

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nitroglicerina: 4 mg/g.

Um grama de pomada rectal contém 40 mg de nitroglicerina em propilenoglicol, o que corresponde a 4 mg de nitroglicerina (NTG). A dose administrada a partir de 375 mg desta formulação é de cerca de 1,5 mg de NTG.

A pomada também contém 36 mg de Propilenoglicol e 140 mg de Lanolina por grama de pomada rectal.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada rectal.

Formulação em pomada esbranquiçada opaca e macia.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal está indicada para o alívio da dor associada à fissura anal crónica.

No desenvolvimento clínico do fármaco, observou-se um efeito modesto em termos de melhoria da intensidade média diária da dor (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Via de administração: via rectal

Adultos:

Pode colocar uma cobertura para o dedo, como uma película aderente ou uma dedeira, no dedo a ser utilizado para a aplicação da pomada. (As dedeiras podem ser adquiridas à parte na sua farmácia local ou no revendedor de materiais cirúrgicos ou película aderente numa loja local.) O dedo é disposto ao lado da linha de dosagem de 2,5 cm, fornecida na caixa de cartão exterior em que Rectogesic é fornecida, e uma tira de pomada do comprimento da linha é colocada na ponta do dedo, apertando o tubo com cuidado. A quantidade de pomada a

espremer do tubo corresponde a cerca de 375 mg (1,5 mg de NTG). O dedo tapado é, então, inserido suavemente no canal anal, até à primeira articulação interfalângica (nó do dedo) e a pomada aplicada em círculos no canal anal.

A dose administrada da pomada 4 mg/g corresponde a 1,5 mg de nitroglicerina. A dose destina-se a ser aplicada intra-analmente de doze em doze horas. O tratamento pode ser continuado até a dor desaparecer, por um período máximo de 8 semanas.

Rectogesic deve ser usado após o insucesso do tratamento conservador para os sintomas agudos da fissura anal.

Idosos:

Não estão disponíveis informações específicas referentes à utilização de Rectogesic nos idosos.

Doentes com compromisso hepático ou renal:

Não estão disponíveis informações específicas referentes à utilização de Rectogesic nos doentes com compromisso hepático ou renal.

Crianças e adolescentes:

Rectogesic não é recomendada para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, devido à falta de dados sobre segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa “nitroglycerina” ou a qualquer um dos excipientes ou reacções idiossincráticas a outros nitratos orgânicos.

Tratamento concomitante com citrato de sildenafil, tadalafil, vardenafil e com dadores de óxido nítrico (NO), como outros medicamentos NTG de acção prolongada, dinitrato de isosorbida e nitrito de amilo ou butilo.

Hipotensão postural, hipotensão ou hipovolemia não-corrigida, na medida em que o uso da nitroglycerina nestas perturbações pode causar hipotensão grave ou choque.

Aumento da pressão intracraniana (p. ex., traumatismo craniano ou hemorragia cerebral) ou circulação cerebral inadequada.

Enxaquecas ou cefaleias recorrentes.

Estenose aórtica ou mitral.

Cardiomiotia obstrutiva hipertrófica.

Pericardite constrictiva ou tamponamento pericárdico.

Anemia marcada.

Glaucoma de ângulo fechado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A relação benefício/risco de Rectogesic tem de ser determinada numa base individual. Em alguns doentes, após o tratamento com Rectogesic, podem ocorrer cefaleias severas. Sugere-se uma reavaliação da dosagem correcta em alguns casos. Nos doentes em que a relação benefício/risco é considerada negativa, o tratamento com Rectogesic deve ser suspenso de acordo com as instruções de um médico, devendo proceder-se à implementação de outras intervenções terapêuticas ou cirúrgicas.

Rectogesic deve ser utilizada com precaução nos doentes com doença hepática ou renal severa.

A hipotensão excessiva, sobretudo por períodos de tempo prolongados, tem de ser evitada devido a possíveis efeitos nocivos no cérebro, coração, fígado e rins causados por uma perfusão fraca e o risco iminente de isquémia, trombose e função alterada destes órgãos. Os doentes devem ser aconselhados a mudar lentamente de posição sempre que passarem da posição deitada ou sentada para a posição de pé, de modo a minimizar a hipotensão postural. Este conselho é particularmente importante para os doentes com volume de sangue baixo e sujeito a tratamento com diuréticos. Uma bradicardia paradoxal e um aumento da angina do peito podem acompanhar a hipotensão induzida por nitroglicerina. Os idosos podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento da hipotensão postural, sobretudo quando se levantam de forma rápida. Não existem informações específicas disponíveis referentes ao uso de Rectogesic nos idosos.

O álcool pode intensificar os efeitos hipotensores da nitroglicerina.

Caso o médico opte por utilizar a pomada de nitroglycerina nos doentes com enfarte agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca congestiva, é necessário proceder a uma cuidadosa monitorização clínica e hemodinâmica de forma a evitar os riscos potenciais de hipotensão e taquicardia.

Se as hemorragias associadas às hemorróidas aumentarem, o tratamento deve ser suspenso.

Esta formulação contém propilenoglicol e lanolina, que podem causar irritações da pele e reacções cutâneas (p. ex., dermatite por contacto).

No caso da persistência de dor anal, talvez seja necessário um diagnóstico diferencial para excluir outras causas da dor.

A nitroglycerina pode interferir com a determinação de catecolaminas e ácido vanilmandélico na urina, dado que aumenta a excreção destas substâncias.

O tratamento concomitante com uma série de outros medicamentos deve ser efectuado com precaução. Consultar a secção 4.5 para informações mais específicas.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

O tratamento concomitante com outros vasodilatadores, antagonistas do cálcio, inibidores do ECA, beta-bloqueadores, diuréticos, anti-hipertensores, anti-depressivos tricíclicos e

tranquilizantes mais conhecidos, bem como o consumo de álcool, pode potenciar efeitos de redução da pressão arterial de Rectogesic. Consequentemente, o tratamento concomitante com estes medicamentos deve ser cuidadosamente considerado antes do início do tratamento com Rectogesic.

Os efeitos hipotensivos dos nitratos são potencializados pela administração simultânea de inibidores da fosfodiesterase como, por exemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil e teofilina (ver secção 4.3).

Rectogesic está contra-indicada para o tratamento concomitante com dadores de óxido nítrico (NO), como dinitrato de isosorbida e nitrito de amilo ou butilo (ver secção 4.3).

A acetilcisteína pode potenciar os efeitos vasodilatadores da nitroglicerina.

O tratamento concomitante com heparina provoca uma diminuição da eficácia da heparina. É necessária uma monitorização constante dos parâmetros de coagulação do sangue e a dose de heparina tem de ser adaptada em conformidade. Após a suspensão de Rectogesic, pode ocorrer um aumento abrupto da PTT. Neste caso, pode ser preciso diminuir a dose de heparina.

A administração concomitante de nitroglycerina pode causar uma redução da actividade trombolítica da alteplase.

A co-administração de Rectogesic com diidroergotamina pode aumentar a biodisponibilidade da diidroergotamina e chegar à vasoconstrição coronária. Não pode ser excluída a possibilidade de a ingestão de ácido acetilsalicílico e fármacos anti-inflamatórios não-esteróides poder diminuir a resposta terapêutica ao Rectogesic.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez: Não existem dados suficientes sobre a utilização de nitroglycerina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostram ser inconclusivos relativamente aos efeitos na gravidez, parto embrionário/fetal e desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Rectogesic não deve ser utilizada durante a gravidez.

Aleitamento: Desconhece-se se a nitroglycerina é excretada no leite humano. Devido aos potenciais efeitos nocivos no bebé a ser amamentado (ver secção 5.3), não é recomendado o uso de Rectogesic durante o período de aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas com Rectogesic. Rectogesic pode causar tonturas, sensação de esvaimento, visão desfocada, cefaleias ou cansaço em alguns doentes, sobretudo no decorrer da primeira utilização. Os doentes têm de ser alertados acerca dos riscos que correm quando conduzem ou utilizam máquinas no decorrer do uso de Rectogesic.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em doentes tratados com Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal, a reacção adversa mais frequente associada ao tratamento foi a cefaleia relacionada com a dose, que ocorreu com uma incidência de 57%.

As reacções adversas obtidas em estudos clínicos são apresentadas por classe do sistema orgânico no quadro abaixo. Em cada classe do sistema orgânico, as reacções adversas são listadas por frequência de acordo com os seguintes agrupamentos: muito frequentes ($> 1/10$), frequentes ($> 1/100 < 1/10$), pouco frequentes ($> 1/1000 < 1/100$).

Classe do sistema orgânico	Frequência	Reacção adversa
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas
	Pouco frequentes	Diarreia, desconforto anal, vômitos, hemorragias rectais, distúrbios rectais
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	Pouco frequentes	Prurido, ardor anal e comichão
Cardiopatias/Vasculopatias	Pouco frequentes	Taquicardia

As reacções adversas à pomada de nitroglicerina a 2% (utilizada na profilaxia da angina do peito) estão, regra geral, relacionadas com a dose e quase todas estas reacções resultam da actividade vasodilatadora. As cefaleias, que podem ser severas, constituem o efeito secundário mais habitualmente referido. Nos ensaios clínicos de Fase III com Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal, a incidência de cefaleias ligeiras, moderadas e severas foi de 18%, 25% e 20%. Os doentes com antecedentes de enxaquecas ou cefaleias recorrentes estiveram em situação de maior risco de desenvolvimento de cefaleias durante o tratamento (ver secção 4.3). As cefaleias podem ser recorrentes com cada dose diária, sobretudo nas doses mais altas. As cefaleias podem ser tratadas com analgésicos ligeiros como, p. ex., paracetamol, e são normalmente reversíveis após a suspensão do tratamento.

Podem também ocorrer episódios temporários de sensação de esvaimento, ocasionalmente relacionados com alterações da pressão arterial. A hipotensão (incluindo hipotensão ortostática) ocorre com pouca frequência mas, em alguns doentes, pode ser suficientemente grave para implicar a suspensão da terapêutica. Ainda que pouco frequentes, foram comunicados casos de síncope, angina do peito em crescendo e hipertensão reacional. São igualmente pouco frequentes as reacções alérgicas à nitroglycerina; a grande maioria das reacções comunicadas foram casos de dermatite por contacto ou erupções fixas, que ocorreram em doentes a receber nitroglycerina sob a forma de pomadas ou pensos. Existem algumas notificações de reacções anafilácticas genuínas, sendo provável a ocorrência destas reacções nos doentes que recebem nitroglycerina por qualquer via. Ainda que extremamente raro, doses normais de nitratos orgânicos causaram meta-hemoglobinemia em doentes aparentemente normais. Observou-se a ocorrência de rubor como reacção adversa rara para outros produtos contendo nitroglycerina.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem accidental de Rectogesic pode resultar em hipotensão e taquicardia de reflexo. Não se conhece qualquer antagonista específico dos efeitos vasodilatadores da nitroglicerina e nenhuma intervenção foi sujeita a um estudo controlado sob a forma de uma terapêutica para a sobredosagem de nitroglicerina. Dado que a hipotensão associada à sobredosagem de nitroglicerina é o resultado da venodilatação e da hipovolemia arterial, uma terapêutica prudente nesta situação deve ser direcionada para um volume crescente do fluido central. A elevação passiva das pernas do doente pode ser suficiente, embora também possa vir a ser necessária uma perfusão intravenosa com um soro fisiológico normal ou líquido similar. Em casos excepcionais de hipotensão severa ou choque, podem ser necessárias medidas de reanimação.

Uma situação de sobredosagem pode também originar meta-hemoglobinemia. Esta doença deve ser tratada com uma perfusão de azul de metileno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Relaxantes musculares

Código ATC: C05AE01

A principal acção farmacológica da nitroglicerina é mediada através da libertação de óxido nítrico. Sempre que a pomada de nitroglycerina é aplicada pela via intra-anal, o esfíncter anal interno fica relaxado.

A hipertonicidade do esfíncter anal interno mas não do esfíncter anal externo constitui um factor de predisposição na formação de fissuras anais. Os vasos sanguíneos na direcção do anoderme passam através do esfíncter anal interno (EAI). Por conseguinte, a hipertonicidade do EAI pode reduzir o fluxo sanguíneo e provocar isquémia nesta região.

A distensão do recto resulta no reflexo anorector inibitório e no relaxamento do esfíncter anal interno. Os nervos que medeiam este reflexo situam-se na parede dos intestinos. A libertação do neurotransmissor NO dos nervos deste tipo desempenha um papel significativo na fisiologia do esfíncter anal interno. Mais especificamente, o NO faz a mediação com o reflexo anorector inibitório no homem, relaxando o EAI.

Foi determinada a existência de uma ligação entre a hipertonicidade e o espasmo do EAI e a presença de uma fissura anal. Os doentes com fissuras anais crónicas apresentam uma pressão anal média em repouso significativamente maior do que os controlos, e o fluxo sanguíneo anodermal nos doentes com fissuras anais crónicas foi significativamente mais baixo do que nos controlos. Nos doentes cujas fissuras cicatrizaram na sequência de uma esfinceterotomia, foi demonstrada uma redução da pressão anal e uma melhoria do fluxo sanguíneo anodermal, o que fornece indícios adicionais da natureza isquémica da fissura anal. A aplicação tópica de um dador de NO (nitroglycerina) relaxa o esfíncter anal, resultando numa redução da pressão anal e numa melhoria do fluxo sanguíneo do anoderme.

Efeito na dor

Em três ensaios clínicos de Fase III, foi demonstrado que Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal melhora a intensidade média diária da dor associada à fissura anal crónica em comparação

com o placebo, medida utilizando uma escala análoga visual de 100mm. No primeiro estudo, Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal diminuiu a intensidade média diária da dor ao longo de 21 dias em 13,3mm (nível inicial de 39,2mm) em comparação com 4,3mm (nível inicial de 25,7mm) para o placebo ($p<0,0063$) e, ao longo de 56 dias, em 18,8mm, em comparação com 6,9mm ($p<0,0001$), respectivamente. Tal corresponde a um efeito do tratamento (diferença entre a alteração percentual no caso de Rectogesic e placebo) de 17,2% ao longo de 21 dias e de 21,1% ao longo de 56 dias. No segundo estudo, Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal diminuiu a intensidade média diária da dor ao longo de 21 dias em 11,1mm (nível inicial de 33,4mm) em comparação com 7,7mm (nível inicial de 34,0mm) para o placebo ($p<0,0388$) e, ao longo de 56 dias, em 17,2mm em comparação com 13,8mm ($p<0,0039$), respectivamente. Tal corresponde a um efeito do tratamento de 10,6% ao longo de 21 dias e de 10,9% ao longo de 56 dias. No terceiro estudo, Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal diminuiu a intensidade média diária da dor ao longo de 21 dias em 28,1mm (nível inicial de 55,0mm) em comparação com 24,9mm (nível inicial de 54,1mm) no caso do placebo ($p<0,0489$) e, ao longo de 56 dias, em 35,2mm, em comparação com 33,8mm ($p<0,0447$), respectivamente. Tal corresponde a um efeito do tratamento de 5,1% ao longo de 21 dias e de 1,5% ao longo de 56 dias.

Efeitos na cicatrização

Em todos os três estudos, a cicatrização das fissuras anais nos doentes tratados com Rectogesic 4 mg/g Pomada Rectal não foi estatisticamente diferente do placebo. Rectogesic não está indicada para a cicatrização de fissuras anais crónicas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O volume de distribuição de nitroglicerina é de cerca de 3 L/kg, sendo eliminado deste volume a velocidades extremamente rápidas, com uma semi-vida sérica resultante de aproximadamente 3 minutos. As taxas de depuração observadas (próximas de 1 L/kg/min) excedem em grande medida o fluxo sanguíneo hepático. Os locais conhecidos do metabolismo extrahepático incluem os glóbulos vermelhos e as paredes vasculares. Os produtos iniciais no metabolismo da nitroglycerina são o nitrato inorgânico e os 1,2 e 1,3-dinitrogliceróis. Os dinitratos são uns vasodilatadores menos eficazes do que a nitroglycerina, mas sobrevivem mais tempo no soro. Desconhece-se o seu contributo para o relaxamento do esfínter anal interno. Os dinitratos são adicionalmente metabolizados em mononitratos não-vasoactivos e, em última análise, em glicerol e dióxido de carbono. Em seis indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade média da nitroglycerina aplicada no canal anal sob a forma de pomada a 0,2% correspondeu aproximadamente a 50% da dose de 0,75 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Não foram efectuados quaisquer estudos de toxicidade sistémica com Rectogesic. Dados publicados sugerem que doses orais altas de nitroglycerina podem ter efeitos tóxicos (meta-hemoglobina, atrofia testicular e aspermatogénese) no tratamento a longo prazo. No entanto, estes resultados não representam riscos especiais para os seres humanos em condições de uso terapêutico.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Dados obtidos em estudos pré-clínicos com NTG apontam para efeitos genotóxicos na reparação da estirpe deficiente de *S. typhimurium* TA1535 apenas e efeitos carcinogénicos.

No, entanto, foi considerado muito improvável um aumento do risco carcinogénico em condições de uso terapêutico.

Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicidade reprodutiva, realizados em ratos e coelhos com administração intravenosa, intraperitoneal e dérmica de nitroglicerina, não exibiram quaisquer efeitos adversos na fertilidade ou desenvolvimento embrionário, em doses que não induziram toxicidade parental. Não se observou qualquer caso de teratogenicidade. Em ratos, ocorreram efeitos fetotóxicos (redução dos pesos ao nascimento) em doses superiores a 1 mg/kg/d (i.p.) e a 28 mg/kg/d (dérmica) após a exposição in utero no decorrer do desenvolvimento fetal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Propilenoglicol
Lanolina
Sesquioleato de sorbitano
Parafina sólida
Vaselina branca

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

15 meses
Após a primeira abertura: 8 semanas

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Não congelar.
Manter o tubo bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

30 g
Tubos de alumínio com tampas de enroscar não-perfurantes, de polietileno branco.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

APROVADO EM 21-03-2011 INFARMED

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ProStrakan Limited
Galabank Business Park
Galashiels
TD1 1QH
Reino Unido

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5807888 – 30 g de pomada rectal, 4 mg/g, tubo de alumínio com tampa de polietileno branco

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

Data da primeira autorização: 05 Maio 2006
Data da última renovação: 21 Março 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO