

benzoilmetronidazol + nistatina + cloreto de benzalcônio

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
creme vaginal
62,5 mg/g + 25.000 UI/g + 1,25 mg/g

benzoilmetronidazol + nistatina + cloreto de benzalcônio
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal de 62,5 mg/g + 25.000 UI/g + 1,25 mg/g: embalagem com 40 g + 10 aplicadores ginecológicos.

USO GINECOLÓGICO
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 4 g de creme vaginal contém:

benzoilmetronidazol	250 mg
nistatina	100.000 UI
cloreto de benzalcônio	5 mg
excipientes q.s.p.	4 g
(cera emulsificante não iônica, edetato dissódico di-hidratado, hidróxido de alumínio, metilparabeno, miristato de isopropila, propilenoglicol, propilparabeno, simeticona, triglicerídeo de ácidos cáprico e caprílico, ureia, água purificada)	

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este creme vaginal está indicado ao tratamento dos corrimentos genitais sendo os principais a vaginose bacteriana, candidíase vaginal e tricomoníase. Apresenta em sua formulação uma associação de agentes específicos de ampla e comprovada eficácia contra infecções genitais provocadas por diversos agentes etiológicos como *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis*, entre outras bactérias inespecíficas, causadoras de vulvovaginites, colpites e cervicites.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo comparando metronidazol oral ao metronidazol gel vaginal a 0,75%, 56 pacientes receberam terapia intravaginal duas vezes por dia durante cinco dias, e 56 receberam 500 mg de metronidazol por via oral duas vezes por dia por sete dias. Os tratamentos foram igualmente eficazes na cura da vaginose bacteriana, tanto na primeira visita de retorno (11-17 dias após o início da terapia), quanto na visita final (um mês após a terapia). As taxas de cura de 84% e 85% foram observadas no primeiro retorno para as pacientes tratadas com metronidazol intravaginal e oral, respectivamente. Na visita final, 71% das pacientes em cada grupo de tratamento foram consideradas curadas. A cura microbiológica, avaliada pela coloração de Gram, foi consistente com os achados clínicos. As taxas de recorrência também foram semelhantes para ambos os grupos de tratamento. No grupo tratado por via intravaginal, 79% das pacientes consideradas curadas no primeiro retorno permaneceram curadas na visita final, em comparação com 78% das doentes tratadas com metronidazol oral.

Pacientes com vaginose bacteriana foram incluídas em dois estudos multicêntricos duplo-cego de metronidazol gel vaginal a 0,75% (duas vezes por dia) *versus* placebo em gel. Um total de 87 pacientes foram incluídas no primeiro estudo: 45 pacientes foram randomizadas para o uso intravaginal de metronidazol, e 42 para o uso do placebo. Um total de 69 pacientes foram incluídas no segundo estudo: 41 pacientes para o uso intravaginal de metronidazol, e 28 para receber placebo. No primeiro estudo, as taxas de cura foram, no primeiro retorno (17-21 dias) de 81% para o metronidazol e de 11% para o placebo. Taxas de cura clínica no retorno final (um mês após a terapia) foram de 76% para metronidazol e de 6% para o placebo. Resultados comparáveis foram observados no segundo estudo, nos quais a cura clínica no primeiro retorno (9-12 dias) foi de 82% para metronidazol e de 39% para o placebo. As taxas de cura no retorno final (um mês) foram de 69% para o metronidazol e de 13% para o placebo.

Um estudo duplo-cego avaliou a eficácia e segurança do creme vaginal de nistatina em comparação com placebo para o tratamento de candidíase vulvovaginal. Foram selecionadas 50 mulheres com diagnóstico de vaginite por monília e divididas randomicamente em dos grupos de 25 cada. Cada paciente aplicou 5g de nistatina (100.000 UI/g) e 5g de placebo. O resultado clínico foi significativamente melhor no grupo nistatina do que no grupo que recebeu placebo.

Todas as culturas foram positivas antes do tratamento. A investigação foi realizada durante o tratamento (4º ao 7º dia), que permaneceram positivas em 3 casos de 21 pacientes no grupo da nistatina e 9 em 21 casos no grupo placebo. A cultura pós-tratamento realizado 4 a 7 dias após o tratamento, demonstrou significativamente negatividade no grupo que fez uso de nistatina creme quando comparado ao grupo placebo. O trabalho apresentou a conclusão que o agente antifúngico nistatina demonstrou superioridade em relação ao placebo tanto nas repostas clínica e micológica como também em sua segurança.

Um estudo comparando a eficácia da nistatina em creme vaginal com fluconazol por via oral em mulheres brasileiras com sinais e sintomas de candidíase vulvovaginal foi realizado. Foram obtidos dados completos (isolamento e identificação) das culturas de leveduras vaginais de 111 pacientes: 53,2% das leveduras foram *Candida albicans*, 27,0% *C. glabrata*, 13,5% *C. tropicalis* e 6,3% *C. parapsilosis*. Os isolados foram divididos em 2 grupos: espécies de *Candida albicans* (n=59) e espécies não-albicans (n=52). A taxa média de cura de fluconazol (87%) e da nistatina (74%) foi semelhante; a taxa de cura no grupo de mulheres com *C. albicans* foi elevada em ambos os tratamentos (fluconazol e nistatina). Não houve relatos de eventos adversos.

Três drogas administradas por via intravaginal foram comparadas para o tratamento de candidíase vaginal em 161 mulheres: nistatina (100.000 unidades/dia, durante 14 dias), clotrimazol (100 mg/dia durante 6 dias) e miconazol (100 mg/dia durante 14 dias ou 100 mg duas vezes por dia durante 7 dias). As taxas de cura de 4 semanas variou de 86% a 93% para as 3 drogas, sendo consideradas igualmente eficazes.

O tratamento com cloreto de benzalcônio (óvulo intravaginal por dia durante 07 dias) associado a lavagens externas uma preparação de cloreto de benzalcônio com cloreto de dimetil-didecil amonio durante o mesmo período, permitiu a obtenção de um taxa de cura de 86,7% após três semanas a partir do final do tratamento, com poucos efeitos secundários, limitado a intolerâncias locais passageiras e com boa adesão. Neste estudo, o composto demonstrou eficaz ação bactericida e bacteriostática contra a maioria das bactérias aeróbias e anaeróbias encontradas no quadro de vaginose bacteriana, em especial contra *Mobiluncus* e *Gardnerella vaginalis*, e também contra micoplasmas. Depois de três semanas de tratamento foi registrado desaparecimento de clue-cells 81,2% das pacientes tratadas respeitando a presença dos lactobacilus vaginais.

Em 1971 ocorreu o primeiro estudo com a associação, na ocasião composto por 500 mg de metronidazol + 100.000 U.I. de nistatina na apresentação de óvulos vaginais. O estudo foi realizado com 50 voluntárias com diagnóstico de tricomoníase, que receberam o tratamento na dose de uma aplicação ao dia, por um período de doze a quinze dias. O tratamento apresentou resultado satisfatório em 92% das pacientes, sendo 84% com cura total e 8% com melhora acentuada. Concluiu-se que ocorreu um índice elevado de cura, surgimento da flora vaginal normal logo após o tratamento e apenas um caso de intolerância acentuada, cujo principal efeito adverso demonstrado foi o prurido vulvar acentuado com surgimento de edema vulvar no quarto dia.

Outro estudo foi desenvolvido com a finalidade de avaliar a associação de 500 mg de metronidazol (benzoi) + 50 mg econazol (nitrato) e 5 mg cloreto de benzalcônio para o tratamento de colpites. Foram selecionadas 32 pacientes que apresentavam quadro clínico de leucorreia de etiologias variadas (tricomoníase, monilíase e infecções por outras bactérias). As pacientes receberam a associação na apresentação creme diariamente por um período de 10 dias. Os critérios de avaliação da eficácia foram: excelente (pacientes com bacterioscopia negativa e sem queixas), boa (pacientes com bacterioscopia positiva e sem queixas) e má (pacientes com bacterioscopia positiva e com queixas). Além disso, avaliaram a tolerância e o índice terapêutico. Os dados obtidos nos exames ginecológicos e bacterioscópicos realizados 15 dias após o final do tratamento demonstraram que em 26 casos a eficácia foi excelente, em 4 casos a eficácia foi considerada boa, sendo má em apenas 3. Como conclusão os autores demonstraram que a associação em creme vaginal é útil no tratamento das colpites específicas e inespecíficas.

Não houve ocorrência de efeitos adversos.

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, foi usado para comparar o tratamento de vaginose bacteriana com a associação de metronidazol 500 mg com nistatina 100.000 UI intravaginal em relação à monoterapia de metronidazol gel 37,5 mg. Ambos os tratamentos foram realizados em 151 pacientes, na apresentação intravaginal, uma vez por dia durante 5 dias. A associação de metronidazol com nistatina foi significativamente mais eficaz no tratamento da vaginose bacteriana do que a monoterapia.

McGREGOR, J.A. *et al.* Efficacy of MetroGel-Vaginal versus oral metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis: a randomized, single blind parallel comparison. Presented at the Eleventh Meeting of the International Society for STD Research, New Orleans, LA, August, 1995.

HILLIER, S. et al. Microbiologic efficacy of intravaginal clindamycin cream for the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.*, v.76, n.3, p.407-413, 1990.

LIVENGOOD, C.H. et al. Bacterial vaginosis: efficacy and safety of intravaginal metronidazole treatment. *Am J Obstet Gynecol.*, v.170, p.759-764, 1994.

ISAACS, J. H. Nystatin vaginal cream in monilial vaginitis. *IMJ Ill Med J*, v. 143, n. 3, p. 240-1, 1973.

MARTINS, H. P. et al. Efficacy of fluconazole and nystatin in the treatment of vaginal *Candida* species. *Acta Derm Venereol*, v. 92, n. 1, p. 78-82, 2012.

ELIOT, B. W., Howat RC, & Mack AE: A comparison between the effects of nystatin, clotrimazole, and miconazole on vaginal candidiasis. *Br J Obstet Gynecol* 1979; 86:572-577

BATTAGLIA, F. et al. I Sali quaternari di ammonio in ginecologia ed ostetricia. *Minerva Ginecol*, v. 52, p. 471-484, 2000. MOREIRA FILHO, R. Avaliação terapêutica de uma nova droga vaginal. *O Hospital*, v 79, n.1, p, 153-156, 1971

PONTES, A. C. et al. Ensaio clínico de um novo creme vaginal na terapêutica das colpites. *Jornal Brasileiro de Ginecologia*, v. 93, n. 5, p. 299-301, 1983.

SANCHEZ, S. et al. Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 191, p. 1898-906, 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O metronidazol é uma substância nitroimidazólica com propriedades tanto bactericidas como antiprotzoárias (tricomonicida). Sua metabolização é hepática e sua excreção é fecal em administrações de uso vaginal. A absorção dessa droga por via vaginal é muito pequena. A absorção do metronidazol gel 0,75% na dosagem de 5 g produziu uma variação de $C_{\text{máx}}$ nos valores de 0,2 a 0,3 mg/L com um $T_{\text{máx}}$ de 8,3 a 8,5 horas, enquanto a absorção do creme intravaginal produziu uma $C_{\text{máx}}$ de 1,86 mg/L. A meia vida biológica do metronidazol varia de 6 a 14 horas. A biodisponibilidade do metronidazol por via vaginal é de 56%.

A nistatina, uma substância fungistática e fungicida, que apresenta início de ação em torno de 24 a 72 horas. A absorção tópica da nistatina é mínima; age ligando-se à membrana citoplasmática do fungo e é eliminada pelas fezes.

O cloreto de benzalcônio é um surfactante catiônico de amônio quaternário com propriedades antissépticas e de rápido efeito no uso tópico; apresenta uma duração de ação moderadamente longa e sua provável ação é por inativação enzimática bacteriana. Seu espectro de ação germicida abrange variadas bactérias e fungos, incluindo protozoários.

Em decorrência das ações das três substâncias presentes na sua formulação, o metronidazol, um potente bactericida e tricomonicida de ação direta; a nistatina, um antibiótico fungistático e fungicida contra todas as espécies de *Candida* que infectam a espécie humana e o cloreto de benzalcônio, um germicida de amplo espectro, ativo contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, este medicamento torna-se uma terapêutica eficaz de amplo espectro de ação no tratamento de infecções genitais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. Ele também é contraindicado em pacientes que fazem ou fizeram uso de álcool ou preparações que contenham propilenoglicol até 03 dias antes da administração da droga. Este medicamento é contraindicado em pacientes que fazem ou fizeram uso de dissulfiram até duas semanas que antecederam o uso da medicação.

O uso de metronidazol é contraindicado durante o primeiro trimestre da gestação.

Este medicamento é contraindicado para uso por gestantes no primeiro trimestre de gestação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Está contraindicado o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento, pois o álcool produz acúmulo de acetaldeído por interferência com a oxidação do mesmo, dando lugar a efeitos semelhantes ao dissulfiram (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, dores de cabeça e rubor).

Este creme deverá ser aplicado somente por via vaginal. Se em contato com os olhos, pode causar irritação ocular.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

O creme vaginal de benzoilmetronidazol + nistatina + cloreto de benzalcônio deve ser usado com cautela durante a amamentação, pois dados de segurança não foram ainda determinados.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

São poucos os relatos de interação medicamentosa com uso de metronidazol intravaginal:

Gravidade: Maior

- etanol: o consumo de etanol, sob qualquer forma, (por exemplo, bebidas alcoólicas e as preparações que contenham etanol ou propilenoglicol) é contraindicado durante a terapia com metronidazol e pelo menos 3 dias após a descontinuação da droga.
- dissulfiram: o uso concomitante de dissulfiram e metronidazol pode causar sintomas psicóticos e confusão mental. O metronidazol não deve ser administrado em pacientes que fizeram uso de dissulfiram nos últimos 14 dias.

Gravidade: Moderada.

- lítio: o uso de metronidazol diminui a depuração renal de lítio, podendo ocasionar aumento no nível sérico e toxicidade do mesmo (fraqueza, diarreia, confusão mental, vômitos), por esse motivo, o paciente que faz uso de lítio e metronidazol ao mesmo tempo deve ser monitorado quanto aos níveis séricos de lítio e quanto aos possíveis sintomas de toxicidade.
- dicumarínicos: o metronidazol está relacionado a um aumento da atividade dos anticoagulantes orais devido a inibição do metabolismo dos warfarínicos, podendo potencializar o seu efeito anticoagulante.

Algumas preparações intravaginais de nistatina podem danificar os contraceptivos de látex e por esse motivo precauções contraceptivas adicionais podem ser necessárias durante o tratamento com a droga.

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, amarelo e livre de corpos estranhos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

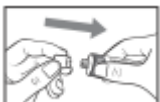
Para sua segurança, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer o uso de objetos cortantes. A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O aplicador preenchido até a trava do êmbolo consome, por dose, a quantidade máxima de 4 g do produto, considerando-se inclusive o resíduo que permanece no mesmo. O conteúdo de creme é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

Introduzir um aplicador cheio (4 g) por noite, profundamente na vagina, durante 10 dias consecutivos.

1. Lavar as mãos antes e após o uso do creme e evitar o contato direto das mãos com o local de aplicação.
2. Retire a tampa da bisnaga.



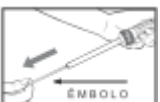
3. Perfure o lacre da bisnaga, introduzindo o bico perfurante da tampa.



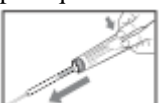
4. Rosqueie completamente a cânula do aplicador ao bico da bisnaga.



5. Segure a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxe o êmbolo do aplicador até encostar no final da cânula.



6. Com o êmbolo puxado, aperte VAGAROSAMENTE a base da bisnaga com os dedos, de maneira a forçar a entrada do creme na cânula do aplicador, preenchendo todo o espaço vazio, com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo..



7. Desrosqueie o aplicador e feche a bisnaga.
8. Introduza delicadamente a cânula do aplicador na vagina, o mais profundamente possível, e empurre o êmbolo, até esvaziar o aplicador.
9. A aplicação faz-se com maior facilidade estando a paciente deitada de costas, com as pernas dobradas e os joelhos afastados.
10. A cada aplicação, utilizar um novo aplicador e após o uso, inutilizá-lo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$): corrimento vaginal (12%), vaginite (10 a 15%),

Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$): cefaleia (5%), desconforto abdominal (7%), diarreia (1%), inapetência (1%), náusea (4%).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): prurido, erupções cutâneas, eczema.

Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$): vermelhidão cutânea, reação de hipersensibilidade.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): Síndrome de Stevens-Johnson.

Em contato com os olhos, este medicamento pode provocar lacrimejamento e irritação ocular.

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

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdosagem com este medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

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

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS - 1.0181.0518

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

IB010714



Anexo B
Histórico de alteração para a 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
28/07/2014	Gerado no momento do peticionamento	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/07/2014	Gerado no momento do peticionamento	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	VPS	Bisnaga com 40 g + 10 aplicadores