



• Dermatology
beyond the skin

Ultraproct® LDO
(pivalato de fluocortolona + cloridrato
de lidocaína)

LEO Pharma Ltda.

Creme retal

1 mg/g de pivalato de fluocortolona

20 mg/g de cloridrato de lidocaína



• Dermatology
beyond the skin

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ultraproct® LDO
pivalato de fluocortolona + cloridrato de lidocaína

APRESENTAÇÃO

Creme retal 1 mg/g + 20 mg/g: embalagem com 30 g + cânula.

USO RETAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de creme contém 1 mg de pivalato de fluocortolona e 20 mg de cloridrato de lidocaína.
Excipientes: polissorbato 60, estearato de sorbitana, álcool cetosteárico, petrolato líquido, parafina branca leve, edetato dissódico, dihidrogênio fosfato de sódio diidratado, fosfato dissódico dodecahidratado, álcool benzílico e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ultraproct® LDO é indicado para o alívio sintomático da dor, inchaço, ardor e prurido associados com hemorroidas, fissuras anais, proctite e eczema anal. Ultraproct® LDO também apresenta benefícios no alívio da dor após cirurgias proctológicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de referência controlado e realizado em 346 pacientes com hemorroidas e eczema anal, comparou a eficácia da combinação do Ultraproct® LDO creme com 2 produtos de referência, sendo ambas associações medicamentosas contendo corticosteroide e anestésico local, respectivamente. Com relação aos sintomas subjetivos (dor, queimação e prurido) e aos objetivos (eritema, edema, secreção, fissura e rágades), uma alta taxa de melhoria desses sintomas foi encontrada em todos os três grupos de tratamento com Ultraproct® LDO, demonstrando ser, Ultraproct® LDO creme, numericamente equivalente ou com valores superiores. Além dos sintomas subjetivos, em adição à regressão da dor e da sensação de queimação, a alta taxa de melhora para o prurido são particularmente notáveis sob o tratamento com Ultraproct® LDO creme (no pré-tratamento valores de sintomas severos correspondentes a 65,9%, após 2 semanas de tratamento diminuíram para 5% e para 3,5% no pós-tratamento).

Ao final do estudo, uma revisão da avaliação individual dos resultados terapêuticos foi realizada pelos médicos e pacientes. Os médicos avaliaram que Ultraproct® LDO creme foi bom em 85,4%, moderado em 12,0% e fraco em 2,6% dos casos. De acordo com os pacientes, os valores correspondentes foram avaliados em 79,3%, 15,5% e 5,2%, respectivamente. Os valores dessas avaliações não foram significativamente diferentes daquelas dos produtos de referência.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Ultraproct® LDO não elimina as causas do desenvolvimento de hemorroidas, fissuras anais, proctites e eczema anal.



- pivalato de fluocortolona

O pivalato de fluocortolona inibe as reações alérgicas e inflamatórias da pele, aliviando os sintomas subjetivos como prurido, ardor e dor. Esta substância reduz a dilatação dos capilares, o edema das células intersticiais e a infiltração dos tecidos. A proliferação capilar é inibida.

- cloridrato de lidocaína

O cloridrato de lidocaína é um anestésico local padrão que tem sido usado há muitos anos. Como esta substância apresenta efeitos analgésicos e antipruriginosos, ela tem sido efetiva quando administrada na forma de pomadas e supositórios no tratamento dos sintomas hemorroidais. A supressão da dor e do prurido é devida à inibição das vias nervosas aferentes por esta substância.

Farmacocinética

Ultraproct® LDO creme é uma preparação tópica que demonstra efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipruriginoso no local de aplicação. As substâncias ativas se difundem das formulações para o tecido inflamado, são parcialmente absorvidas, distribuídas pelo sistema circulatório, metabolizadas e finalmente excretadas. Para obter o efeito terapêutico local, níveis plasmáticos farmacologicamente efetivos não são necessários. Para avaliar os riscos dos efeitos sistêmicos após aplicação retal de Ultraproct® LDO, uma série de estudos voluntários foram realizados.

- pivalato de fluocortolona

Após uma aplicação retal única de 1 grama de creme o corticosteroide não foi completamente absorvido.

Os 21-ésteres de corticosteroide como o pivalato de fluocortolona são hidrolizados em esteroides livres e o respectivo ácido graxo, ainda durante a absorção ou imediatamente após por esterases onipresentes.

A fluocortolona é excretada na forma de seus metabólitos, principalmente pela urina. Após administração intravenosa, uma meia-vida plasmática de aproximadamente 1,3 horas e 4 horas foi determinada para a fluocortolona e seus metabólitos, respectivamente.

- cloridrato de lidocaína

A lidocaína não é completamente absorvida e a sua biodisponibilidade após a aplicação retal do creme é de 30% da dose administrada.

Após administração intravenosa, a lidocaína é eliminada do plasma com meia-vida de eliminação de 1 a 2 horas. A lidocaína é metabolizada no organismo humano pela N-desalquilação oxidativa, hidrólise da amida ligada e hidroxilação do anel aromático a 4-hidroxi-2,6-xilidina, a qual representa a maior quantidade de metabólito eliminada na urina (cerca de 70% da dose).

Dados de Segurança Pré-Clinicos

- Toxicidade aguda

Baseado nos resultados de estudos convencionais de toxicidade aguda, nenhum risco específico aos humanos é esperado com o uso terapêutico.

- Toxicidade crônica e subcrônica

Foram realizados estudos de toxicidade para avaliar a tolerância sistêmica após repetidas aplicações retal e dérmica das substâncias ativas. Os principais efeitos foram os sintomas típicos relacionados à superdose de glicocorticoides ou anestésicos locais. Os dados obtidos referentes a absorção e biodisponibilidade das duas substâncias ativas indicaram entretanto, que nenhuma concentração sistêmica farmacologicamente eficaz é esperada se Ultraproct® LDO for administrado de acordo com a prescrição médica.

- Toxicidade reprodutiva

Em geral, os glicocorticoides levam a efeitos teratogênicos e embriotóxicos, (por exemplo, fendas orais, malformações esqueléticas, retardos no crescimento intrauterino e mortalidade embrionária), em sistemas de testes apropriados. Em vista destes resultados, cuidados especiais devem ser tomados quando Ultraproct® LDO for prescrito durante a gravidez (veja item “5. Advertências e Precauções”, Gravidez e lactação).



Em experimentos animais existem indícios de que a administração de glicocorticoides sistêmicos durante a gravidez pode contribuir com efeitos após o nascimento, tais como, doenças cardiovasculares e/ou metabólicas e alterações permanentes na densidade dos receptores de glicocorticoides, na reposição dos neurotransmissores e no comportamento dos descendentes. A relevância desses resultados em seres humanos é desconhecida.

- Genotoxicidade e carcinogenicidade

Estudos *in vivo* e *in vitro* não apresentaram indicio relevante quanto ao potencial genotóxico da fluocortolona. Estudos específicos sobre a tumorigenicidade com fluocortolona / pivalato de fluocortolona não foram realizados. Assim, com base no mecanismo de ação farmacodinâmico, na falta de evidência de potencial genotóxico, na estrutura química e nos resultados dos estudos de toxicidade crônica, não há suspeita de risco tumorigênico relacionado com o uso terapêutico da fluocortolona.

Até o presente momento não existem indicativos de que a lidocaína seja mutagênica. No entanto, existem evidências de que um metabólito da lidocaína, 2,6-xilidina, que ocorre em ratos e possivelmente também em humanos, possa ter um efeito mutagênico. Estas evidências são baseadas em testes in-vitro nos quais este metabólito foi usado em alta concentração, considerada quase tóxica.

Em um estudo carcinogênico em ratos com exposição transplacentária e 2 anos de tratamento pós-parto com altas doses de 2,6-xilidina, tanto tumores malignos quanto benignos, especialmente na cavidade nasal (etmoturbinal), foram observados. Embora seja improvável que esses achados possam ser relevantes para os humanos, a lidocaína não deve ser administrada em altas doses e por tempos prolongados.

- Tolerância local

As investigações de tolerância local realizadas na pele e na mucosa não apresentaram qualquer alteração além dos efeitos tópicos já conhecidos para glicocorticoides.

Investigações experimentais para a detecção de possíveis efeitos sensibilizantes não foram realizadas com as substâncias ativas de Ultraproct® LDO. Dados de literatura sugerem que as substâncias ativas, assim como os componentes da formulação, poderiam ser responsáveis por reações alérgicas da pele observadas, somente esporadicamente, com o uso de Ultraproct® LDO.

No entanto, somente é esperado que Ultraproct® LDO provoque alergias de contato em casos raros.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ultraproct® LDO é contraindicado em caso de infecções tópicas no local afetado e nos casos em que o paciente apresenta na área afetada sintomas relacionados a processos específicos de doenças da pele (tais como, sífilis e tuberculose), varicela e reações à vacinação.

Ultraproct® LDO também é contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Nos casos de infecção por fungos é necessária a utilização de uma terapia antimicótica juntamente com o uso de Ultraproct® LDO. Deve-se ter cuidado para que o produto não entre em contato com os olhos. É recomendada a lavagem cuidadosa das mãos após utilizar o produto. Não é recomendado o uso de Ultraproct® LDO em crianças e adolescentes, uma vez que não foram realizados estudos clínicos em crianças e adolescentes.

Quando Ultraproct® LDO é aplicado nas regiões anais e genitais, os componentes de sua formulação podem reduzir a integridade dos preservativos de látex quando estes são utilizados durante o tratamento.

Pacientes que fazem uso de medicamentos contra arritmias devem fazer o uso de Ultraproct® LDO com cautela.

- Gravidez e lactação

Não existem dados suficientes sobre o uso de Ultraproct® LDO em mulheres grávidas.



• Dermatology
beyond the skin

Estudos realizados em animais (ratos e coelhos) demonstraram toxicidade reprodutiva para o pivalato de fluocortolona (veja o item “3. Características Farmacológicas”, Dados de segurança pré-clínicos). Em geral, o uso de preparações tópicas contendo glicocorticoides deve ser evitado durante o primeiro trimestre da gravidez.

Estudos epidemiológicos sugerem que, possivelmente, pode haver um risco aumentado de fendas orais entre recém nascidos de mulheres que foram tratadas com glicocorticoides durante o primeiro trimestre de gravidez.

Não existe informação suficiente sobre a excreção de pivalato de fluocortolona e cloridrato de lidocaína no leite humano.

A indicação clínica para o uso de Ultraproct® LDO deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico considerando os benefícios e os riscos do seu uso durante a gravidez e lactação. O uso prolongado deve ser evitado.

Categoria C: “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

- Uso em idosos, crianças, adolescentes e outros grupos de riscos

Não é recomendado o uso de Ultraproct® LDO em crianças e adolescentes. Não há recomendações específicas quanto ao uso de Ultraproct® LDO em pacientes idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A lidocaína deve ser administrada com cautela em pacientes tratados com fármacos antiarrítmicos.

Não foram realizados estudos de interações.

Espera-se que o tratamento concomitante com inibidores da CYP3A aumente o risco de efeitos colaterais sistêmicos, incluindo a supressão adrenal. A combinação deve ser evitada a menos que, o benefício ultrapasse o risco aumentado de efeitos colaterais sistêmicos ocasionados por corticosteroide e os pacientes sejam devidamente monitorados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Ultraproct® LDO creme é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

Ultraproct® LDO creme apresenta-se na forma de creme branco e opaco.

"Antes de usar, observe o aspecto do medicamento."

"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças"

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A duração do tratamento de Ultraproct® LDO creme não deve ultrapassar 2 semanas.



• Dermatology
beyond the skin

Ultraproct® LDO creme deve ser aplicado 2 vezes ao dia, ou seja, uma vez pela manhã e outra à noite. Nos primeiros dias de aplicação, Ultraproct® LDO creme pode ser aplicado 3 vezes ao dia. Com a melhora dos sintomas a aplicação do creme uma vez ao dia é normalmente suficiente.

Modo de usar

Recomenda-se o uso de Ultraproct® LDO após a defecação. A região anal deve ser cuidadosamente limpa antes do uso.

Espalhar pequena quantidade do creme (aproximadamente do tamanho de uma ervilha) na região ao redor do ânus e no orifício anal com um dedo. Usar a ponta do dedo para vencer a resistência do esfíncter do ânus. Se for necessário utilizar o creme no interior do reto, o aplicador deve ser adaptado à bisnaga e então inserido no ânus. Uma pequena quantidade de creme deve ser aplicada no reto espremendo a bisnaga suavemente. Nos casos em que a região anal esteja muito inflamada e com lesões dolorosas, é aconselhável, inicialmente, aplicar o creme internamente com o dedo. Em nódulos salientes, espalhar uma camada densa e pressionar cuidadosamente para dentro com o dedo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência das reações adversas foi calculada a partir dos dados dos estudos clínicos que envolveram 661 pacientes. As reações adversas somente estiveram relacionadas à desordens da pele na região anal, com ardor, como uma reação adversa frequente ($\geq 1\%$, $<10\%$) e irritações e reações alérgicas como reações adversas pouco frequentes ($\geq 0,1\%$, $<1\%$).

Reações alérgicas a qualquer um dos componentes de Ultraproct® LDO creme não podem ser excluídas. Após um tratamento prolongado (por mais de 4 semanas) existe um risco de que o paciente possa desenvolver alterações locais da pele, tais como, atrofia, estria ou telangiectasias.

"Atenção: Este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

De acordo com os resultados dos estudos de toxicidade aguda com as substâncias ativas contidas em Ultraproct® LDO, nenhum risco de intoxicação aguda é esperado após administração de uma dose retal ou perianal de Ultraproct® LDO, mesmo no caso de doses inadvertidas. Se ocorrer ingestão oral acidental (poucas gramas de creme), os principais efeitos esperados são os efeitos sistêmicos do cloridrato de lidocaína presente na formulação, o que pode ocasionar, de acordo com a dose ingerida, reações cardiovasculares graves (depressão até parada da função cardíaca) e no sistema nervoso central podem ocorrer sintomas, tais como, convulsão e depressão respiratória até parada respiratória. Nos casos de superdose monitore as funções vitais do paciente e inicie medidas de oxigênio e tratamento sintomático dos sintomas centrais e cardiovasculares, incluindo barbitúricos de curta ação, betasimpatomiméticos e atropina. A diálise é de pouca utilidade.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

DIZERES LEGAIS

MS - 1.8569.0014

Farm. Resp.: Patricia Racy Dias - CRF-SP nº 31.855

Fabricado por:

LEO Pharma Manufacturing Italy S.r.l.

Segrate, Itália



• Dermatology
beyond the skin

Registrado por:

LEO Pharma Ltda.

Av. Eng. Luis Carlos Berrini, 1645, Cj. 71

CEP 04571-011 – São Paulo - SP

CNPJ 11.424.477/0001-10

Importado e comercializado por:

LEO Pharma Ltda.

Itapevi, São Paulo

CNPJ 11.424.477/0002-00

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 779 7799

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/03/2020.

