



# **GYNO-FUNGIX<sup>®</sup>**

## **(terconazol)**

**Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.**

**creme vaginal**

**8 mg/g**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Gyno-Fungix®**

**terconazol**

**Creme vaginal**

## APRESENTAÇÃO

Creme a 0,8% de terconazol em bisnaga com 30 g de creme, acompanhada de 5 aplicadores ginecológicos para 5 g de creme.

## USO INTRAVAGINAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada grama de creme contém 8 mg de terconazol.

Excipientes: álcool estearílico, propilenoglicol, álcool cetílico, estearato de sorbitana, polissorbato 60, miristato de isopropila, butil-hidroxianisol, polissorbato 80, água purificada.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### INDICAÇÕES

**Gyno-Fungix®** creme é indicado no tratamento da candidíase vulvovaginal (monilíase).

### RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em seis estudos envolvendo 236 mulheres que usaram creme vaginal de terconazol 0,8% por 5 dias, as taxas de cura micológicas foram de 89% e 92% após uma e quatro semanas, respectivamente. Noventa e dois por cento das participantes apresentaram ausência de sinais de eritema vaginal ou vulvar ou edema em uma semana, e 94% apresentaram ausência destes sinais em quatro semanas.

### Referência bibliográfica:

J. Kell Williams, M.D. Clinical Evaluation of Terconazole: Efficacy and Safety. The Journal of Clinical Practice in Sexuality (Special Issue), p. 24-31, 1991.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

## Mecanismo de ação

O terconazol é um agente antifúngico sintético triazólico. Em concentrações fungistáticas, terconazol inibe a transformação das células leveduriformes em micélio e inibe a síntese de ergosterol dependente do citrocromo P-450, que é um componente vital da membrana celular do fungo.

## Microbiologia

O terconazol é ativo “in vitro” contra várias cepas de *Candida albicans*.

## Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A maior parte da dose de terconazol aplicada por via intravaginal (média > 60%) permanece na área vaginal. A absorção pela circulação sistêmica é lenta e limitada (< 20%). A concentração plasmática máxima de terconazol ocorre de 5 a 10 horas após a aplicação do creme. A exposição sistêmica ao medicamento é aproximadamente proporcional à dose aplicada. A taxa e a extensão da absorção de terconazol é similar em pacientes com candidíase vulvovaginal (grávidas ou não-grávidas) e em pacientes saudáveis.

### Distribuição

O terconazol é altamente ligado às proteínas (94,9%), e o grau de ligação é independente da concentração do medicamento.

### Metabolismo

O terconazol é absorvido sistemicamente e é extensivamente metabolizado (> 95%).

### Eliminação

Através de vários estudos, a média da meia-vida de eliminação do plasma de terconazol não metabolizado variou de 6,4 a 8,5 horas. A excreção a partir da circulação sistêmica após a aplicação de uma dose intravaginal radioativa ocorre tanto por via renal (3 a 10%) quanto fecal (2 a 6%).

### Administração de doses múltiplas

Não há um aumento significativo na concentração plasmática máxima ou na exposição global [área sob a curva (AUC)] após aplicações múltiplas diárias de creme.

### Dados de estudos pré-clínicos

**Teratogenicidade:** Não houve evidências de teratogenicidade quando terconazol foi administrado por via oral até 40 mg/kg/dia (25 x a dose humana intravaginal recomendada da formulação do supositório, 50 x a dose humana intravaginal recomendada da formulação de creme vaginal a 0,8%, e 100 x a dose humana intravaginal da formulação de creme vaginal a 0,4%) em ratos, ou 20 mg/kg/dia em coelhos, ou em ratos por via subcutânea até 20 mg/kg/dia.

Dosagens iguais ou inferiores a 10 mg/kg/dia não produziram embriotoxicidade; entretanto, houve um atraso na ossificação fetal com doses de 10 mg/kg/dia em ratos. Houve certa evidência de embriotoxicidade em coelhos e ratos com doses de 20-40 mg/kg. Em ratos, isto refletiu como uma redução no tamanho da ninhada e no número de jovens viáveis e redução do peso fetal. Houve também um atraso na ossificação e uma incidência aumentada de variantes esqueléticas.

A dose sem efeito de 10 mg/kg/dia resultou em um nível médio de pico plasmático de terconazol em ratas grávidas de 0,176 mcg/mL, que excede em 44 e 30 vezes, respectivamente, o nível médio de pico plasmático encontrado em indivíduos normais após administração intravaginal do creme vaginal de terconazol a 0,4% (0,004 mcg/mL) e a 0,8% (0,006 mcg/mL), e em 17 vezes o nível médio do pico plasmático (0,010 mcg/mL) encontrado em indivíduos normais após administração intravaginal de supositório vaginal de 80 mg de terconazol.

Essa avaliação de segurança não leva em conta uma possível exposição do feto através da transferência direta de terconazol de uma vagina irritada por difusão através das membranas amnióticas.

**Carcinogênese:** Não foram realizados estudos para determinação do potencial carcinogênico de terconazol.

**Mutagênese:** O terconazol não se mostrou mutagênico quando testado “in vitro” para indução de mutações microbianas pontuais (teste de Ames) ou para indução de transformação celular, ou “in vivo” por quebras cromossômicas (teste do micronúcleo) ou mutações dominantes letais em células germinativas de camundongo.

**Comprometimento da fertilidade:** Não ocorreu comprometimento da fertilidade quando foram administradas doses orais de até 40 mg/kg/dia de terconazol em ratas fêmeas por um período de 3 meses.

#### **Tempo para início da ação terapêutica**

Estudos demonstraram que 42,4% das pacientes apresentaram alívio nos sintomas após três dias de tratamento com terconazol. Como este foi o primeiro dia em que se analisou o alívio dos sintomas, não é possível saber, com base nos dados disponíveis, se o alívio dos sintomas ocorre anteriormente.

## **CONTRAINDICAÇÕES**

**Gyno-Fungix®** é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao terconazol, a outros derivados imidazólicos ou a qualquer um dos excipientes.

## ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Gyno-Fungix®** é indicado apenas para uso tópico na vulva ou intravaginal, não sendo indicado para uso oral ou oftálmico.

Anafilaxia e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas durante o tratamento com terconazol. Caso essas reações ocorram, o tratamento deve ser descontinuado.

Descontinuar o uso e não submeter a novo tratamento com terconazol as pacientes que apresentarem sensibilidade, irritação, febre, calafrios ou sintomas semelhantes aos da gripe durante o uso.

**Gyno-Fungix®** contém um ingrediente de base oleosa que pode danificar diafragmas contraceptivos de borracha ou preservativos de látex e diminuir sua eficácia. Portanto, produtos com base oleosa, tais como **Gyno-Fungix®**, óleo mineral, óleos vegetais ou vaselina não devem ser usados concomitantemente ao diafragma ou preservativo de látex.

## Testes laboratoriais

Na ausência de resposta ao tratamento com **Gyno-Fungix®** creme, devem-se realizar estudos microbiológicos adequados (exame direto do esfregaço vaginal, clarificado com KOH e/ou cultura), para se confirmar o diagnóstico e excluir outros patógenos.

## Menstruação

O efeito terapêutico de **Gyno-Fungix®** creme não é afetado pela menstruação.

## Uso durante a gravidez (Categoria C)

Os estudos clínicos conduzidos com terconazol intravaginal, com doses de até 240 mg incluíram pacientes grávidas e não grávidas. Nos recém-nascidos não foram reveladas reações adversas atribuíveis ao medicamento. Os estudos em animais com doses de até 40 mg/kg, por via oral, não revelaram efeitos tóxicos sobre os fetos. Devido à absorção intravaginal, **Gyno-Fungix®** não deve ser usado no primeiro trimestre de gravidez, a menos que o médico considere essencial para o bem-estar da paciente.

**Gyno-Fungix®** pode ser usado durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez se o potencial benefício superar os possíveis riscos ao feto.

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

### **Uso durante a lactação**

Não se sabe se terconazol é excretado no leite materno. Portanto, deve-se ter cautela quando **Gyno-Fungix®** for utilizado durante a lactação. Caberá ao médico decidir entre suspender a amamentação ou prescrever **Gyno-Fungix®** à mãe, considerando a importância desta terapia na sua situação atual.

### **Fertilidade**

Não ocorreu comprometimento da fertilidade quando terconazol até 40 mg/kg/dia foi administrado por via oral a ratas fêmeas por um período de três meses.

### **Uso pediátrico**

A eficácia e a segurança de terconazol em crianças ainda não foram estabelecidas.

### **Medidas de higiene**

Deve-se ter uma higiene pessoal rigorosa, com as seguintes medidas: lavar sempre e cuidadosamente as mãos; após cada micção, enxugar a vulva sem friccionar o papel higiênico; evitar contaminação fecal com o órgão genital externo; trocar diariamente as roupas íntimas, lavando-as com agentes detergentes.

### **Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não são conhecidos os efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O efeito terapêutico de terconazol não é afetado pelo uso de anticoncepcionais orais.

Os níveis de estradiol e progesterona não diferiram significativamente quando o creme vaginal de terconazol a 0,8% foi administrado a voluntárias sadias em uso de contraceptivos orais de baixa dosagem.

## **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar **Gyno-Fungix®** em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.**

### **Aspecto Físico**

**Gyno-Fungix®** é um creme de coloração branca.

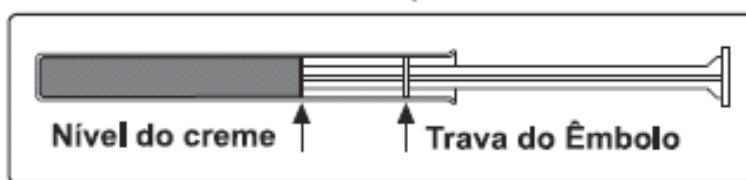
**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Gyno-Fungix®** é um medicamento de uso intravaginal.

Um aplicador completamente preenchido com aproximadamente 5 g de creme a 0,8%, conforme indicado na figura a seguir, deve ser inserido profundamente na vagina, uma vez ao dia, ao deitar-se, durante cinco dias consecutivos.



Leia atentamente as instruções do modo de uso presentes no final da bula.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

Reações adversas são eventos adversos que são considerados razoavelmente associados ao uso de terconazol, com base na avaliação das informações sobre eventos adversos disponíveis. Uma relação causal com terconazol não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Adicionalmente, como os estudos clínicos são conduzidos sob condições amplamente variáveis, as taxas de reação adversa observadas nos estudos clínicos do medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

### **Dados de estudos clínicos**

A segurança de **Gyno-Fungix®** creme vaginal e supositórios vaginais foi avaliada em 3287 pacientes mulheres que participaram de 30 estudos clínicos para o tratamento de vulvovaginite. Os 30 estudos incluíram 8 estudos clínicos de fase aberta e 22 estudos duplo-cego e avaliaram a segurança dos esquemas posológicos usando supositórios vaginais de terconazol de 40 mg e 80 mg e creme vaginal de terconazol de 0,4% e 0,8%.

Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  das pacientes tratadas com **Gyno-Fungix®** nestes 30 estudos clínicos são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1: Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  das pacientes tratadas com Gyno-Fungix® em 30 estudos clínicos.**

Classe de Sistema/Órgão	Gyno-Fungix (n = 3287)
Reação Adversa	%
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Cefaleia	13,3
<b>Distúrbios do Sistema Reprodutivo e das Mamas</b>	
Sensação de queimação genital	3,9
Dismenorreia	3,0
Prurido genital	2,6
Desconforto genital	2,0
Dor genital	1,2
<b>Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração</b>	
Dor	2,6

Reações adversas relatadas por  $< 1\%$  das pacientes tratadas com Gyno-Fungix® em 30 estudos clínicos são apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 2: Reações adversas relatadas por  $< 1\%$  das pacientes tratadas com Gyno-Fungix® em 30 estudos clínicos.**

Classe de Sistema/Órgão	
Reação Adversa	
<b>Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração</b>	
Calafrios	
Pirexia	

### Dados de pós-comercialização

Em adição às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas anteriormente, foram identificadas as reações adversas listadas a seguir por categoria de freqüência estimada de taxas de relatos espontâneos durante o período de pós-comercialização com Gyno-Fungix®.

#### Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ ):

**Distúrbios do Sistema Imunológico:** anafilaxia, edema de face, hipersensibilidade.

**Distúrbios do Sistema Nervoso:** tontura.

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais:** broncoespasmo.

**Distúrbios Gastrintestinais:** dor abdominal.

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** necrólise epidérmica tóxica, erupção cutânea, urticária.



**Distúrbios Gerais e Condições do Local de Administração:** sintomas de gripe<sup>a</sup>, astenia.

<sup>a</sup>: Sintomas de gripe englobam outros eventos, incluindo náusea, vômitos, mialgia, artralgia e mal-estar, assim como febre e calafrios.

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

### **SUPERDOSE**

No caso de ingestão oral do creme, devem ser tomadas medidas de suporte e sintomáticas. Se o creme for accidentalmente aplicado nos olhos, lave com água limpa ou salina e procure orientação médica se persistirem os sintomas.

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

### **DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1236.0020

Farm. Resp.: Marcos R Pereira - CRF-SP - n°. 12304.

Registrado por:

**JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.**

Rua Gerivatiba, 207 – São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154

São José dos Campos - SP

CNPJ - 51.780.468/0002-68

Indústria Brasileira.

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

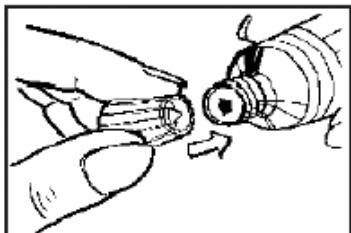
[www.janssen.com.br](http://www.janssen.com.br)

**Venda sob prescrição médica.**

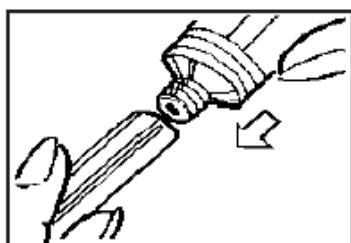


### Modo de Uso

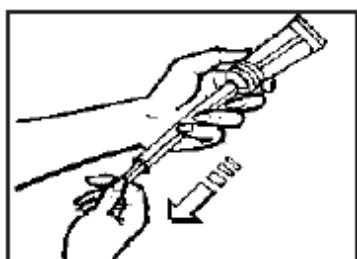
- 1) Retire a tampa da bisnaga.
- 2) Perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.



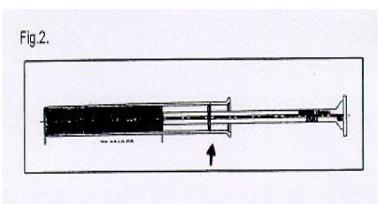
- 3) Adapte o aplicador ao bocal da bisnaga, garantindo que o aplicador alcance o final da rosca do bocal.



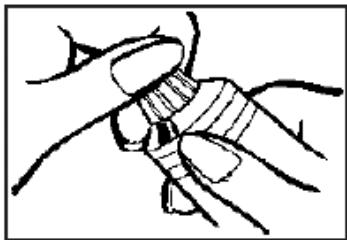
- 4) Em posição horizontal, aperte a base da bisnaga com os dedos, de maneira a forçar a entrada do creme no aplicador até travar o êmbolo. Tenha cuidado para que o creme não extravase a posição em que o êmbolo travou.



A parte sombreada da figura do aplicador indica a quantidade máxima de creme a ser administrada.



- 5) Retire o aplicador e feche novamente a bisnaga.



- 6) Introduza delicadamente o aplicador na vagina, o mais profundamente possível, e empurre o êmbolo para dentro, até esvaziar o aplicador.
- 7) A aplicação faz-se com maior facilidade estando a paciente deitada de costas, com as pernas dobradas.
- 8) Quando utilizado seguindo as instruções, o aplicador cheio contém a dose adequada (5 g de creme), considerando-se ainda o resíduo que permanece no aplicador.

### **Histórico de alteração para a bula**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação / petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2013	N/A	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES; - REAÇÕES ADVERSAS.