

Anexo A

TRICOMAX

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Creme vaginal

100mg + 20.000 UI

TRICOMAX

metronidazol / nistatina

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tricomax

Metonidazol / nistatina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Creme vaginal 100mg/g + 20.000 UI/g: cartucho com 1 bisnaga com 50 g de creme vaginal, acompanhada de 10 aplicadores descartáveis.

USO GINECOLÓGICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 g de creme vaginal contém

Metronidazol 500 mg

Nistatina 24,4 mg (100.000 UI)

Excipiente q.s.p 5 g

Excipientes: petrolato líquido, cera emulsificante (polawax), metilparabeno, álcool etílico 96° GL e água purificada.

II – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRICOMAX é indicado para o tratamento de vaginites específicas por *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* ou por associação de ambos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do metronidazol mais nistatina pode ser confirmada no estudo de Topete et al. que em seu estudo longitudinal prospectivo duplo cego envolvendo 70 pacientes portadoras de candidíase vaginal, após tratamento de 7 dias, 100% se apresentaram curadas, posteriormente, ao final do estudo (TOPETE, 2004).

Somera et al. publicaram um estudo multicêntrico confirmando a eficácia de metronidazol e nistatina no tratamento da tricomoníase e candidíase vaginal, onde 1498 pacientes foram envolvidas com um índice de cura de 96,5% (SOMERA, 1987).

Lapointe publicou um estudo envolvendo também 20 pacientes portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal, que foram tratadas com metronidazol mais Nistatina por 10 dias consecutivos (LAPOINTE, 1976).

Pulkkinen et al. publicou estudo randomizado em 2 grupos, envolvendo 66 mulheres, pacientes estas portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal entre outras patologias, sendo que o grupo tratado com metronidazol mais nistatina apresentou índice de cura de 97% (PULKKINEN, 1994).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Metronidazol

O metronidazol é um anti-infeccioso de uso local do grupo dos nitro-5-imidazóis. O espectro antimicrobiano do metronidazol é o seguinte:

- Espécies habitualmente sensíveis ($MIC \leq 4 \mu g/mL$) (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis):

Peptostreptococcus, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*, *Bacteroides sp*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.

- Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma: *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.

- Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Nistatina

A nistatina é um antibiótico antifúngico polieno que interfere na permeabilidade da membrana celular de fungos sensíveis, ligando-se a esteróis específicos, ergosterol principalmente, que são encontrados somente nas membranas plasmáticas de fungos. Esta ligação causa a formação de poros ou canais na membrana que permitem extravasamento de substâncias vitais à célula. A principal ação de nistatina é contra *Candida spp*.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre entre 8 e 12 horas.

Metronidazol

Após administração por via vaginal, a passagem sistêmica é pequena. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas e ligação às proteínas plasmáticas é baixa, inferior a 20%. A distribuição é rápida e importante nos pulmões, rins, fígado, bile, líquido, pele, saliva e secreções vaginais.

O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado através do leite materno. Seu metabolismo é principalmente hepático: são formados dois metabólitos óxidos ativos não conjugados (atividade de 5 a 30%).

A excreção é principalmente urinária: o metronidazol e seus metabólitos óxidos, excretados através da urina, representam aproximadamente 35 a 65% da dose absorvida.

Nistatina

A nistatina não é absorvida através da pele ou membranas mucosas quando utilizada topicamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRICOMAX é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico, à nistatina e/ou aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de TRICOMAX em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e o paciente deve ser monitorizada quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, vertigem e crises convulsivas.

As pacientes devem ser alertadas que os metabólitos do metronidazol podem provocar escurecimento da urina.

Durante a menstruação, o tratamento com TRICOMAX não é afetado. Se houver previsão de início do próximo ciclo menstrual antes do término do tratamento prescrito pelo médico, recomenda-se, quando possível, postergar o início do tratamento para o dia seguinte ao término do ciclo menstrual. Caso o tratamento não esteja no início, complete-o até o seu término.

As pacientes devem ser aconselhadas a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação, durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).

A nistatina pode danificar preservativos de látex e, por isso, precauções contraceptivas adicionais são necessárias durante o tratamento.

Populações especiais

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosos.

TRICOMAX deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

TRICOMAX deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa do sistema nervoso central periférico, aguda ou crônica, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Gravidez e lactação

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana ainda são desconhecidos.

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, vertigem, alucinações, convulsões ou alterações visuais e aconselhadas a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Carcinogenicidade

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram nenhuma evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

Portanto, o uso de TRICOMAX em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Mutagenicidade

O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias *in vitro*. Em estudos conduzidos em células de mamíferos *in vitro*, assim como em roedores ou humanos *in vivo*, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos, enquanto outros não.

Portanto, o uso de TRICOMAX em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e no mínimo 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

Dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

Lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

Ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

5-fluorouracil: diminuição do clearance do 5-fluorouracil, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRICOMAX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

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

Creme amarelo claro, homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

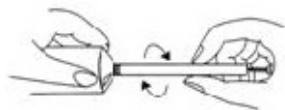
“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

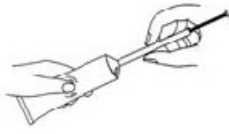
Modo de aplicação:

Modo de Aplicação

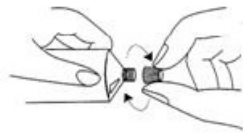
1. Remover a tampa da bisnaga e rosqueá-la no aplicador (calibrado para 5 gramas).



2. Pressionar a base da bisnaga até encher completamente o aplicador; excedendo apenas um pouco na ponta, para facilitar a aplicação.



3. Retirar a bisnaga e fechá-la novamente.



4. Introduzir o aplicador profundamente na cavidade vaginal e empurrar o êmbolo até esvaziar completamente o aplicador. Para facilitar a aplicação, recomenda-se que a paciente esteja deitada, com as pernas elevadas.



Posologia:

Fazer 1 aplicação de preferência à noite, ao deitar-se, durante 10 dias.

Cada aplicação (5 g de creme vaginal) contém 500 mg de metronidazol e 24,4 mg (100.000UI) de nistatina.

Não há estudos dos efeitos de TRICOMAX administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, seu uso deve ser somente ginecológico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

- Reações adversas atribuídas ao metronidazol

Distúrbios gastrintestinais: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/língua peluda (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios no sistema imunológico: angioedema, choque anafilático, foram relatados raros casos de dermatite alérgica de contato devido à nistatina.

Distúrbios no sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaleia, convulsões, vertigem, relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

Distúrbios visuais: alterações visuais transitórias como diplopia e miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual, alteração da visualização de cores, neuropatia óptica/neurite.

Distúrbios no sangue e sistema linfático: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares:

- foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia.

- foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outras drogas antibióticas.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo:

rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais:

febre.

- Reações adversas atribuídas à nistatina

Reações dermatológicas:

- foram relatados vários tipos de erupções cutâneas;

- pode ocorrer ocasionalmente irritação cutânea de grau moderado a severo após a administração tópica de nistatina;

- foi relatado caso de Síndrome de Stevens-Johnson após o uso de nistatina pomada.

Sistema geniturinário: foram relatados raros casos de vaginites como irritação e dor na área vulvovaginal após uso intravaginal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Apesar de a correta via de administração de TRICOMAX ser vaginal e, não se dispor de informações sobre casos de superdosagem por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais. Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve. Não existe antídoto específico para superdoses com metronidazol. Em caso de suspeita de superdoses maciças, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro M.S. 1.0715.0089.003-5

Farmacêutico Responsável: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 134 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.4370001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800-7706632

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/12/2013.



Anexo B

Histórico de Alteração da bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|----------------------|---|--|-------------------|---------|-------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | Número do expediente | Assunto | Data do expediente | N.º do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de Bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| | - | 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | | | | | | | |