

KOLLAGENASE COM CLORANFENICOL
(colagenase + cloranfenicol)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Pomada dermatológica 0,6 U/g + 0,01 g/g

MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Kollagenase com cloranfenicol
colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g

APRESENTAÇÕES

Pomada dermatológica

Embalagem com 1 e 10 bisnagas de 30g.

Embalagem com 1 bisnaga de 15g + espátula.

Embalagem com 1 bisnaga de 50g + espátula.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de pomada contém:

colagenase.....0,6 U

cloranfenicol.....0,01g

veículo q.s.p.....1,0g

(veículo: vaselina líquida, vaselina sólida).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kollagenase com cloranfenicol é destinado à limpeza de lesões, independentemente de sua origem e localização: em ulcerações e necroses (úlceras varicosas, úlcera de decúbito, gangrenas das extremidades, especialmente gangrena diabética, congelamentos); em lesões de difícil cura (lesões pós-operatórias, por irradiação e por acidentes); antes de transplantes cutâneos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artigo de revisão evidenciou as vantagens da colagenase na prática clínica: remove seletivamente o tecido morto pela clivagem de filamentos de colágeno; procedimento indolor sem sangramento, pode ser utilizado em instalações de cuidados a longo prazo e em atendimento domiciliar; pode ser usado em combinação com desbridamento mecânico; aumenta a formação de tecido de granulação; promove a atração de células inflamatórias e fibroblastos para a ferida.¹

Estudo duplo cego avaliou a eficácia e tolerabilidade de três formulações de limpeza enzimática de feridas (colagenase/cloranfenicol=I; DNase fibrinolisinase = F; e concentrado de colagenase = Im). Não houve diferença de eficácia e tolerabilidade entre os produtos com colagenase, mas ambos diferem significativamente de F(p< 0,005). A colagenase proporciona rápida cicatrização da ferida (média de 9 dias versus 20 dias F). Os autores concluíram que os produtos com colagenase devem ser considerados como superiores às formulações inespecíficas.²

Referências Bibliográficas:

¹ Jung W et al. Considerations for the use of Clostridial Collagenase in Clinical Practice. Clin Drug Invest. 1998 Mar; 15(3): 245-252.

² Helaly P et al. Wound healing impairment and topical enzymatic therapy: A multicenter double-blind study. Swiss Medical Journal (PRAXIS) 1988; 77(52): 1428-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Kollagenase com cloranfenicol é uma associação de colagenase com cloranfenicol e é utilizado como agente desbridante em lesões superficiais, promovendo a limpeza enzimática das áreas lesadas, retirando ou dissolvendo, enzimaticamente, tecidos necrosados e crostas.

A colagenase contribui para a formação de tecido de granulação e subsequente reepitelização de úlceras da pele. O colágeno de tecido sadio ou do tecido de granulação recentemente formado não é afetado pela colagenase. Não se dispõe de informações sobre a absorção da colagenase através da pele ou de suas concentrações nos líquidos orgânicos

associadas a efeitos terapêuticos e/ou tóxicos, grau de ligação às proteínas plasmáticas, grau de recaptação por algum órgão em particular, ou pelo feto, e sobre a passagem através da barreira hemoliquórica.

Propriedades farmacodinâmicas

A collagenase é uma preparação liofilizada obtida a partir de filtrados purificados de culturas de *Clostridium histolyticum*, que contém a clostridiopeptidase A com proteases associadas como componente ativo.

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro derivado de *Streptomyces venezuelae*. É solúvel em água e propilenoglicol; muito solúvel em metanol, etanol, butanol e acetona; pouco solúvel em éter; insolúvel em benzeno.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A collagenase é uma enzima proteolítica que apresenta a propriedade de decompor o colágeno em seu estado natural ou desnaturado devido a sua alta especificidade ao colágeno.

A cicatrização da ferida é acelerada se não houver tecido necrosado no ferimento. Há diferentes métodos de limpar essa ferida.

A aplicação tópica de enzimas hidrolíticas é um método não traumático. A collagenase é indicada para o desbridamento de feridas, digerindo e removendo o tecido necrosado e, conseqüentemente, promovendo o processo de cicatrização. O tecido necrosado está fixado à superfície da ferida através de filamentos de colágeno e só pode ser removido enzimaticamente após a digestão desses filamentos. Collagenases são as únicas enzimas proteolíticas capazes de digerir filamentos de colágeno natural. Essas enzimas atacam a região apolar das fibras de colágeno, que são formadas por sucessivos tripeptídeos com sequência específica de aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina ou outro aminoácido. Através da clivagem da região apolar, a fibra colágena é quebrada em peptídeos com alto peso molecular, que podem ser completamente digeridos por peptidases específicas para colágeno e proteases não específicas.

Devido a sua especificidade pelo substrato, o efeito isolado da collagenase não é suficiente para o desbridamento de feridas, pois não afeta proteínas fibrosas ou globulares. A ação combinada da collagenase com proteínas associadas garante a digestão de todos os componentes protéicos da ferida, intensificando o efeito de limpeza da ferida.

O cloranfenicol é um antibiótico de largo espectro com ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas e pouca evidência de resistência adquirida. O cloranfenicol inibe a síntese de proteína bacteriana por anexar reversivelmente à subunidade 50S do ribossomo bacteriano. O cloranfenicol é primariamente bacteriostático, portanto, após a descontinuação da droga, a síntese de proteínas bacterianas começa novamente. Bactérias frequentemente isoladas de infecções cutâneas e oculares e susceptíveis ao cloranfenicol são: espécies de *Enterobacter*, incluindo *Escherichia coli* (MIC90 3-12 µg/ml); *Haemophilus influenzae*; espécies de *Klebsiella*; espécies de *Moraxella*; espécies de *Neisseria*; *Staphylococcus aureus* (MIC90 3-12 µg/ml); *streptococci* incluindo *Streptococcus pneumoniae* (MIC90 1-8 µg/ml) (pneumococos). Cloranfenicol pode também ser eficaz contra a clamídia.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicologia

Do ponto de vista toxicológico, a collagenase é bem tolerada. Dificilmente há alguma toxicidade aguda; a pele e mucosa saudáveis não são significativamente afetadas. Nenhum sinal de potencial alergênico ou intolerabilidade sistêmica foi observado depois da aplicação tópica na pele intacta ou com ferimentos.

De acordo com resultados de estudos imunológicos, não há evidências de absorção sistêmica de collagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração. Portanto, não foram desenvolvidos extensos estudos toxicológicos. Estudos de reprodução, mutagenicidade e carcinogênese não foram realizados.

Propriedades farmacocinéticas

O efeito ótimo da collagenase se dá após 8 a 12 horas da aplicação e tem a duração de até 24 horas.

Anticorpos anticollagenase ou collagenase não foram detectados no sangue de pacientes com lesões de pele (úlceras venosas na perna, etc) tratadas topicamente com collagenase por até nove semanas.

Pesquisas clínicas que envolveram tratamento de pacientes com uma preparação enzimática de *Clostridium histolyticum* na forma de pomada reportaram os mesmos resultados. Além disso, não houve evidência de absorção de collagenase em um estudo de quatro semanas com macacos (*Macaca arctoides*) com traumas de pele comuns, nem tampouco as amostras séricas desses animais revelaram anticorpos anticolagenase precipitantes.

Consequentemente, collagenase não é absorvida através da pele necrosada inflamada sendo, inclusive, parece ser inativada e digerida na própria área necrosada. Seria como se os produtos da degradação das enzimas contidas na pomada de collagenase se tornassem parte da porção endógena de peptídeos e aminoácidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kollagenase com cloranfenicol é contraindicado em casos de hipersensibilidade à collagenase, ao cloranfenicol ou a qualquer outro componente da fórmula do produto (ver COMPOSIÇÃO), e a pacientes com conhecida ou histórico familiar de doença hematológica/ discrasias sanguíneas (ex.: panmielopatia, icterícia hemolítica e anemia aplástica). Também é contraindicado a pacientes com queimaduras extensas.

A absorção de cloranfenicol não pode ser excluída, portanto, reações adversas sistêmicas teoricamente podem ocorrer.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Evitar o contato da pomada com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.

Recomenda-se aplicar a pomada, cuidadosamente dentro da área lesada.

A variação de pH ideal para a collagenase situa-se entre 6 e 8. Condições de pH mais baixo ou mais alto diminuem a atividade enzimática e devem ser tomadas precauções apropriadas. Assim, deve-se evitar o uso de compressas contendo íons metálicos ou soluções ácidas que baixam o pH.

Em pacientes diabéticos, as gangrenas secas devem ser umedecidas cuidadosamente com a finalidade de se evitar a conversão para gangrena úmida.

A collagenase deve ser utilizada com cautela em pacientes debilitados devido à um risco aumentado de bacteremia e/ou sepsse bacteriana.

A fim de se evitar a possibilidade de reinfecção, deve-se observar rigorosa higiene pessoal durante a utilização do produto. O uso prolongado de antibióticos pode, ocasionalmente, resultar no desenvolvimento de microorganismos não susceptíveis, inclusive fungos. Caso isto ocorra, deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas adequadas.

Se não houver melhora após 14 dias, o tratamento com Kollagenase com cloranfenicol deve ser descontinuado.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação tópica. Reações adversas graves hematológicas, incluindo a supressão da medula óssea e anemia aplástica têm sido reportadas após o uso de cloranfenicol tópico. Deve ser evitada a administração concomitante de cloranfenicol com outros medicamentos que possam deprimir a função da medula óssea.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na gravidez: não foram realizados estudos em mulheres grávidas. A absorção de cloranfenicol não pode ser excluída, portanto kollagenase com cloranfenicol não deve ser utilizado durante a gravidez.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na lactação: como a collagenase não atravessa a circulação sistêmica, a excreção no leite materno é improvável. Porém, como a absorção de cloranfenicol não pode ser excluída, não se recomenda o uso da collagenase com cloranfenicol durante a amamentação.

Uso pediátrico: recomenda-se cautela ao administrar o cloranfenicol em recém-nascidos a termo e em prematuros para evitar toxicidade, incluindo a síndrome cinzenta. Os níveis séricos de cloranfenicol devem ser monitorados quando

possível. Não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso de collagenase por pacientes pediátricos.

Uso em idosos: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes idosos.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: é improvável que collagenase exerça algum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Kollagenase com cloranfenicol não deve ser utilizado na presença de antissépticos, metais pesados, detergentes, hexaclorofeno, sabões ou soluções ácidas, pois a atividade da collagenase será inibida. Tirotricina, gramicidina e tetraciclina não devem ser utilizadas localmente com collagenase. Quando se suspeitar que tais materiais foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com solução salina normal antes da aplicação da pomada.

Foram relatadas interações entre o cloranfenicol e outras substâncias, sendo o potencial significado clínico não estabelecido em relação ao uso tópico da pomada de Kollagenase com cloranfenicol. São elas: alfentanil, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, varfarina, fenobarbital (diminui o metabolismo dessas substâncias e aumenta sua concentração plasmática), rifampicina (aumenta o metabolismo do cloranfenicol), vitamina B12, preparações contendo ferro ou agentes mielossuppressores (aumenta o grau de supressão da medula óssea).

Materiais de limpeza tais como peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e solução salina normal são compatíveis com Kollagenase com cloranfenicol pomada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kollagenase com cloranfenicol deve ser armazenado dentro da sua embalagem original.

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Durante a fabricação do produto é possível a entrada de ar na bisnaga, porém, isto não afeta o peso final nem a qualidade do produto.

Prazo de validade

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir de sua 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

Kollagenase com cloranfenicol apresenta-se como uma pomada macia, isenta de grumos e partículas estranhas, de cor branca a levemente castanha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se fazer rigorosa higiene local antes da utilização do produto.

Evitar contato com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.

Para obter sucesso no tratamento, deve ser observado o seguinte:

A. Kollagenase com cloranfenicol deve ter um contato pleno com toda a área lesada; uma camada de cerca de 2 mm de pomada deve ser aplicada uniformemente no curativo ou diretamente na área a ser tratada, ligeiramente umedecida, uma vez ao dia. Não há uma dose fixa do produto, uma vez que a dose a ser utilizada depende do tamanho da lesão. O efeito nas necroses crostosas é mais eficaz, abrindo-se um corte no centro e em alguns casos nas margens, seguido de aplicação da pomada, tanto por baixo da crosta como por cima.

B. O tratamento de úlceras varicosas pode ser facilitado pelo uso de uma bandagem comprimindo o local e, em casos de distúrbios de circulação sanguínea, úlceras diabéticas ou de causa neurológica, pelo tratamento adequado com

medicamentos. Para aumentar o sucesso do tratamento enzimático da ferida com Kollagenase e cloranfenicol, o local deve estar úmido suficiente durante o tratamento. Não se deve procurar secar a lesão, pois a presença de umidade aumenta a atividade enzimática. No caso de feridas secas, o material necrótico completamente seco ou duro deve ser primeiramente amolecido, por meio de compressas úmidas com curativo umedecido com soro fisiológico (0,9% NaCl) ou outra solução tolerada pelo tecido (por exemplo, glicose). Como é de costume na prática clínica, proteger as bordas da feridas e pele saudáveis a fim de evitar irritação.

C. O curativo de Kollagenase com cloranfenicol pomada deve ser trocado diariamente. É possível aumentar a atividade enzimática, aplicando a pomada duas vezes ao dia. A aplicação de uma grande quantidade do produto não é necessária e não irá melhorar o processo de limpeza da ferida.

D. Antes de aplicar Kollagenase com cloranfenicol, todo material necrótico desprendido deve ser removido com uma gaze embebida em soro fisiológico. Isto se faz, também, através de pinça, espátula ou por lavagem, tendo o cuidado de não utilizar detergente ou sabões.

E. O tratamento com Kollagenase com cloranfenicol deve ser finalizado quando a retirada do tecido necrosado for completada, o tecido de granulação estiver bem estabelecido e a superfície/local da ferida estiver limpo.

F. Se não houver melhora após 14 dias, o tratamento com Kollagenase com cloranfenicol deve ser descontinuado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como Kollagenase com cloranfenicol possui cloranfenicol em sua composição, reações alérgicas são possíveis e têm sido reportadas em estudos clínicos.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação tópica. Reações adversas graves hematológicas (supressão da medula óssea, anemia aplástica com possível desfecho fatal, trombocitopenia e granulocitopenia) têm sido reportadas após o uso de cloranfenicol tópico.

Pomada de colagenase e cloranfenicol foi geralmente bem tolerada em estudos clínicos.

As seguintes reações adversas foram relatadas com pomada de colagenase/cloranfenicol durante os ensaios clínicos com 3363 pacientes. Dentro de cada classe de órgão do sistema, as reações são classificadas conforme a frequência:

Reação comum (>1/100 e < 1/10):

- **desordens do sistema nervoso:** ardência
- **desordens gerais e relacionadas ao local de aplicação:** dor.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):

- **desordens da pele ou tecido subcutâneo:** prurido e eritema.

Não houve reações adversas graves atribuídas a colagenase/cloranfenicol durante os estudos clínicos. Porém, nos casos de reações adversas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

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

10. SUPERDOSE

Levando-se em conta a quantidade relativamente pequena de cloranfenicol no medicamento Kollagenase com cloranfenicol, e baseado nas propriedades farmacológicas e a via de administração, a superdose com este produto é improvável de se tornar um perigo.

Em estudos e uso clínico, não foram observadas reações sistêmicas ou locais atribuídas à superdose.

Não há evidências de absorção sistêmica da colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração.

Além disso, não há uma dose fixa do medicamento, visto que a dose a ser utilizada depende da extensão da lesão.

Não foram relatadas manifestações tóxicas com a ingestão acidental. Em caso de ingestão acidental de Kollagenase com cloranfenicol pomada, deverá ser provocado vômito e, se necessário, lavagem gástrica. A superdose de cloranfenicol (concentrações plasmáticas acima de 30 mcg/ml) aumenta o risco de depressão da medula óssea e de “síndrome cinzenta” (tonalidade azulada da pele, alterações da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, problemas para se alimentar, respiração irregular, fezes esverdeadas, distensão gástrica com ou sem vômitos).

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e prazo de validade: vide bisnaga/caixa.

MS Nº 1.0298.0026

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP
CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/03/2015.



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
22/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Irurol (Abbott), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 04/03/2015, e conforme RDC 47/09.	VP e VPS	Pomada dermatológica Em embalagens de 1 e 10 bisnagas de 30g, 1 bisnaga de 15g + espátula e 1 bisnaga de 50g + espátula.
01/11/2013	0920252/13-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2013	0920252/13-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2013	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Irurol (Abbott), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 22/03/2013, e conforme RDC 47/09.	VP e VPS	Pomada dermatológica Em embalagens de 1 e 10 bisnagas de 30g, 1 bisnaga de 15g + espátula e 1 bisnaga de 50g + espátula.

GINO KOLLAGENASE
(colagenase + cloranfenicol)

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Pomada ginecológica 0,6 U/g + 0,01 g/g

MODELO DE BULA PARA O
PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Gino Collagenase
colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g

APRESENTAÇÕES

Pomada ginecológica
Embalagem com 1 bisnago de 30g + 6 aplicadores ginecológicos.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama de pomada contém:

colagenase.....	0,6 U
cloranfenicol.....	0,01g
veículo q.s.p.....	1,0g
(veículo: vaselina líquida, vaselina sólida).	

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gino Collagenase (colagenase e cloranfenicol) é destinado ao tratamento da eliminação de tecidos necrosados e restos de tecidos após a cauterização e intervenção no colo do útero, cervicites erosivas, vaginites ulcerativas, vaginites, cervicites pós-parto, episiorragias e colpoperineorragias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Artigo de revisão evidenciou as vantagens da colagenase na prática clínica: remove seletivamente o tecido morto pela clivagem de filamentos de colágeno; procedimento indolor sem sangramento, pode ser utilizado em instalações de cuidados a longo prazo e em atendimento domiciliar; pode ser usado em combinação com desbridamento mecânico; aumenta a formação de tecido de granulação; promove a atração de células inflamatórias e fibroblastos para a ferida.¹

Estudo duplo cego avaliou a eficácia e tolerabilidade de três formulações de limpeza enzimática de feridas (colagenase/cloranfenicol=I; DNase fibrinolisinase = F; e concentrado de colagenase = Im). Não houve diferença de eficácia e tolerabilidade entre os produtos com colagenase, mas ambos diferem significativamente de F (p < 0,005). A colagenase proporciona rápida cicatrização da ferida (média de 9 dias versus 20 dias F). Os autores concluíram que os produtos com colagenase devem ser considerados como superiores às formulações inespecíficas.²

Referências Bibliográficas:

¹ Jung W et al. Considerations for the use of Clostridial Collagenase in Clinical Practice. Clin Drug Invest. 1998 Mar; 15(3): 245-252.

² Helaly P et al. Wound healing impairment and topical enzymatic therapy: A multicenter double-blind study. Swiss Medical Journal (PRAXIS) 1988; 77(52): 1428-34.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

Gino Collagenase (colagenase e cloranfenicol) contém uma associação de colagenase com cloranfenicol e é utilizado como agente desbridante em lesões superficiais, promovendo a limpeza enzimática das áreas lesadas, retirando ou dissolvendo, enzimaticamente, tecidos necrosados e crostas.

A colagenase contribui para a formação de tecido de granulação e subsequente reepitelização de úlceras da pele. O colágeno de tecido sadio ou do tecido de granulação recentemente formado não é afetado pela colagenase. Não se dispõe de informações sobre a absorção da colagenase através da pele ou de suas concentrações nos líquidos orgânicos associadas a efeitos terapêuticos e/ou tóxicos, grau de ligação às proteínas plasmáticas, grau de recaptação por algum órgão em particular, ou pelo feto, e sobre a passagem através da barreira hemoliquórica.

Propriedades farmacodinâmicas

A colagenase é uma preparação liofilizada obtida a partir de filtrados purificados de culturas de *Clostridium histolyticum*, que contém a clostridiopeptidase A com proteases associadas como componente ativo.

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro derivado de *Streptomyces venezuelae*. É solúvel em água e propilenoglicol; muito solúvel em metanol, etanol, butanol e acetona; pouco solúvel em éter; insolúvel em benzeno.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

A colagenase é uma enzima proteolítica que apresenta a propriedade de decompor o colágeno em seu estado natural ou desnaturado devido a sua alta especificidade ao colágeno.

A cicatrização da ferida é acelerada se não houver tecido necrosado no ferimento. Há diferentes métodos de limpar essa ferida.

A aplicação tópica de enzimas hidrolíticas é um método não traumático. A colagenase é indicada para o desbridamento de feridas, digerindo e removendo o tecido necrosado e, conseqüentemente, promovendo o processo de cicatrização. O tecido necrosado está fixado à superfície da ferida através de filamentos de colágeno e só pode ser removido enzimaticamente após a digestão desses filamentos. Colagenases são as únicas enzimas proteolíticas capazes de digerir filamentos de colágeno natural. Essas enzimas atacam a região apolar das fibras de colágeno, que são formadas por sucessivos tripeptídeos com sequência específica de aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina ou outro aminoácido. Através da clivagem da região apolar, a fibra colágena é quebrada em peptídeos com alto peso molecular, que podem ser completamente digeridos por peptidases específicas para colágeno e proteases não específicas.

Devido a sua especificidade pelo substrato, o efeito isolado da colagenase não é suficiente para o desbridamento de feridas, pois não afeta proteínas fibrosas ou globulares. A ação combinada da colagenase com proteínas associadas garante a digestão de todos os componentes proteicos da ferida, intensificando o efeito de limpeza da ferida.

O cloranfenicol é um antibiótico de largo espectro com ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas e pouca evidência de resistência adquirida. O cloranfenicol inibe a síntese de proteína bacteriana por anelar reversivelmente à subunidade 50S do ribossomo bacteriano. O cloranfenicol é primariamente bacteriostático, portanto, após a descontinuação da droga, a síntese de proteínas bacterianas começa novamente. Bactérias frequentemente isoladas de infecções cutâneas e oculares e susceptíveis ao cloranfenicol são: espécies de *Enterobacter*, incluindo *Escherichia coli* (MIC90 3-12 µg/ml); *Haemophilus influenzae*; espécies de *Klebsiella*; espécies de *Moraxella*; espécies de *Neisseria*; *Staphylococcus aureus* (MIC90 3-12 µg/ml); *streptococci* incluindo *Streptococcus pneumoniae* (MIC90 1-8 µg/ml) (pneumococos). Cloranfenicol pode também ser eficaz contra a clamídia.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicologia

Do ponto de vista toxicológico, a colagenase é bem tolerada. Dificilmente há alguma toxicidade aguda; a pele e mucosa saudáveis não são significativamente afetadas. Nenhum sinal de potencial alergênico ou intolerabilidade sistêmica foi observado depois da aplicação tópica na pele intacta ou com ferimentos.

De acordo com resultados de estudos imunológicos, não há evidências de absorção sistêmica de colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração. Portanto, não foram desenvolvidos extensos estudos toxicológicos. Estudos de reprodução, mutagenicidade e carcinogênese não foram realizados.

Propriedades farmacocinéticas

O efeito ótimo da colagenase se dá após 8 a 12 horas da aplicação e tem a duração de até 24 horas.

Anticorpos anticolagenase ou colagenase não foram detectados no sangue de pacientes com lesões de pele tratadas topicamente com colagenase por até nove semanas.

Pesquisas clínicas que envolveram tratamento de pacientes com uma preparação enzimática de *Clostridium histolyticum* na forma de pomada reportaram os mesmos resultados. Além disso, não houve evidência de absorção de collagenase em um estudo de quatro semanas com macacos (*Macaca arctoides*) com traumas de pele comuns, nem tampouco as amostras séricas desses animais revelaram anticorpos anticollagenase precipitantes.

Consequentemente collagenase não é absorvida através da pele necrosada inflamada sendo, inclusive, parece ser inativada e digerida na própria área necrosada. Seria como se os produtos da degradação das enzimas contidas na pomada de collagenase se tornassem parte da porção endógena de peptídeos e aminoácidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gino Kollagenase (collagenase e cloranfenicol) é contraindicado em casos de hipersensibilidade à collagenase, ao cloranfenicol ou a qualquer outro componente da fórmula do produto (ver COMPOSIÇÃO), e a pacientes com conhecida ou histórico familiar de doenças hematológicas/discrasias sanguíneas (ex.: panmielopatia e icterícia hemolítica). Também é contraindicado a pacientes com queimaduras extensas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Evitar o contato da pomada com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.

A variação de pH ideal para a collagenase situa-se entre 6 e 8. Condições de pH mais baixo ou mais alto diminuem a atividade enzimática e devem ser tomadas precauções apropriadas. Assim, deve-se evitar o uso de compressas contendo íons metálicos ou soluções ácidas que baixam o pH.

A collagenase deve ser utilizada com cautela em pacientes debilitados devido à um risco aumentado de bacteremia e/ou sepse bacteriana.

Recomenda-se aplicar a pomada cuidadosamente, dentro da área lesada.

A fim de se evitar a possibilidade de reinfecção, deve-se observar rigorosa higiene pessoal durante a utilização do produto. O uso prolongado de antibióticos pode, ocasionalmente, resultar no desenvolvimento de microorganismos não susceptíveis, inclusive fungos. Caso isto ocorra, deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas adequadas.

Se não houver melhora após 14 dias, o tratamento com collagenase com cloranfenicol, deverá ser descontinuado.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação tópica. Reações adversas graves hematológicas, incluindo a supressão da medula óssea e anemia aplástica têm sido reportadas após o uso de cloranfenicol tópico. Deve ser evitada a administração concomitante de cloranfenicol com outros medicamentos que possam deprimir a função da medula óssea.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na gravidez: não foram realizados estudos em mulheres grávidas. A absorção de cloranfenicol não pode ser excluída, portanto Kollagenase com cloranfenicol não deve ser utilizado durante a gravidez.

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na lactação: como a collagenase não atravessa a circulação sistêmica, a excreção no leite materno é improvável. Porém, como a absorção de cloranfenicol não pode ser excluída, não se recomenda o uso de Kollagenase com cloranfenicol durante a amamentação.

Uso pediátrico: não há justificativa, baseando-se na indicação do produto, para o uso desta apresentação em crianças.

Gênero: não há justificativa, baseando-se na indicação terapêutica e via de administração do produto, para uso desta apresentação em homens.

Uso em idosos: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes idosos.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: é improvável que collagenase exerça algum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Gino Kollagenase (colagenase e cloranfenicol) não deve ser utilizado na presença de antissépticos, metais pesados, detergentes, hexaclorofeno, sabões ou soluções ácidas, pois a atividade da colagenase será inibida. Havendo suspeita de utilização dos materiais referidos acima, o local deverá ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com solução salina normal antes da aplicação da pomada.

Tirotricina, gramicidina e tetraciclina não devem ser utilizadas localmente com colagenase.

A administração concomitante de cloranfenicol com outros medicamentos que possam causar depressão da medula óssea deve ser evitada.

Foram relatadas interações entre o cloranfenicol e outras substâncias, sendo o potencial significado clínico não estabelecido em relação ao uso tópico da pomada de Gino Kollagenase (colagenase e cloranfenicol). São elas: alfentanil, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, varfarina, fenobarbital (diminui o metabolismo dessas substâncias e aumenta sua concentração plasmática), rifampicina (aumenta o metabolismo do cloranfenicol), vitamina B₁₂, preparações contendo ferro ou agentes mielossuppressores (aumenta o grau de supressão da medula óssea).

Materiais de limpeza tais como peróxido de hidrogênio (água oxigenada), líquido de Dakin (solução diluída de hipoclorito de sódio) e solução salina normal (0,9%) são compatíveis com Gino Kollagenase (colagenase e cloranfenicol) pomada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gino Kollagenase (colagenase e cloranfenicol) deve ser armazenado dentro da sua embalagem original.

Conservar o produto em temperatura ambiente controlada, entre 15 e 25°C.

Durante a fabricação do produto é possível a entrada de ar na bisnaga, porém, isto não afeta o peso final nem a qualidade do produto.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir de sua 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

Gino Kollagenase (colagenase e cloranfenicol) apresenta-se como uma pomada macia, isenta de grumos e partículas estranhas, de cor branca a levemente castanho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se fazer rigorosa higiene local antes da utilização do produto.

Posologia

Não é necessário aplicar uma quantidade de produto maior do que a indicada pois o processo de limpeza não será mais eficaz.

A. Cervicite e vaginite discretas:

Introduza na vagina, todas as noites ao deitar, aproximadamente 5 g de pomada. O tratamento deverá continuar até acabar o conteúdo de uma ou duas bisnagas de 30 g (cerca de 6 a 12 aplicações), segundo orientação médica.

B. Cervicite e vaginite graves:

O tratamento deve ser iniciado por ocasião da primeira consulta da paciente ao médico, pela aplicação intravaginal do conteúdo de toda a bisnaga, tamponando-se depois o canal vaginal. O tamponamento deve ser retirado no dia seguinte. Outras aplicações podem ser necessárias a critério médico.

Instruções para uso do aplicador:

1. Retire a tampa da bisnaga. Perfure o selo com a tampa;
2. Encaixe o aplicador fechado na bisnaga;
3. Mantendo o conjunto em posição vertical, aperte a base da bisnaga até que o êmbolo tenha saído completamente;
4. Destaque o aplicador e feche novamente a bisnaga;
5. Introduza o aplicador na vagina o mais profundamente possível e pressione o êmbolo para dentro até completo esvaziamento. Após a utilização, o aplicador pode ser descartado;
6. Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com Gino Kollagenase (colagenase e cloranfenicol) deve ser descontinuado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como Kollagenase com cloranfenicol possui cloranfenicol em sua composição, reações alérgicas são possíveis e têm sido reportadas em estudos clínicos.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação tópica. Reações adversas graves hematológicas (supressão da medula óssea, anemia aplásica com possível desfecho fatal, trombocitopenia e granulocitopenia) têm sido reportadas após o uso de cloranfenicol tópico.

Pomada de colagenase e cloranfenicol foi geralmente bem tolerada em estudos clínicos.

As seguintes reações adversas foram relatadas com pomada de colagenase/cloranfenicol durante os ensaios clínicos com 3363 pacientes. Dentro de cada classe de órgão do sistema, as reações são classificadas conforme a frequência:

Reação comum (>1/100 e < 1/10):

- **desordens do sistema nervoso:** ardência
- **desordens gerais e relacionadas ao local de aplicação:** dor.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100):

- **desordens da pele ou tecido subcutâneo:** prurido e eritema.

Não houve reações adversas graves atribuídas a colagenase/cloranfenicol durante os estudos clínicos. Porém nos casos de reações adversas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

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

10. SUPERDOSE

Levando-se em conta a quantidade relativamente pequena de cloranfenicol no medicamento Kollagenase com cloranfenicol, e baseado nas propriedades farmacológicas e a via de administração, a superdose com este produto é improvável de se tornar um perigo.

Em estudos e uso clínico, não foram observadas reações sistêmicas ou locais atribuídas à superdose. Não há evidências de absorção sistêmica da colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração.

Além disso, não há uma dose fixa do medicamento, visto que a dose a ser utilizada depende da extensão da lesão. Não foram relatadas manifestações tóxicas com a ingestão acidental. Em caso de ingestão acidental de Kollagenase com cloranfenicol pomada, deverá ser provocado vômito e, se necessário, lavagem gástrica. A superdose de cloranfenicol (concentrações plasmáticas acima de 30 mcg/ml) aumenta o risco de depressão da medula óssea e de “síndrome cinzenta” (tonalidade azulada da pele, alterações da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, problemas para se alimentar, respiração irregular, fezes esverdeadas, distensão gástrica com ou sem vômitos).

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

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e prazo de validade: vide bisnaga/caixa.

MS Nº 1.0298.0026

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/03/2015.



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
22/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2015	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Irurol (Abbott), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 04/03/2015, e conforme RDC 47/09.	VP e VPS	Embalagem com 1 bisnaga de 30g + 6 aplicadores ginecológicos
01/11/2013	0920252/13-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2013	0920252/13-8	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/11/2013	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Irurol (Abbott), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 22/03/2013, e conforme RDC 47/09.	VP e VPS	Embalagem com 1 bisnaga de 30g + 6 aplicadores ginecológicos