

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Anotrit 20 mg/g pasta cutânea

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada bisnaga contém 0,60 g de cloridrato de diltiazem (equivalente a 2%).

Excipiente(s) com efeito conhecido: álcool cetosteárico.
O álcool cetosteárico pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pasta cutânea.
Pasta de cor branca e brilhante.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A pasta cutânea Anotrit está indicada no tratamento de fissuras anais crónicas.

4.2 Posologia e modo de administração

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento
Antes de iniciar a aplicação de Anotrit, deverá lavar as mãos e colocar uma luva na mão com que irá aplicar a pasta.

Colocar uma pequena quantidade de Anotrit, correspondente aproximadamente 2,5 cm na ponta do dedo indicador.

A aplicação da pasta deve ser feita efetuando uma suave massagem descrevendo círculos com a ponta do indicador na margem anal e imediatamente para dentro (aproximadamente 1 cm) do ânus, na junção da pele peri-anal e do canal anal propriamente dito. Utilizar a pasta duas vezes por dia (manhã e noite) ou conforme indicado pelo médico.

O tratamento deverá ser continuado até ao desaparecimento da dor ou até 8 semanas no máximo.

Após a aplicação da pasta, lavar as mãos e descartar a luva usada.

Deverá reaplicar a pasta caso ocorra defecação nas duas horas seguintes à aplicação da mesma. Se falhar uma das administrações, deverá continuar o tratamento no horário da administração seguinte.

População pediátrica
Não existem dados disponíveis.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com bloqueio auriculo-ventricular do 2º ou 3º grau, exceto no caso de existência de pacemaker ventricular funcionante.
- Doença do nódulo sino-auricular, exceto nos indivíduos com pacemaker ventricular funcionante.
- Hipotensão grave (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg).
- Bradicardia grave (inferior ou igual a 40 batimentos por minuto)
- Choque cardiogénico.
- Enfarte agudo do miocárdio, com confirmação (radiológica) de congestão pulmonar.
- Doentes com taquicardia ventricular, pois em doentes com taquicardia com complexos ventriculares alargados pode resultar em deterioração hemodinâmica marcada e fibrilhação ventricular.
- Fibrilhação ou flutter auriculares provocados pelos síndromas de Wolff-Parkinson-White ou Lown-Ganong-Levine.
- Insuficiência cardíaca descompensada.
- Doentes com enfarte do miocárdio em que a fração de ejeção está abaixo dos 0,40.
- Administração concomitante de uma perfusão de dantroleno.
- Gravidez e aleitamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

População pediátrica
A eficácia e segurança de diltiazem tópico em crianças não foi estabelecida.

É recomendada a vigilância da pressão arterial nas fases iniciais do tratamento.

Anotrit deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, sobretudo quando estejam a fazer concomitantemente terapêutica com bloqueadores β -adrenérgicos ou digitálicos.

Os doentes com bloqueio auriculo-ventricular de 1º grau com tradução no ECG ou bradicárdicos, devem ser vigiados estreitamente.

As erupções cutâneas induzidas por Anotrit podem progredir para reações dermatológicas graves (por exemplo, eritema multiforme, dermatite exfoliativa), pelo que se estas persistirem a terapêutica deverá ser descontinuada.

Em caso de anestesia geral, deve-se informar o anestesista da utilização deste medicamento.

Uma vez que o diltiazem pode provocar hipotensão, tonturas e cefaleias, devem-se tomar precauções quando se executam tarefas que requerem vigilância.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido ao potencial para efeitos cardiovasculares aditivos, recomenda-se precaução quando se administra diltiazem concomitantemente com os seguintes medicamentos:

- **Digitálicos:** Alguns estudos demonstraram um aumento das concentrações plasmáticas da digoxina (em 20- 50%) quando administrada concomitantemente com o diltiazem, possivelmente por uma diminuição da depuração plasmática da digoxina. Contudo, outros estudos não observaram alterações significativas nas concentrações da digoxina. Os níveis plasmáticos da digoxina devem ser cuidadosamente monitorizados, aquando da administração simultânea com diltiazem, especialmente em idosos, doentes com função renal diminuída ou doentes com concentrações séricas de digoxina próximas do limite superior do intervalo terapêutico, podendo, se necessário, reduzir-se a dose de digoxina. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à possibilidade de diminuição da frequência cardíaca e/ou bloqueio aurículo-ventricular (AV).

- **Bloqueadores beta:** Pode haver adição dos efeitos negativos na contractibilidade do miocárdio, frequência cardíaca e condução AV. Embora nos doentes com angina crónica estável o uso concomitante destes fármacos seja normalmente bem tolerado, pode estar aumentado o risco de bradicardia, anomalias na condução cardíaca (bloqueio AV) e insuficiência cardíaca congestiva.

O diltiazem aumenta em 50% a biodisponibilidade oral do propranolol. Adicionalmente, o diltiazem aumentou as concentrações plasmáticas médias, as semividas de eliminação, a área sob a curva (AUC) e as concentrações plasmáticas máximas do propranolol e do metoprolol. A farmacocinética do atenolol não foi afetada com a administração concomitante com o diltiazem.

- **Nitratos:** Os nitratos de ação curta ou prolongada podem ser administrados concomitantemente com o diltiazem, embora não tenham sido realizados estudos adequados para avaliar a utilização concomitante de nitroglicerina sublingual e de nitratos.

- **Anestésicos:** A associação com antagonistas do cálcio pode produzir hipotensão aditiva e depressão da função cardíaca, pelo que se recomenda precaução na administração concomitante deste medicamento com o diltiazem.

- **Antagonistas dos recetores H2:** A administração concomitante de diltiazem e cimetidina pode aumentar as concentrações plasmáticas de diltiazem. A ranitidina não produziu efeito significativo nos parâmetros farmacocinéticos do diltiazem.

- **Medicamentos com biotransformação pelo citocromo P450 (CYP):** O diltiazem é metabolizado principalmente pelo CYP 3A4 pelo que pode inibir o metabolismo de certas substâncias (ex.: carbamazepina, ciclosporina, teofilina, certas benzodiazepinas, como o midazolam e triazolam, e lovastatina e outras estatinas) e aumentar as concentrações plasmáticas e conseqüentemente a toxicidade destes medicamentos. As dosagens dos fármacos metabolizados pelo CYP 3A4 podem necessitar de ajustes posológicos quando a terapêutica com diltiazem é iniciada ou descontinuada.

- **Rifampicina:** A rifampicina pode reduzir a biodisponibilidade e aumentar a depuração do diltiazem, após administração oral (por indução do CYP 3A4.)

- Atazanavir: O atazanavir pode aumentar as concentrações plasmáticas e a AUC do diltiazem e aumentar o prolongamento do intervalo PR quando administrados simultaneamente.

- Dantroleno: Desaconselha-se a associação com antagonistas dos canais de cálcio devido ao risco de fibrilhação ventricular.

- Bloqueadores alfa: A administração simultânea com bloqueadores alfa pode aumentar o efeito hipotensor e deve ser cuidadosamente acompanhada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Considerando os estudos efetuados em animais, o diltiazem está contraindicado na mulher grávida. Como tal, só deverá ser prescrito se os potenciais benefícios do seu uso justificarem os possíveis riscos para o feto.

Amamentação

Não se recomenda amamentar o recém-nascido durante o tratamento com diltiazem, devido à passagem do mesmo ao leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Anotrit sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Pode ocorrer hipotensão, tonturas e cefaleias que podem afetar a capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Anotrit é geralmente bem tolerado. Os estudos clínicos mostram um perfil de segurança e de tolerabilidade adequados, sendo a formulação tópica mais eficaz e mais segura do que a formulação oral.

Os efeitos indesejáveis decorrentes do uso de Anotrit foram agrupados na tabela abaixo por sistema de órgãos e ordem de frequência, da seguinte forma:

- Muito frequentes ($^31/10$),
- Frequentes ($^31/100$, $<1/10$),
- Pouco frequentes ($^31/1.000$, $<1/100$),
- Raros ($^31/10.000$, $<1/1.000$),
- Muito raros ($<1/10.000$),
- Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos adversos descritos muito raramente motivaram a descontinuação da terapêutica.

Classes de sistemas de órgãos	Efeito indesejável	Frequência
Doenças gastrointestinais	Efeitos adversos do trato gastrointestinal (como náuseas)	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	
	Sonolência	
	Perturbação afetiva	

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite (sobretudo no local de aplicação)	Desconhecida
	Erupção cutânea (sobretudo no local de aplicação)	
	Prurido anal e genital	
	Mal-estar ano-retal	
	Proctalgia	
	Eritema no local de aplicação	
Cardiopatas	Hipotensão	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Desconhecida

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem com a administração tópica de diltiazem. De acordo com a via de administração, é pouco provável que ocorram casos de sobredosagem.

Caso existam, os sintomas de sobredosagem com diltiazem incluem bradicardia, hipotensão, bloqueio cardíaco e insuficiência cardíaca.

Se ocorrer sobredosagem ou uma exacerbação do efeito do diltiazem, deve ser instituído tratamento de suporte geral e sintomático adicionalmente à administração de carvão ativado.

Se se verificar bradicardia ou bloqueio AV de 2º ou 3º grau deve-se administrar sulfato de atropina i.v. (0,6-1 mg). Se a bradicardia e o bloqueio AV não responderem ao bloqueio vagal, pode-se administrar, com precaução, cloridrato de isoproterenol. Os bloqueios AV de 2º ou 3º grau devem ser tratados com pacemaker cardíaco.

No caso de insuficiência cardíaca devem-se administrar agentes simpaticomiméticos (isoproterenol, dopamina, dobutamina) e diuréticos.

A hipotensão pode ser tratada com fluídos e um agente vasopressor (dopamina, norepinefrina).

Em alguns doentes pode ser necessária ventilação mecânica.

O diltiazem parece não ser eliminado por hemodiálise ou diálise peritoneal. A hemoperfusão com carvão é eficaz, como terapêutica adjuvante, na eliminação do diltiazem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorroidários; código ATC: C05AX03

Mecanismo de ação

O principal e mais conhecido mecanismo de ação do cloridrato de diltiazem é a inibição do influxo transmembranário dos íons de cálcio extracelulares através das membranas das células do miocárdio e das células do músculo liso vascular, sem alteração da concentração sérica do cálcio. Contudo, o cloridrato de diltiazem apresenta também efeitos na musculatura lisa facilitando o relaxamento desta.

A teoria isquêmica da patogenia da fissura anal crônica tem contribuído para o desenvolvimento de tratamentos que visam reduzir a pressão anal em repouso e melhorar o fluxo sanguíneo, salientando-se os bloqueadores dos canais do cálcio como o cloridrato de diltiazem.

A manutenção da pressão do esfíncter anal interno e a contração do esfíncter anal têm um mecanismo dependente do cálcio. Estas dependem da concentração extracelular do cálcio e da entrada do cálcio para o interior da célula muscular lisa através dos canais de cálcio de tipo L. Estes canais podem ser inibidos pelo cloridrato de diltiazem e outros fármacos bloqueadores dos canais de cálcio produzindo um relaxamento da musculatura lisa a este nível. Formulações tópicas e orais de diltiazem têm mostrado contribuir para uma diminuição da pressão anal de repouso em pessoas saudáveis e em doentes com fissura anal crônica. Também foram observados, a outros níveis do trato gastro-intestinal, os efeitos do diltiazem e outros bloqueadores dos canais do cálcio.

Diversos estudos demonstraram que o diltiazem oral e tópico são eficazes na redução da pressão do esfíncter anal basal. Contudo, a dose oral (equivalente) de diltiazem é muito superior (60 mg/12 horas), bem como a possibilidade de reações adversas.

A concentração do diltiazem a 2% foi definida como sendo a mais efetiva clinicamente em estudos efetuados. A dose ótima do diltiazem tópico a 2% é de 8 mg de diltiazem, aplicado 2 ou 3 vezes ao dia, conseguindo-se uma redução na pressão anal basal de 28% e o seu efeito dura 3-5 horas. Os estudos concluíram que o diltiazem oral e tópico reduz a pressão do esfíncter anal em voluntários saudáveis, sendo o diltiazem tópico mais eficaz e mais seguro do que o oral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Cerca de 80% da dose de diltiazem administrada por via oral é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal. Apenas cerca de 40% da dose oral atinge a circulação sistêmica na forma de substância não alterada, visto que o diltiazem sofre efeito extenso de primeira passagem no fígado.

A biodisponibilidade oral do diltiazem aumenta de forma desproporcional com o aumento da dose (biodisponibilidade não linear) e pode aumentar com o uso prolongado. Os alimentos parecem não interferir com a extensão da absorção do diltiazem oral, mas podem aumentar a velocidade de absorção. Contudo, estes efeitos parecem não ser significativos.

As concentrações plasmáticas máximas são normalmente atingidas entre 2 e 11 horas após a administração oral, consoante o tipo de formulação utilizada. Assim, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas 2- 3 horas após a administração de formulações convencionais e 4- 11 horas após a administração de formulações de libertação prolongada.

Distribuição

O diltiazem tem um amplo volume de distribuição devido às suas características lipofílicas sendo extensa e rapidamente distribuído nos tecidos. O volume de distribuição médio do diltiazem em adultos saudáveis é de 5 L/kg.

O diltiazem liga-se 70-85% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina (35-40%).

O diltiazem distribui-se no líquido cefalo-raquidiano e no leite materno, apresentando neste último, aparentemente, concentrações iguais à do sangue materno.

Nos indivíduos saudáveis, o diltiazem administrado por via oral tem uma semivida plasmática de 3,5- 10 horas, consoante o tipo de formulação. No entanto, o tempo de semivida plasmático dos metabolitos não identificados pode estar aumentado até cerca de 20 horas. Nos idosos a semivida plasmática pode estar aumentada; nos indivíduos com insuficiência renal não sofre alteração ou esta não é significativa; em indivíduos com cirrose hepática, a depuração plasmática está diminuída e a semivida plasmática aumentada.

Biotransformação

O diltiazem é rápida e quase completamente metabolizado no fígado, por desacetilação, N-desmetilação e O-desmetilação em vários metabolitos ativos e em, pelo menos, 5 inativos. O sistema enzimático que intervém nestes processos é fundamentalmente o CYP3A4. O fármaco e os seus metabolitos passam ainda por gluconoroconjugação e/ou sulfoconjugação. Entre 10- 35% da dose de diltiazem sofre metabolização a desacetildiltiazem, o qual possui entre 25 a 50% da atividade vasodilatadora coronária do diltiazem.

Eliminação

Cerca de 2 a 4% da dose administrada do fármaco é excretada na urina, na forma não metabolizada. A dose restante é eliminada pela urina e biliar, principalmente como metabolitos.

O diltiazem parece não ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade de dose única, genotoxicidade e carcinogenotoxicidade não revelaram riscos para a utilização clínica do medicamento.

Um estudo de toxicidade crónica no cão, com administração de diltiazem por via oral, mostrou hepatotoxicidade transitória.

Os estudos de toxicidade reprodutiva não indicaram efeitos adversos sobre a fertilidade. No entanto, estudos em ratinhos, ratos e coelhos, com doses orais 5 a 10 vezes superiores à dose oral humana diária recomendada, resultaram em morte embrionária e fetal, anomalias no esqueleto, redução da taxa de sobrevivência neonatal e do peso à nascença. Adicionalmente, houve uma maior incidência de nados-mortos com doses orais 20 ou mais vezes superiores à dose humana recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Caprilocaprato de cocoólo
Polissorbato 40
Álcool cetosteárico
Parafina líquida

6.2 Incompatibilidades
Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

24 meses.
Após primeira abertura do recipiente: 28 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Para a embalagem fechada não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após primeira abertura não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Anotrit está disponível em bisnagas de alumínio de 30 g.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM
07-05-2021
INFARMED