



Science for a Better Life

Ultraproct[®] LDO

Bayer S.A.

Creme retal

1 mg/g de pivalato de fluocortolona

20 mg/g de cloridrato de lidocaína.

Supositório Retal

1 mg de pivalato de fluocortolona

40 mg de cloridrato de lidocaína



Science for a Better Life

Ultraproct® LDO
pivalato de fluocortolona
cloridrato de lidocaína

APRESENTAÇÕES

Creme: cartucho contendo 1 bisnaga de alumínio com 30 g de creme retal mais cânula.

Supositório: cartucho contendo strip de alumínio com 10 supositórios retais.

USO RETAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada g de Ultraproct® LDO creme contém 1 mg de pivalato de fluocortolona e 20 mg de cloridrato de lidocaína.

Excipientes: polissorbato 60, estearato de sorbitana, álcool cetosteárilico, petrolato líquido, parafina branca leve, edetato dissódico, dihidrogênio fosfato de sódio diidratado, fosfato dissódico dodecahidratado, álcool benzílico e água purificada.

Cada supositório retal contém 1 mg de pivalato de fluocortolona e 40 mg de cloridrato de lidocaína.

Excipiente: massa para supositório.

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. No caso do eczema e fissura anal somente Ultraproct® LDO creme deve ser utilizado. 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



Science for a Better Life

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.

Um estudo de referência controlado realizado em 334 pacientes com hemorroidas, comparou a eficácia da combinação do Ultraproct® LDO supositório com 2 produtos de referência, sendo ambos associações medicamentosas contendo corticosteroide e anestésico local, respectivamente. Com relação aos sintomas subjetivos (dor, queimação e prurido) e aos objetivos (eritema, edema, secreção, sangramento, fissuras e rágades), uma alta taxa de melhoria desses sintomas foi encontrada em todos os três grupos de tratamento com Ultraproct® LDO creme, demonstrando ser, Ultraproct® LDO creme, numericamente equivalente ou com valores superiores.

Particularmente no grupo de Ultraproct® LDO supositório, altas taxas de melhoria para os sintomas de dor e prurido (coceira) foram notadas (no pré-tratamento valores de sintomas severos de dor, correspondentes a 52,8% e 43,3% de prurido e, após tratamento diminuíram para 1,9% e 0%, respectivamente).

Ao final do estudo, uma revisão da avaliação individual dos resultados terapêuticos foi realizada pelos médicos e pacientes. Os médicos avaliaram que Ultraproct® LDO supositório foi bom em 81,6%, moderado em 13,8% e fracos em 4,6% dos casos. De acordo com os pacientes, os valores correspondentes foram avaliados em 76,1%, 17,4% e 6,4%, respectivamente. Os valores dessas avaliações não foram significativamente diferentes daquelas dos produtos de referência.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: agentes anti-hemorroidários tópicos.

Código ATC: C05AX03

Ultraproct® LDO não elimina as causas do desenvolvimento de hemorroidas, fissuras anais e proctites. Se as hemorroidas estiverem acompanhadas de sintomas de inflamação e pele eczematosa, o uso combinado de Ultraproct® LDO creme e supositório pode ser recomendado.

- 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 de hemorroidas. A supressão da dor e do prurido é devida à inibição das vias nervosas aferentes por esta substância.

➤ Farmacocinética

Ultraproct® LDO creme e supositório são preparações tópicas que demonstram 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,



Science for a Better Life

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 e um supositório, respectivamente aos voluntários, o corticosteroide não foi completamente absorvido. Durante a aplicação em voluntários de 2 supositórios, 3 vezes ao dia, por 4 semanas, níveis plasmáticos sistemicamente efetivos de fluocortolona não foram atingidos no estado de equilíbrio.

Os 21-ésteres de corticoide como o 21-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 seu metabólito, 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 e do supositório é de 30% e 24% da dose administrada, respectivamente.

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 glicocorticosteroides 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

Considerando os estudos de embriotoxicidade com fluocortolona / hexanoato de fluocortolona e cloridrato de lidocaína, efeitos teratogênicos e embriotóxicos em humanos não são esperados com o uso de Ultraproct® LDO.

Entretanto, com sistemas de testes apropriados, os glicocorticosteroides levam a efeitos teratogênicos e embriotóxicos, tais como, fendas orais, malformações esqueléticas, retardos no



Science for a Better Life

crescimento intrauterino e mortalidade embrionária. Em vista destes resultados, cuidados especiais devem ser tomados quando Ultraproct® LDO for prescrito durante a gravidez. Os resultados de estudos epidemiológicos aparecem resumidos no 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 os efeitos após o nascimento, tais como, doenças cardiovasculares e/ou metabólicas e alterações permanentes na densidade dos receptores de glicocorticoides, 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 indicação relevante quanto ao potencial genotóxico da fluocortolona.

Estudos específicos sobre a tumorigenicidade com a 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 o 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.



Science for a Better Life

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 petrolato líquido e parafina branca leve 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. Os estudos com glicocorticosteroides realizados em animais têm demonstrado toxicidade reprodutiva (veja o item “3. Características Farmacológicas”, Dados de segurança pré-clínicos). Vários estudos epidemiológicos sugerem que, possivelmente, pode haver um risco aumentado de fendas orais entre recém nascidos de mulheres que foram tratadas com glicocorticosteroides sistêmicos durante o primeiro trimestre de gravidez. As fendas orais são distúrbios raros e se os glicocorticosteroides sistêmicos são teratogênicos, estes podem ser responsáveis por um aumento de somente um ou dois casos a cada 1.000 mulheres tratadas durante a gravidez.

Dados referentes ao uso de glicocorticosteroides tópicos durante a gravidez são insuficientes. No entanto, pode-se esperar um menor risco já que a disponibilidade sistêmica dos glicocorticosteroides aplicados topicamente é muito baixa. Como regra geral, preparações tópicas contendo glicocorticosteroides não devem ser aplicadas durante o primeiro trimestre da gravidez. 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Caso os supositórios amoleçam devido à sua exposição ao calor, recomenda-se que, antes de usá-los eles sejam mergulhados em água fria sem que a embalagem primária de alumínio seja aberta.

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



Science for a Better Life

O prazo de validade de Ultraproct® LDO supositório é de 48 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.

Ultraproct® LDO supositório apresenta-se na forma de supositório retal branco a amarelo claro.

"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 e supositório não deve ultrapassar 2 semanas.

Creme: 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.

Supositório: Ultraproct® LDO supositório deve ser aplicado duas vezes ao dia, pela manhã e à noite, mas no caso de sintomas severos, nos 3 primeiros dias, o supositório pode ser colocado 3 vezes ao dia. Com a melhora dos sintomas, pode-se reduzir a aplicação do supositório, colocando um supositório 1 vez ao dia ou 1 supositório em dias alternados. Essa dose, após melhora dos sintomas, pode ser suficiente em muitos casos.

➤ **Modo de usar**

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

Creme: 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.

Supositório: Ultraproct® LDO supositório deve ser colocado de maneira que seja introduzido inteiramente no ânus.

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ **Ultraproct® LDO creme**

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 (≥ 1%, <10%) e irritações e reações alérgicas como reações adversas pouco frequentes**. Reações alérgicas a qualquer um dos componentes de Ultraproct® LDO creme não podem ser excluídas. Após



Science for a Better Life

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 telangetasias.

➤ **Ultraproct® LDO supositório**

A incidência das reações adversas foi calculada a partir dos dados dos estudos clínicos que envolveram 367 pacientes. As reações adversas somente estiveram relacionadas às desordens da pele na região anal, com ardor, como uma reação adversa frequente ($\geq 1\%$, $<10\%$) e irritações como reações adversas pouco frequentes ($\geq 0,1\%$, $<1\%$). Reações alérgicas a qualquer um dos componentes de Ultraproct® LDO supositório 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 telangetasias.

"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 ou mais de um supositório engolido), os principais efeitos esperados são os efeitos sistêmicos do cloridrato de lidocaína presente nestas formulações, 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, beta-simpatomiméticos e atropina. A diálise é de pouca utilidade.

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

MS - 1.7056.0083

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16.532

Ultraproct® LDO creme:

Fabricado por:

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l
Segrate – Itália



Science for a Better Life

Ultraproct® LDO supositório:

Fabricado por:

Istituto de Angeli S.r.l.

Regello (FI) - Itália

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro

04779-900 - São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

“venda sob prescrição médica.”



VE0114-1104



Science for a Better Life

Anexo B
Histórico de alteração para a bula
Bula Profissional de Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Não aplicável	Não aplicável	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável