

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ulcerase 0,6 U/g, Pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de Ulcerase pomada contém 0,6 unidades de collagenase clostridiopeptidase A e enzimas acompanhantes.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Queimaduras superficiais (1º e 2º grau), Úlceras varicosas e de decúbito e Feridas superficiais da pele.

- Ulcerase pomada não foi testado em crianças, daí não se recomendar a sua utilização em crianças com idade inferior a 12 anos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A Ulcerase pomada, deve aplicar-se uma vez por dia. É possível aumentar o efeito enzimático aplicando a pomada 2 vezes por dia.

Modo de administração

Para ter êxito na limpeza enzimática de feridas, aplicando a Ulcerase pomada, há que ter em conta os seguintes factos:

- A Ulcerase pomada, deve ter um contacto uniforme com a superfície da ferida, por conseguinte, aplicar-se-á a pomada, homogeneamente, numa espessura aproximadamente de 2 milímetros.

No caso de necroses tórpidas é possível melhorar a eficácia, mediante incisões no bordo e no centro da ferida, aplicando desta maneira, parte do unguento por debaixo dos tecidos necrosados.

Não deverá desejar obter-se uma superfície seca, já que a presença de humidade aumenta a atividade das enzimas. Por estas razões, as crostas totalmente secas e duras deverão ser amolecidas primeiro, mediante a aplicação de um penso húmido.

- Deve-se eliminar o material necrótico desprendido ao mudar de penso, utilizando uma pequena pinça, uma espátula, sonda, uma cureta e banhos de limpeza. Pode

achar-se conveniente tapar, havendo ou não irrigação, os bordos da ferida com pasta de óxido de zinco ou outra semelhante.

- No tratamento da úlcera varicosa, pode ser conveniente, além do emprego da Ulcerase pomada, um penso com ligadura compressiva e medidas medicamentosas para suprimir as perturbações do fluxo sanguíneo.

Aplicação dérmica, Uso externo

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade local (ou) sistémica à collagenase ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve evitar-se a associação com outros preparados de emprego local já que existe a possibilidade de uma inibição do efeito da Ulcerase pomada. Deve evitar-se a utilização de produtos cosméticos ou outros produtos nas áreas tratadas. Se não se observar uma redução do tecido necrótico no período de 14 dias após início de tratamento com Ulcerase, descontinue o tratamento e substitua por um método de desbridamento alternativo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se conhecem. Os produtos contendo prata e sulfadiazina de prata podem ser usados conjuntamente com Ulcerase, sem afetarem a atividade enzimática da collagenase. A atividade da collagenase pode ser reduzida pelo uso de produtos contendo detergentes, hexaclorofeno e metais pesados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não se conhecem efeitos indesejáveis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de utilizar e conduzir máquinas

Não se aplica.

4.8 Efeitos indesejáveis

No princípio do tratamento podem apresentar-se ardor e dores na zona afetada, mas só muito raramente estes obrigam à suspensão da terapêutica. Em casos isolados podem manifestar-se irritações locais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 71 40
Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não se aplica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Farmacoterapêutica: 13.8.1 – Medicamentos usados em afeções cutâneas. Outros medicamentos usados em Dermatologia. Preparações enzimáticas e produtos aparentados.
Código ATC: DO3B

A collagenase pura quebra especificamente o colagénio. Contudo, não tem sido demonstrada nenhuma atividade contra caseína, albumina sérica desnaturada e hemoglobina ou músculo, tecido adiposo e de granulação.

A collagenase digere o tecido tanto in vitro como in vivo. Graças a esta propriedade foi possível isolar a lâmina elástica interna de uma artéria com o objetivo de medir os poros do vaso. A digestão enzimática do tecido foi tão suave que todas as células permaneceram intactas. Devido à collagenase não lesar a membrana celular, ela tem um papel importante na dispersão celular, além disso, a collagenase previne a proliferação excessiva do tecido conjuntivo nas culturas das células. Visto o principal componente da proteína epidérmica e subepidérmica ser o colagénio, parece ser lógica a utilização de collagenase no desbridamento enzimático de feridas. Enquanto o tecido necrótico permanecer preso à superfície da ferida através de fibras de colagénio nativo, as feridas não cicatrizam. Para que se proceda ao início da cicatrização da ferida existe a necessidade de remover o tecido necrosado e os detritos contendo proteínas. A estrutura tripla helicoidal das moléculas de colagénio confere-lhes resistência à digestão pelas enzimas proteolíticas comuns. Collagenases endógenas específicas podem, contudo, digerir fibras nativas de colagénio separando a hélice tripla num ponto específico, dando origem a dois fragmentos mais pequenos: TCA e TCB.

Visto estes fragmentos desnaturarem à temperatura corporal, eles podem ser digeridos por outras proteases tissulares. Em feridas resistentes à cicatrização, existem, aparentemente, um número insuficiente de collagenases e proteases intrínsecas para levarem a cabo o desbridamento eficaz da ferida. Deste modo, a aplicação de Ulcerase pomada, com as suas collagenases e proteases, as quais atuam em sinergismo, torna-se benéfica.

O desbridamento de feridas com uma pomada contendo 0,5% de collagenase foi estudada sob condições controladas por Boxer e colab. em cobaias, às quais foram efetuadas queimaduras bilaterais com água quente. Neste estudo a collagenase mostrou

ser claramente superior ao placebo. 24 horas após a queimadura, 10% da área estava desbridada e após 96 horas verificou-se 100% de desbridamento da ferida em toda a área de queimadura.

Em ratos queimados com uma chapa aquecida eletricamente, a necrólise foi completa 24 horas após a aplicação de 0,5% de collagenase pomada, enquanto que nos animais - testemunha não tratados, a necrólise completa só foi observada passados 14 dias. No 6º e 7º dias após a aplicação de collagenase verificou-se uma clara granulação e já se tinha iniciado uma reepitelização. Nos animais - testemunha não se observou antes do 11º dia nenhuma proliferação para além dos restos de material necrótico existentes. A cicatrização de feridas experimentais por punção nas orelhas irradiadas de coelhos, não foi atrasada pelo tratamento com a Ulcerase pomada, comercialmente disponível. Não foi o caso com uma pomada contendo tripsina.

24 horas após a pele de ratos Wistar ser escarificada e de se aplicar 6,5 ml de uma solução de collagenase a 5%, não se observaram alterações clínicas ou pato-anatómicas, enquanto que após a aplicação de uma solução de collagenase a 10% foram observadas lise local e hemorragias.

6 dias após queimaduras focais e 4 dias após o início do tratamento com a aplicação tópica de collagenase, o peso seco da escara da pele de cobaias revelaram que 93% da escara tinha sofrido lise em comparação com os animais-testemunha não tratados. Estudos comparativos têm mostrado que a cicatrização é insuficiente quando as feridas são tratadas com collagenase isolada devido a uma especificidade pronunciada para o substrato. O facto da mistura das enzimas proteolíticas encontradas na Ulcerase® pomada, ser mais eficaz do que as frações enzimáticas puras, abre o espectro terapêutico, principalmente no que diz respeito ao desbridamento de feridas. Efeitos estimulantes nas células envolvidas no processo de cicatrização de feridas, em particular fibroblastos, células endoteliais, monócitos e queratinócitos foram demonstrados in vitro após aplicação de Collagenase N a células em cultura em placas de colagénio. Em particular, há evidência de que a Collagenase N induz a reorganização das células endoteliais de modo dependente da dose, formando túbulos tridimensionais semelhantes a capilares, indicativos dos primeiros estadios de angiogénese.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

No que diz respeito à farmacocinética da collagenase N não se realizaram quaisquer investigações no laboratório nem se encontram investigações sistemáticas na literatura no que se relaciona com este ponto. Os relatórios disponíveis de trabalho experimental dão alguma, contudo não quantitativa, informação sobre distribuição e o tempo de permanência.

Granugenol, colocou em ratos 200 µg de collagenase cristalina em bolsas do músculo facial medindo 14 x 16 mm². Após uma hora esta enzima cristalina foi totalmente dissolvida. Dentro de uma área cobrindo 5 x 5 mm² todas as fibras de colagénio tinham sido digeridas em 12 horas, enquanto que fora desta área a fáscia restante desbastou-se gradualmente em tecido intacto. A dissolução máxima foi observada após 8-12 horas, pelo que após 24 horas eram evidentes os primeiros sinais de reparo. Apesar da utilização do termo collagenase cristalina, um tanto confuso, o qual obviamente se refere a uma forma da collagenase em pó, este estudo demonstrou claramente um efeito bem definido no que diz respeito ao tempo e ao local de ação.

Como suporte da crioprostectomia, Longo e colab. injetaram 33,4 mg de collagenase dissolvida em 2 ml de tampão tris nas próstatas de 2 cães. Não foi determinada nenhuma atividade collagenolítica no sangue em ambos os animais entre 5 minutos e 6 horas após a injeção.

Se algumas das enzimas administradas (se acontecesse, seria muito pouco) entraram na circulação sanguínea, foram rapidamente inativadas.

Visto a collagenase ser uma proteína, pode ter um efeito antigénico e, portanto, os ensaios imunológicos são mais sensíveis que os ensaios enzimáticos. Nem anticorpos da collagenase nem collagenase circundante foram encontrados no sangue de doentes com patologia na pele (úlceras venosas dos membros inferiores), por exemplo, tratados com Ulcerase pomada, durante 9 semanas. De acordo com a literatura, investigadores que trataram doentes com Santyl® pomada, uma preparação enzimática de *Clostridium histolyticum* com o conteúdo de 2.08 U/g (teste hexapeptido) obtiveram resultados semelhantes. Além disso, num estudo em animais, com a duração de 4 semanas em que macacos (macaca arctoides) receberam um trauma dermatológico padrão, os autores não descobriram nem sinais de absorção da collagenase, nem anticorpos do tipo precipitina anticollagenase nas amostras séricas. Consequentemente, parece que a collagenase não é absorvida pela pele necrótica inflamada e que ela junta com outros componentes da substância enzimática, é inativada e decomposta na área necrótica.

O facto de não se terem realizado estudos relativos à farmacocinética, tem provavelmente a ver com a metodologia, visto:

- a collagenase ser uma substância enzimática complexa com propriedades collagenolíticas e proteolíticas e
- esta substância ser composta de proteínas cujos produtos naturais de degradação acabam por reverter para a reserva de aminoácidos endógenos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de 4 semanas em coelhos, com pele intacta ou escarificada, não se observaram sintomas de toxicidade sistémica após administração tópica na pele de Ulcerase pomada.

A única reação local observada foi eritema.

A collagenase na forma de pomada foi bem tolerada a nível ocular pelo coelho.

A collagenase não evidenciou potencial de sensibilização no porquinho-da-índia.

Não foram realizados estudos de mutagenicidade, carcinogenicidade ou toxicidade na reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Parafina líquida e vaselina branca

6.2 Incompatibilidades

As enzimas perdem a sua atividade na presença de sais pesados que existem em vários detergentes e antissépticos. Assim, recomenda-se para a limpeza da lesão apenas solução fisiológica, água destilada (ou na falta destes, água fervida).

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ulcerase pomada é acondicionada em bisnagas de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Smith & Nephew, Lda.,
Estrada Nacional nº 10 ao Km 131, Parque Tejo - Bloco C,
2625-445 Forte da Casa

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 8415802 no Infarmed, I.P.

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

Data da primeira autorização: 7 de novembro de 1974

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO