

clotrimazol

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Creme vaginal

10mg/g

clotrimazol

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal de 10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de **creme vaginal** contém:

clotrimazol..... 10 mg

veículo q.s.p..... 1 g

(álcool benzílico, álcool cetosteárilico, estearato de sorbitana, palmitato de cetila, polissorbato 60, triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico, água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Indicado para o tratamento de infecções da região genital (vaginite) e corrimento vaginal infeccioso causados por fungos (geralmente *Candida*).

O clotrimazol também é indicado para o tratamento de infecções da área vulvar e áreas adjacentes e também inflamação da glândula e prepúcio do parceiro sexual, causadas por fungos (vulvite e balanite por *Candida*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos foram realizados com comprimido vaginal de clotrimazol 500 mg e creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% em pacientes com candidíase vulvovaginal (p. ex. Mendling et al. 2004, Becker et al. 1996, Petersen 1994, Romanowski 1994, Arendt 1989, Weisberg 1989, Hajman 1988, Brewster et al. 1986, Lebherz et al. 1985, Loendersloot et al. 1985, Siedentopf 1985, Palacio-Hernanz et al. 1984, Granitzka 1982, Keuser 1981, Wurst 1980). Esses estudos clínicos foram conduzidos com diferentes desenhos: abertos, controlados e, parte deles, como duplo-cegos. O diagnóstico clínico foi confirmado microscopicamente. O clotrimazol foi aplicado tanto em infecções primárias como em casos de reinfecções, sendo a maioria das pacientes tratadas em ambulatório. Em muitos estudos, além do tratamento intravaginal, o creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% foi também aplicado às partes externas comprometidas da pele (p.ex. Mendling et al. 2004, Woolley et al. 1995, Lawrence et al. 1990, Pavic et al. 1988, Loendersloot et al. 1985). Para se impedir reinfecção, em alguns estudos, o parceiro foi tratado concomitantemente com creme vaginal de clotrimazol 1% (Wallin et al 1977).

Estudos em pacientes com micose vulvovaginal aguda compararam clotrimazol com o tratamento placebo. Dois estudos usaram o tratamento de dose única com comprimido vaginal de clotrimazol 500mg em comparação com o placebo. Nestes estudos clínicos duplo-cegos randomizados, as taxas de cura clínica e micológica foram significativamente mais altas com clotrimazol. Em um estudo, as taxas de cura micológica foram de 90% com clotrimazol (comprimido) e 0% com placebo e em outro estudo os valores correspondentes foram de 62% versus 25% (Hughes et al. 1984, Bro 1990). Em outros dois estudos randomizados abertos, os comprimidos vaginais de 200 mg de clotrimazol por 3 dias foram comparados

com itraconazol oral e placebo oral. Em um estudo, observaram-se taxas de cura micológica de 95% para o clotrimazol (comprimido) contra 44% para o placebo no primeiro acompanhamento e 80% versus 44% no segundo acompanhamento (Stein et al. 1989). Em outro estudo, as taxas de cura clínica e micológica foram significativamente maiores nos grupos de tratamento ativo em comparação com o placebo. As taxas de cura micológica foram de 95% para clotrimazol (comprimido) quando comparado a placebo (32%). Dos pacientes com cura micológica, 17% tiveram recidiva versus 43% do grupo de placebo no segundo acompanhamento, 4 semanas após o término do tratamento (Stein et al. 1993). O tratamento com comprimido vaginal de 500 mg de clotrimazol e creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% correlacionou-se a índices elevados de cura micológica (83 – 94%). Em estudos controlados por placebo, os índices de cura micológica do placebo variaram de 0 a 44%. A melhora do quadro clínico foi observada dentro de um período de três dias a 5 dias após o início da terapia. A tolerabilidade foi boa. De acordo com Sobel e outros pesquisadores importantes neste campo, as diferenças nas formulações não são consideradas relevantes no resultado terapêutico e a escolha do tratamento é questão de preferência da paciente (Sobel et al, 2005, BASHH 2007, Achkar et al 2010, Mendeling et al 2012).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O clotrimazol, princípio ativo deste medicamento é um derivado imidazólico com atividade antimicótica de amplo espectro.

Mecanismo de ação

As células fúngicas são envoltas por uma parede celular rígida externa e uma membrana citoplasmática interna. O ergosterol é o principal esterol usado para manter a estrutura e função da membrana plasmática. O clotrimazol age inibindo a enzima lanosterol-demetilase inibindo a síntese do ergosterol. Isto causa um dano estrutural e funcional da membrana citoplasmática o que leva a uma mudança na permeabilidade celular e perda de componentes celulares de baixo peso molecular.

Propriedades Farmacodinâmicas

O clotrimazol possui amplo espectro de ação antimicótica in vitro e in vivo, que inclui dermatófitos, leveduras, bolores, etc.

Sob condições apropriadas de teste, os valores da CIM (Concentração Inibitória Mínima) para esses tipos de fungos estão na faixa entre menos de 0,062 - 8,0 µg / ml de substrato.

O modo de ação do clotrimazol é primariamente fungistático ou fungicida, dependendo da concentração de clotrimazol no local da infecção.

A atividade in vitro é limitada aos elementos fúngicos em proliferação. Os esporos de fungos são apenas levemente sensíveis.

Além de sua ação antimicótica, o clotrimazol também age sobre microrganismos gram-positivos (*Streptococos* / *Staphylococos*), e microrganismos gram-negativos (*Bacteroides* / *Gardnerella vaginalis*). Nas concentrações de 0,5 – 10 µg / ml de substrato, o clotrimazol inibe in vitro a multiplicação de *Corynebacteria* e de cocos gram-positivos (com exceção dos enterococos).

São muito raras as variantes de espécies de fungos sensíveis com resistência primária. Até o momento, o desenvolvimento de resistência secundária por fungos sensíveis sob condições terapêuticas, foi observado somente em casos muito isolados.

Propriedades Farmacocinéticas

Pesquisas farmacocinéticas após aplicação vaginal demonstraram que somente uma pequena quantidade de clotrimazol (3% a 10%) é absorvida. Graças à rápida metabolização hepática do clotrimazol absorvido em metabólitos farmacologicamente inativos, o pico das concentrações plasmáticas do clotrimazol, após aplicação vaginal de uma dose de 500 mg, foi inferior a 10 ng/ml, indicando que o clotrimazol aplicado por via intravaginal provavelmente não leve a efeitos sistêmicos mensuráveis ou a efeitos colaterais.

Dados de segurança e pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução e desenvolvimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao clotrimazol, ao álcool cetoestearílico e/ou a qualquer outro componente da formulação do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se atenção se a paciente apresentar febre (38°C ou acima), dor no baixo abdômen, dor nas costas, corrimento vaginal mal cheiroso, náusea, hemorragia vaginal associada a dor no ombro, o paciente deve consultar um médico.

Não se deve realizar o tratamento durante o período menstrual. O tratamento deve ser planejado e concluído antes do início da menstruação.

Não se deve usar absorventes internos, duchas intravaginais, espermicidas ou outros produtos vaginais durante o tratamento com este medicamento.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando este medicamento é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro.

O parceiro sexual também deve ser submetido a tratamento local se apresentar os sintomas, por ex. prurido, inflamação, etc.

O medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Deve ser evitado o contato com os olhos. Não deve ser ingerido.

O álcool cetoestearílico pode causar reação local na pele, como por exemplo, dermatite de contato.

O clotrimazol creme vaginal pode reduzir a eficácia e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como os preservativos e diafragmas quando aplicado na área genital (mulheres: intravaginalmente, lábios e área adjacente da vulva; homens: prepúcio e glândula do pênis).

Nenhum efeito tem sido observado na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser usado nos 3 primeiros meses de gravidez, exceto após criteriosa avaliação.

Embora exista uma quantidade limitada de dados clínicos sobre o uso de clotrimazol em mulheres grávidas, os estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. O clotrimazol pode ser usado durante a gravidez, mas somente sob a orientação de um profissional de saúde.

Durante a gravidez, o tratamento deve ser realizado somente com clotrimazol comprimido vaginal dose única, uma vez que esse pode ser inserido sem o uso do aplicador.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não existem dados sobre a excreção do clotrimazol no leite humano. No entanto, a absorção sistêmica é mínima após a administração e é improvável que cause efeitos sistêmicos. O clotrimazol pode ser usado durante a lactação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos em humanos sobre os efeitos do clotrimazol na fertilidade, no entanto, os estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos do medicamento na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante de clotrimazol creme vaginal e a ingestão de tacrolimo via oral (FK - 506; agente imunossupressor) pode levar ao aumento dos níveis plasmáticos de tacrolimo assim como do sirolimo. As pacientes devem, assim, serem monitoradas quanto aos sintomas de superdose de tacrolimo ou sirolimo, se necessário pela determinação do seu respectivo nível plasmático.

A seguir estão listadas as interações medicamentosas por potencial de significância clínica com clotrimazol administrado por via oral:

- di-hidroergotamina, mesilatos ergoloides, ergonovina, ergotamina, metilergonovina e oxycodona: a interação com esses medicamentos ainda não está bem estabelecida. Porém, devido à via de metabolismo ser a mesma pode haver uma probabilidade teórica de interação com essas medicações.
- fentanila: a interação com esse medicamento ainda não está bem estabelecida. Porém, devido à via de metabolismo ser a mesma pode haver uma probabilidade de interação com esse medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de 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.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de creme homogêneo branco, brilhante, isento de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Vaginite: introduzir o conteúdo de um aplicador, com cerca de 5 g de creme vaginal, uma vez por dia. A duração do tratamento é de 6 dias consecutivos.
- Vulvite e balanite por *Candida*: aplicar o creme em camada fina, friccionado as áreas afetadas (na mulher, órgãos genitais externos até o ânus; no homem, glândula e prepúcio), 2 a 3 vezes ao dia. O período normal de tratamento é de 1 a 2 semanas.

Recomendações gerais

O creme vaginal deve ser inserido na vagina o mais profundamente possível, à noite. Obtém-se inserção mais facilmente com a paciente deitada de costas, com as pernas levemente fletidas.

Se os sintomas persistirem por mais de 7 dias, a paciente talvez tenha uma condição que necessite de outro tratamento.

Se necessário, o tratamento pode ser repetido, entretanto, infecções recorrentes podem indicar uma outra doença subjacente, incluindo diabetes ou infecção por HIV. As pacientes devem ser orientadas a procurar acompanhamento médico se os sintomas retornarem dentro de dois meses.

Em geral, tanto a vagina como a vulva são afetadas, portanto, deve ser realizado tratamento combinado (tratamento das duas áreas).

Se a área vulvar e áreas adjacentes estiverem infectadas simultaneamente, deve-se também ministrar tratamento local com um creme de aplicação externa. O parceiro sexual deve ser igualmente submetido a tratamento local se houver presença de sintomas, como, por exemplo prurido, inflamação, etc.

Não se deve realizar o tratamento durante o período menstrual. O tratamento deve ser planejado e concluído antes do início da menstruação.

Não se deve usar absorventes internos, duchas intravaginais, espermicidas ou outros produtos vaginais durante o tratamento com este creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando clotrimazol creme vaginal é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro, bem como pode ser reduzida a efetividade e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como preservativos e diafragma.

Durante a gravidez, deve-se inserir o comprimido vaginal sem o uso do aplicador.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas foram baseadas em estudos clínicos.

Classe de sistema orgânico	Comum (>1/100; <1/10)	Pouco comum (>1/1000; <1/100)	Rara (>1/10000; <1/1000)
Distúrbios gastrintestinais		dor abdominal	
Distúrbios do sistema imune			reação alérgica*
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	ardência	prurido (coceira) eritema/irritação	edema (inchaço) erupção cutânea hemorragia vaginal

* Pode ser grave levando à reação anafilática (síncope, hipotensão, dispneia, urticária).

Frequência desconhecida. As reações adversas listadas a seguir foram identificadas durante o uso pós aprovação de clotrimazol. Considerando que as reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com acuracidade a frequência.

Doenças do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema, hipersensibilidade

Desordem vascular: síncope, hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia

Doenças gastrointestinais: dor abdominal, náuseas

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: erupção cutânea, urticária

Doenças do sistema reprodutivo e da mama: descamação vaginal, corrimento vaginal, hemorragia vaginal, desconforto vulvovaginal, eritema vulvovaginal, sensação de queimação vulvovaginal, prurido vulvovaginal, dor pélvica vulvovaginal.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: irritação no local de aplicação, edema, dor.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum risco de intoxicação aguda foi observado uma vez que é improvável que ocorra sobredose após aplicação tópica única vaginal ou dermatológica (aplicação sobre uma área extensa em condições favoráveis à absorção) ou ingestão oral inadvertida.

Não há antídoto específico.

As seguintes reações adversas foram relatadas associadas com a ingestão de sobredose aguda de clotrimazol: desconforto abdominal, dor no abdômen superior, diarreia, mal-estar, náusea e vômito.

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

DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica

MS - 1.8326.0167

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingo Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Estácio de Sá, 1144 – Campinas – SP

Indústria Brasileira

IB101220

Atendimento ao consumidor
@ sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Medley.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/12/2020.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2020	4372564/20-3	Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (Gino Canesten)	10/12/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
25/09/2020	3283132/20-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2019	2108907/19-8	11184 - GENÉRICO - Solicitação de alteração de categoria de venda	26/08/2020	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis

24/09/2020	3261982/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2019	2108907/19-8	11184 - GENÉRICO - Solicitação de alteração de categoria de venda	26/08/2020	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
01/08/2020	1917263/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2020	1917263/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2020	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
13/03/2017	0398397/17-8	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	22/12/2016	2636818/16-8 Canesten	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2016	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis

03/02/2016	1229882/16-4	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/02/2016	1229882/16-4	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/02/2016	DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
03/11/2015	0958283/15-5	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/11/2015	0958283/15-5	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/11/2015	N/A	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
23/10/2015	0935452/15-2	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10459 - ANVISA	23/10/2015	0935452/15-2	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10459 - ANVISA	23/10/2015	- DIZERES LEGAIS	VP / VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
03/10/2014	0887011/14-0	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10459 - ANVISA	30/06/2014 (Canesten)	0513145/14-6 (Canesten)	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2014	Não aplicável	VP / VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis

clotrimazol

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Creme vaginal

20mg/g

clotrimazol

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal de 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de **creme vaginal** contém:

clotrimazol.....20 mg

veículo q.s.p.....1 g

(álcool benzílico, álcool cetosteárfílico, estearato de sorbitana, palmitato de cetila, polissorbato 60, triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico, água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Indicado para o tratamento de infecções da região genital (vaginite) e corrimento vaginal infeccioso causados por fungos (geralmente *Candida*).

Também é indicado para o tratamento de infecções da área vulvar e áreas adjacentes e também inflamação da glândula e prepúcio do parceiro sexual, causadas por fungos (vulvite e balanite por *Candida*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos foram realizados com comprimido vaginal de clotrimazol 500 mg e creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% em pacientes com candidíase vulvovaginal (p.ex. Mendling et al. 2004, Becker et al. 1996, Petersen 1994, Romanowski 1994, Arendt 1989, Weisberg 1989, Hajman 1988, Brewster et al. 1986, Lebherz et al. 1985, Loendersloot et al. 1985, Siedentopf 1985, Palacio-Hernanz et al. 1984, Granitzka 1982, Keuser 1981, Wurst 1980). Esses estudos clínicos foram conduzidos com diferentes desenhos: abertos, controlados e, parte deles, como duplo-cegos. O diagnóstico clínico foi confirmado microscopicamente. O clotrimazol foi aplicado tanto em infecções primárias como em casos de reinfecções, sendo a maioria das pacientes tratadas em ambulatório. Em muitos estudos, além do tratamento intravaginal, o creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% foi também aplicado às partes externas comprometidas da pele (p.ex. Mendling et al. 2004, Woolley et al. 1995, Lawrence et al. 1990, Pavic et al. 1988,

Loendersloot et al. 1985). Para se impedir reinfecção, em alguns estudos, o parceiro foi tratado concomitantemente com creme vaginal de clotrimazol 1% (Wallin et al 1977).

Estudos em pacientes com micose vulvovaginal aguda compararam clotrimazol com o tratamento placebo. Dois estudos usaram o tratamento de dose única com comprimido vaginal de clotrimazol 500 mg em comparação com o placebo. Nestes estudos clínicos duplo-cegos randomizados, as taxas de cura clínica e micológica foram significativamente mais altas com clotrimazol. Em um estudo, as taxas de cura micológica foram de 90% com clotrimazol (comprimido) e 0% com placebo e em outro estudo os valores correspondentes foram de 62% versus 25% (Hughes et al. 1984, Bro 1990). Em outros dois estudos randomizados abertos, os comprimidos vaginais de 200 mg de clotrimazol por 3 dias foram comparados com itraconazol oral e placebo oral. Em um estudo, observaram-se taxas de cura micológica de 95% para o clotrimazol (comprimido) contra 44% para o placebo no primeiro acompanhamento e 80% versus 44% no segundo acompanhamento (Stein et al. 1989). Em outro estudo, as taxas de cura clínica e micológica foram significativamente maiores nos grupos de tratamento ativo em comparação com o placebo. As taxas de cura micológica foram de 95% para clotrimazol (comprimido) quando comparado a placebo (32%). Dos pacientes com cura micológica, 17% tiveram recidiva versus 43% do grupo de placebo no segundo acompanhamento, 4 semanas após o término do tratamento (Stein et al. 1993).

O tratamento com comprimido vaginal de 500mg de clotrimazol e creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% correlacionou-se a índices elevados de cura micológica (83 – 94%). Em estudos controlados por placebo, os índices de cura micológica do placebo variaram de 0 a 44%. A melhora do quadro clínico foi observada dentro de um período de três dias a 5 dias após o início da terapia. A tolerabilidade foi boa.

De acordo com Sobel e outros pesquisadores importantes neste campo, as diferenças nas formulações não são consideradas relevantes no resultado terapêutico e a escolha do tratamento é questão de preferência da paciente (Sobel et al, 2005, BASHH 2007, Achkar et al 2010, Mendeling et al 2012).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O clotrimazol, princípio ativo deste medicamento, é um derivado imidazólico com atividade antimicótica de amplo espectro.

Mecanismo de ação

As células fúngicas são envoltas por uma parede celular rígida externa e uma membrana citoplasmática interna. O ergosterol é o principal esterol usado para manter a estrutura e função da membrana plasmática. O clotrimazol age inibindo a enzima lanosterol-demetilase inibindo a síntese do ergosterol. Isto causa um dano estrutural e funcional da membrana citoplasmática o que leva a uma mudança na permeabilidade celular e perda de componentes celulares de baixo peso molecular.

Propriedades Farmacodinâmicas

O clotrimazol possui amplo espectro de ação antimicótica in vitro e in vivo, que inclui dermatófitos, leveduras, bolores, etc.

Sob condições apropriadas de teste, os valores da CIM (Concentração Inibitória Mínima) para esses tipos de fungos estão na faixa entre menos de 0,062 - 8,0 µg/ml de substrato.

O modo de ação do clotrimazol é primariamente fungistático ou fungicida, dependendo da concentração de clotrimazol no local da infecção.

A atividade in vitro é limitada aos elementos fúngicos em proliferação. Os esporos de fungos são apenas levemente sensíveis.

Além de sua ação antimicótica, o clotrimazol também age sobre microrganismos gram-positivos (*Streptococos/Staphylococos*), e microrganismos gram-negativos (*Bacteroides/Gardnerella vaginalis*).

Nas concentrações de 0,5-10 µg/ml de substrato, o clotrimazol inibe in vitro a multiplicação de *Corynebacteria* e de cocos gram-positivos (com exceção dos enterococos).

São muito raras as variantes de espécies de fungos sensíveis com resistência primária. Até o momento, o desenvolvimento de resistência secundária por fungos sensíveis sob condições terapêuticas, foi observado somente em casos isolados.

Propriedades Farmacocinéticas

Pesquisas farmacocinéticas após aplicação vaginal demonstraram que somente uma pequena quantidade de clotrimazol (3% a 10%) é absorvida. Graças à rápida metabolização hepática do clotrimazol absorvido em metabólitos farmacologicamente inativos, o pico das concentrações plasmáticas de clotrimazol após aplicação vaginal de uma dose de 500 mg foi inferior a 10 ng/ml, indicando que o clotrimazol aplicado por via intravaginal provavelmente não leve a efeitos sistêmicos mensuráveis ou a efeitos colaterais.

Dados de segurança e pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao clotrimazol, ao álcool cetoestearílico e/ou a qualquer outro componente da formulação do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se atenção se a paciente apresentar febre (38°C ou acima), dor no baixo abdômen, dor nas costas, corrimento vaginal mal cheiroso, náusea, hemorragia vaginal e/ou associada a dor no ombro, o paciente deve consultar um médico.

Não se deve realizar o tratamento durante o período menstrual. O tratamento deve ser planejado e concluído antes do início da menstruação.

Não se deve usar absorventes internos, duchas intravaginais, espermicidas ou outros produtos vaginais durante o tratamento com este medicamento.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando este medicamento é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro.

O parceiro sexual também deve ser submetido a tratamento local se apresentar os sintomas, por ex. prurido, inflamação, etc.

O medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Deve ser evitado o contato com os olhos. Não deve ser ingerido.

O álcool cetosteárilico pode causar reação local na pele, como por exemplo, dermatite de contato.

O clotrimazol creme vaginal pode reduzir a eficácia e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como os preservativos e diafragmas, quando aplicado na área genital (mulheres: intravaginalmente, lábios e área adjacente da vulva; homens: prepúcio e glândula do pênis).

Nenhum efeito tem sido observado na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser usado nos 3 primeiros meses de gravidez, exceto após criteriosa avaliação.

Embora exista uma quantidade limitada de dados clínicos sobre o uso de clotrimazol em mulheres grávidas, os estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. O clotrimazol pode ser usado durante a gravidez, mas somente sob a orientação de um profissional de saúde.

Durante a gravidez, o tratamento deve ser realizado somente com clotrimazol comprimido vaginal dose única, uma vez que este pode ser inserido sem o uso do aplicador.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não existem dados sobre a excreção do clotrimazol no leite humano. No entanto, a absorção sistêmica é mínima após a administração e é improvável que cause efeitos sistêmicos. O clotrimazol pode ser usado durante a lactação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos em humanos sobre os efeitos do clotrimazol na fertilidade, no entanto, os estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos do medicamento na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante de clotrimazol creme vaginal e de tacrolimo via oral (FK 506; agente imunossupressor) pode levar ao aumento dos níveis plasmáticos de tacrolimo assim como do sirolimo. As pacientes devem, assim, serem monitoradas quanto aos sintomas de superdose de tacrolimo ou sirolimo, se necessário pela determinação do seu respectivo nível plasmático.

A seguir estão listadas as interações medicamentosas por potencial de significância clínica com clotrimazol administrado por via oral:

- di-hidroergotamina, mesilatos ergoloides, ergonovina, ergotamina, metilergonovina e oxicodona: a interação com esses medicamentos ainda não está bem estabelecida. Porém, devido à via de metabolismo ser a mesma pode haver uma probabilidade teórica de interação com essas medicações.
- fentanila: a interação com esse medicamento ainda não está bem estabelecida. Porém, devido à via de metabolismo ser a mesma pode haver uma probabilidade de interação com esse medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de 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.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de creme homogêneo branco, brilhante, isento de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Vaginite: introduzir o conteúdo de um aplicador, com cerca de 5 g de creme vaginal, uma vez por dia. A duração do tratamento é de 3 dias consecutivos.
- Vulvite e balanite por *Candida*: aplicar o creme em camada fina, friccionado as áreas afetadas (na mulher, órgãos genitais externos até o ânus; no homem, glândula e prepúcio), 2 a 3 vezes ao dia. O período normal de tratamento é de 1 a 2 semanas.

Recomendações gerais

O creme vaginal deve ser inserido na vagina o mais profundamente possível, à noite. Obtém-se inserção mais facilmente com a paciente deitada de costas, com as pernas levemente fletidas.

Se os sintomas persistirem por mais de 7 dias, a paciente talvez tenha uma condição que necessite de outro tratamento.

Se necessário, o tratamento pode ser repetido, entretanto, infecções recorrentes podem indicar uma outra doença subjacente, incluindo diabetes ou infecção por HIV. As pacientes devem ser orientadas a procurar acompanhamento médico se os sintomas retornarem dentro de dois meses.

Em geral, tanto a vagina como a vulva são afetadas, portanto, deve-se realizar um tratamento combinado (tratamento das duas áreas).

Se a área vulvar e as áreas adjacentes estiverem infectadas simultaneamente, deve-se também ministrar tratamento local com um creme de aplicação externa. O parceiro sexual deve ser igualmente submetido a tratamento local se houver presença de sintomas,

como, por exemplo prurido, inflamação, etc.

Não se deve realizar o tratamento durante o período menstrual. O tratamento deve ser planejado e concluído antes do início da menstruação.

Não se deve usar absorventes internos, duchas intravaginais, espermicidas ou outros produtos vaginais durante o tratamento com este creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando clotrimazol creme vaginal é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro, bem como pode ser reduzida e a efetividade e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como preservativos e diafragma.

Durante a gravidez deve-se inserir o comprimido vaginal sem o uso do aplicador.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas foram baseadas em estudos clínicos.

Classe de sistema orgânico	Comum (>1/100; <1/10)	Pouco comum (>1/1000; <1/100)	Rara (>1/10000; <1/1000)
Distúrbios gastrintestinais		dor abdominal	
Distúrbios do sistema imune			reação alérgica*
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	ardência	prurido eritema/irritação	edema erupção cutânea hemorragia vaginal

* Pode ser grave levando à reação anafilática (síncope, hipotensão, dispneia, urticária).

Frequência desconhecida. As reações adversas listadas a seguir foram identificadas durante o uso pós aprovação de clotrimazol. Considerando que as reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com acuracidade a frequência.

Doenças do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema, hipersensibilidade

Desordem vascular: síncope, hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia

Doenças gastrointestinais: dor abdominal, náuseas

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: erupção cutânea, urticária

Doenças do sistema reprodutivo e da mama: descamação vaginal, corrimento vaginal, hemorragia vaginal, desconforto vulvovaginal, eritema vulvovaginal, sensação de queimação vulvovaginal, prurido vulvovaginal, dor pélvica vulvovaginal.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: irritação no local de aplicação, edema, dor.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum risco de intoxicação aguda foi observado uma vez que é improvável que ocorra sobredose após aplicação tópica única vaginal ou dermatológica (aplicação sobre uma área extensa em condições favoráveis à absorção) ou ingestão oral inadvertida. Não há antídoto específico.

As seguintes reações adversas foram relatadas associadas com a ingestão de sobredose aguda de clotrimazol: desconforto

abdominal, dor no abdômen superior, diarreia, mal-estar, náusea e vômito.

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

DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica

MS - 1.8326.0167

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº 40.796

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingo Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Estácio de Sá, 1144 – Campinas – SP

Indústria Brasileira

IB101220



Medley.



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/12/2020.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2020	4372564/20-3	Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (Gino Canesten)	10/12/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
25/09/2020	3283132/20-3	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2019	2108907/19-8	11184 - GENÉRICO - Solicitação de alteração de categoria de venda	26/08/2020	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis

24/09/2020	3261982/20-1	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2019	2108907/19-8	11184 - GENÉRICO - Solicitação de alteração de categoria de venda	26/08/2020	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
01/08/2020	1917263/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2020	1917263/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2020	- DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
13/03/2017	0398397/17-8	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	22/12/2016	2636818/16-8 Canesten	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2016	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis

03/02/2016	1229882/16-4	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/02/2016	1229882/16-4	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/02/2016	DIZERES LEGAIS	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
03/11/2015	0958283/15-5	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/11/2015	0958283/15-5	GENÉRICO – Notificação de alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10452 - ANVISA	03/11/2015	N/A	VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
23/10/2015	0935452/15-2	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10459 - ANVISA	23/10/2015	0935452/15-2	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10459 - ANVISA	23/10/2015	- DIZERES LEGAIS	VP / VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis 20 mg/g: embalagem com 20 g + 3 aplicadores descartáveis
03/10/2014	0887011/14-0	GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 - 10459 - ANVISA	30/06/2014 (Canesten)	0513145/14-6 (Canesten)	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	30/06/2014	Não aplicável	VP / VPS	10 mg/g: embalagem com 35 g + 6 aplicadores descartáveis