cetosteárico. Pode causar reacções cutâneas locais (ex: dermatite de contacto).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Prevê-se que o tratamento em associação com inibidores da CYP3A, incluindo medicamentos que contêm cobicistato, aumente o risco de efeitos secundários sistémicos. A associação deve ser evitada a menos que o benefício supere o risco aumentado de efeitos secundários sistémicos dos corticosteroides, devendo, neste caso, os doentes serem monitorizados relativamente a estes efeitos.

A lidocaína deve ser administrada com precaução em doentes sob tratamento com fármacos anti-arrítmicos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Os estudos com glucocorticóides realizados em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3 “Dados de segurança pré-clínica”).

Estudos epidemiológicos sugerem que poderá haver uma possibilidade de risco aumentado de fenda oral entre os recém-nascidos de mulheres que foram tratadas com glucocorticóides sistémicos durante o primeiro trimestre de gravidez. As fendas orais são uma patologia rara e, se os glucocorticóides sistémicos são teratogénicos, poderão ser responsáveis por um aumento de apenas 1 ou 2 casos por 1000 mulheres tratadas durante a gravidez.

Os dados relativos à utilização tópica de glucocorticosteróides durante a gravidez são insuficientes, no entanto, poderá ser esperado um risco menor, uma vez que a disponibilidade sistémica dos glucocorticóides aplicados topicamente é muito baixa. Como regra geral, não se deveria utilizar preparações tópicas contendo corticóides no primeiro trimestre de gravidez.

Na gravidez e aleitamento, a indicação terapêutica para o tratamento com Ultraproct deverá ser cuidadosamente considerada, e os benefícios avaliados face aos riscos. Em especial, deverá ser evitado o uso prolongado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Ultraproct, creme rectal:

A incidência de efeitos indesejáveis foi calculada a partir da recolha de dados de ensaios clínicos envolvendo 661 doentes. Os efeitos indesejáveis apenas se verificam ao nível de perturbações de pele na região anal com queimadura como efeito indesejável comum ($\geq 1\%$, $< 10\%$) e irritação e reacções alérgicas como pouco comuns. As reacções alérgicas a qualquer um dos ingredientes do creme não devem ser excluídas.

Após terapia prolongada com Ultraproct (para além das quatro semanas), existe o risco do paciente poder desenvolver alterações locais na pele como atrofia, estrias ou telangiectasia.

Ultraproct, supositórios:

A incidência de efeitos indesejáveis foi calculada a partir da recolha de dados de ensaios clínicos envolvendo 367 doentes. Os efeitos indesejáveis apenas se verificam ao nível de perturbações de pele na região anal com queimadura como efeito indesejável comum ($\geq 1\%$, $< 10\%$) e irritação como pouco comum ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$). As reacções alérgicas a qualquer um dos ingredientes do creme não devem ser excluídas.

Após terapia prolongada com Ultraproct (para além das quatro semanas), existe o risco do paciente poder desenvolver alterações locais na pele como atrofia, estrias ou telangiectasia.

4.9 Sobredosagem

De acordo com os resultados obtidos nos ensaios de toxicidade aguda com as substâncias activas contidas no Ultraproct, não é de esperar um risco grave de intoxicação após a administração rectal única ou peri-anal de Ultraproct, mesmo no caso de uma sobredosagem inadvertida.

No caso de uma toma oral accidental do preparado (por ex., ingestão de algumas gramas de creme ou de mais de 1 supositório) são de esperar principalmente efeitos sistémicos do cloridrato de lidocaína que, de acordo com a dose, se podem manifestar sob a forma de sintomas cardiovasculares graves (depressão até paragem da função cardíaca) e sintomas no SNC (convulsões, inibição até interrupção da função respiratória).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico – 6.7 – anti-hemorroidários
Código ATC – C05A

Ultraproct não elimina as causas de desenvolvimento de doença hemorroidária, proctite e eczema anal.

No caso da doença hemorroidária ser acompanhada de inflamação e de sintomas de pele ao nível do eczema, a utilização combinada de Ultraproct creme rectal e de Ultraproct supositórios pode ser recomendada.

- 21-Pivalato de Fluocortolona

21-pivalato de fluocortolona inibe a inflamação e reacções alérgicas de pele e alivia queixas subjectivas como prurido, ardor e dor. A substância reduz a dilatação dos capilares, edema das células intersticiais e infiltração dos tecidos. A multiplicação capilar é inibida.

- Cloridrato de Lidocaína

O cloridrato de lidocaína é um anestésico local padrão que tem sido utilizado há muitos anos. Como esta substância apresenta efeitos analgésicos e anti-pruriginosos, verificou-se ser efectiva quando utilizada em supositórios e cremes indicados para o tratamento de complicações hemorroidárias. A supressão da dor e prurido resulta da inibição das vias nervosas aferentes.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Ultraproct creme e supositórios são preparações tópicas que exercem a sua actividade anti-inflamatória e analgésica no local da aplicação. Os componentes activos penetram no tecido inflamado, são parcialmente absorvidos, distribuídos através do sistema circulatório, metabolizados e finalmente excretados. Para se obter um efeito terapêutico local, não são necessários níveis plasmáticos farmacologicamente efectivos.

Para avaliar o risco de efeitos sistémicos após aplicação rectal das preparações Ultraproct, efectuaram-se uma série de ensaios em voluntários.

- 21-Pivalato de fluocortolona

Absorção

Depois de uma única aplicação de 1 g de creme ou um supositório, a voluntários, o corticosteróide foi apenas parcialmente absorvido.

Distribuição

Durante a aplicação de 2 supositórios 3 vezes por dia em voluntários num período de 4 semanas, não se encontraram, no estado de equilíbrio, níveis plasmáticos de fluocortolona sistemicamente eficazes.

Metabolização

Os corticosteróides 21-ésteres como o 21-pivalato de fluocortolona, são hidrolisados em esteróides livres e respectivo ácido gordo, ainda durante a absorção ou imediatamente depois, pelas esterasas ubiquitárias, a nível do intestino.

Eliminação

A fluocortolona é eliminada sob a forma de metabolitos, principalmente na urina. Depois da administração intravenosa, foram determinadas semi-vidas plasmáticas de cerca de 1.3 h e 4 h para a fluocortolona e seus metabolitos.

- Cloridrato de lidocaína

Absorção e Distribuição

A lidocaína também não é completamente absorvida e biodisponível após aplicação rectal do creme e do supositório, respectivamente (cerca de 30% e 24% da dose).

Metabolização e Eliminação

A lidocaína é metabolizada no organismo humano por N-desalquilação oxidativa, hidrólise da cadeia de amidas e hidroxilação do anel aromático para 4-hidroxi-2,6-xilidina, que representa o metabolito principal (aprox. 70% da dose) na urina.

Após administração intravenosa, a lidocaína é eliminada do plasma com uma semi-vida de 1-2 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

- Toxicidade aguda

De acordo com resultados de estudos convencionais relativos à toxicidade aguda, não são esperados riscos específicos em humanos associados à terapêutica.

- Toxicidade crónica / sub-crónica

Para avaliar a tolerância sistémica após a administração repetida das substâncias activas, realizaram-se ensaios de toxicidade, utilizando as vias de administração cutânea e rectal. Os principais efeitos obtidos foram os relacionados com os sinais típicos associados com a sobredosagem com glicocorticosteróides ou com o efeito anestésico local.

Os dados obtidos referentes à absorção e à biodisponibilidade das duas substâncias activas indicaram, porém, que não são de esperar cargas sistémicas farmacodinamicamente eficazes se o Ultraproct for utilizado de acordo com a prescrição.

- Toxicidade reprodutiva

Não são esperados efeitos embriotóxicos / teratogénicos em humanos com a utilização de Ultraproct, de acordo com estudos de embriotoxicidade com fluocortolona / hexanoato de fluocortolona e cloridrato de lidocaína.

No entanto, os glucocorticosteróides poderão originar efeitos embriotóxicos e teratogénicos (por exemplo, fissuras orais, malformações esqueléticas, atraso do crescimento intra-uterino, mortalidade embrionária) em sistemas experimentais apropriados. De acordo com estas evidências, dever-se-á ter particular atenção na prescrição de Ultraproct durante a gravidez. Os resultados dos estudos epidemiológicos estão resumidos na secção 4.6 “Gravidez e aleitamento”.

Experiências em animais sugerem que a administração de glucocorticosteróides durante a gravidez poderá contribuir para efeitos pós-natais, tais como doenças cardiovasculares e/ou metabólicas, e para alterações definitivas na densidade dos receptores glucocorticosteróides, no *turnover* de neurotransmissores e no comportamento da descendência. A relevância destas evidências em humanos é desconhecida.

- Genotoxicidade e tumorigenicidade

Estudos *in-vitro* e *in-vivo* não deram qualquer indicação relevante de potencial genotóxico da fluocortolona.

Não foram realizados estudos específicos de tumorigenicidade com fluocortolona / pivalato. Com base no modo de acção farmacodinâmico, na ausência de evidência de potencial genotóxico, na estrutura química e nos resultados de estudos de toxicidade crónica, não existe suspeita de risco carcinogénico relacionado com o uso terapêutico de fluocortolona.

Actualmente, não existe evidência de que a lidocaína apresente potencial mutagénico. Todavia, existem indícios de que um metabolito da lidocaína, 2,6-xilidina, que se encontra presente no rato e também, possivelmente, nos humanos, poderá apresentar potencial mutagénico. Estas evidências são baseadas em testes *in vitro*, nos quais este metabolito foi utilizado em concentrações muito altas, praticamente tóxicas.

Num estudo de carcinogenicidade em ratos com exposição transplacentária e dois anos de tratamento, no período pós-parto, com elevadas dosagens de 2,6-xilidina, foram observados tumores tanto benignos como malignos, especialmente na cavidade nasal (etmoturbinal). Apesar desta evidência não ser, provavelmente, relevante para os humanos, a lidocaína não deve ser administrada em altas dosagens durante períodos prolongados.

- Tolerância local

As investigações sobre a tolerância local na pele e nas mucosas não revelaram alterações, para além dos efeitos secundários tópicos atribuídos aos glucocorticóides.

Não foram efectuados ensaios experimentais com as substâncias activas de Ultraproct para a detecção de efeitos de sensibilização. Dados contidos na literatura sugerem que as substâncias activas, bem como os excipientes, poderiam ser responsáveis pelas reacções alérgicas cutâneas observadas, apenas esporadicamente, após a utilização de Ultraproct. No entanto, o Ultraproct só em casos raros poderá provocar alergias por contacto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Creme rectal

Polissorbato 60
Estearato de sorbitano
Álcool cetosteárilico
Parafina líquida
Vaselina branca
Edetato de sódio
Dihidrogenofosfato de sódio dihidratado
Monohidrogenofosfato de sódio
Álcool benzílico
Água purificada

Supositórios

Glicéridos semi-sintéticos W35 (Witepsol W35)

6.2. Incompatibilidades

Não são conhecidas até à data.

6.3 Prazo de validade

Creme rectal: 3 anos

Supositórios: 4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25° C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Creme rectal

Bisnagas de 30 g e 50 g em alumínio puro com revestimento interior em resina epoxi e com revestimento externo à base de poliéster. A tampa é de polietileno de alta densidade e a rosca é de poliamida.

A cânula rectal é de polipropileno natural e a tampa protectora de polietileno de baixa densidade.

- Supositórios

Embalagens com 10 supositórios em tiras de alumínio (folha de alumínio laminada com polietileno de baixa densidade).

6.6 Instruções de utilização e de manipulação

Conservar todos os medicamentos em lugar adequado e fora do alcance das crianças.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Rua Quinta do Pinheiro, n.º 5
2794-003 Carnaxide

8 NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ultraproct Creme rectal

bisnaga com 50 g de creme rectal	8668327
bisnaga com 30 g de creme rectal	8668319

Ultraproct Supositórios,

embalagem de 10 supositórios	8668400
------------------------------	---------

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

Ultraproct Creme Rectal

Data da AIM: 14.09.1987

Data da Revisão da AIM: 23.03.1998

Ultraproct Supositórios

Data da AIM: 14.09.1987

Data da Revisão da AIM: 16.09.1998

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2017