

COLPADAK
nitrato de miconazol

Belfar Ltda.
Creme vaginal
20mg/g.

Colpadak

nitrato de miconazol

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal 20mg/g

Embalagem contendo 1 bisnaga com 80g + 14 aplicadores.

USO GINECOLÓGICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do creme contém:

Nitrato de miconazol..... 20mg

Excipiente q.s.p..... 1g

Excipientes: cloreto de benzalcônio, cera autoemulsionante, vaselina sólida, glicerol, álcool cetoestearílico, metilparabeno, propilparabeno, agua purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de infecções vulvovaginais e perianais produzidas por *Candida*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do miconazol no tratamento de vulvovaginites causadas por fungos foi avaliada em um estudo duplo-cego controlado com placebo, envolvendo 230 pacientes com cultura positiva para alguma espécie de *Candida* (principalmente, *Candida albicans*). O controle terapêutico, da mesma forma que o diagnóstico e identificação do patógeno, foi feito através de exames ginecológicos e laboratoriais. As pacientes foram tratadas com: miconazol creme 1%, miconazol creme 2%, comparativo por via oral ou creme contendo apenas o veículo. Ao final do tratamento, o grupo miconazol creme 2% apresentou taxa de cura (95%)显著mente melhor que os grupos miconazol 1% creme, comparativo por via oral ($p < 0,0001$) e controle ($p < 0,0001$).¹

Em um estudo randomizado envolvendo 139 pacientes com diagnóstico de candidíase da vulva e da vagina, das quais 46 eram gestantes, foi realizado o tratamento com creme de nitrato de miconazol 2% (1 aplicador uma vez ao dia, ao deitar, durante 14 dias) ou com um comparativo por via oral. Entre as 56 pacientes tratadas com miconazol na forma de creme, 51 (91,1%) obtiveram cura em comparação com 46 (76,7%) daquelas tratadas por via oral.²

Foi realizado um estudo clínico envolvendo 48 pacientes com teste laboratorial positivo para *Candida* e com presença de leucorréia e prurido. Desses pacientes 35 eram portadoras de vaginite aguda e 13 de vaginite crônica ou recidivante, com idade média de 33 anos. A posologia preconizada de 1 aplicador tratamento e, ao final deste, os exames laboratoriais foram negativos em 91,7% dos casos.³

Referências:

- PROOST, J. et al. Miconazole in the Treatment of Mycotic Vulvovaginitis. **Am J Obstet Gynecol**, v.112, n.5, p.688-92, mar. 1972.

2.DAVES, J.E., et al. Comparative Evaluation of Monistat and Mycostatin in the Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. **Obstetrics and Gynecology**. v.44, n.3, p. 403-406, fev.1974.

3.GODTS, P., VERMYLER, P., VAN CUTSEM. J. Clinical Evaluation of Miconazole Nitrate in the Treatment of Vaginal Candidiasis. **Arzneim. Forsch.**, v.21, p.65-257, 1971.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas: O nitrato de miconazol, substância ativa deste medicamento, é um agente antifúngico com amplo espectro de ação, atingindo igualmente os dermatófitos e leveduras patogênicos para o homem. Apresenta uma ação fungistática de alta potência, capaz de inibir o crescimento de colônias de diferentes espécies de *Candida*.

Seu mecanismo de ação está baseado na inibição da biossíntese de ergosterol do fungo e alteração da composição de outros componentes lipídicos da membrana do fungo, o que resulta na necrose destas células.

As pesquisas realizadas demonstraram que após a adição do nitrato de miconazol às culturas de fungos em meio líquido de *Sabouraud*, incubadas a 25°C durante 14 dias, não houve crescimento de *Candida albicans* ou outra espécie desse gênero.

Mesmo nas formas mais rebeldes à terapia, que são as que acometem as gestantes e as diabéticas, os resultados são excelentes.

Seu efeito antipruriginoso é potente, proporcionando alívio imediato após as primeiras aplicações.

Propriedades Farmacocinéticas:

-Absorção: o miconazol persiste na vagina por até 72 horas após uma única aplicação. A absorção sistêmica do miconazol após administração intravaginal é limitada, com biodisponibilidade de 1 a 2% após a administração intravaginal de uma dose de 1200mg. As concentrações plasmáticas de miconazol são mensuráveis após 2 horas de administração de alguns pacientes, com níveis máximos observáveis após 12 a 24 horas depois da administração. A concentração plasmática diminui lentamente a seguir, sendo ainda mensurável na maioria dos pacientes, 96 horas após a aplicação. Uma segunda dose administrada 48 horas após, resultou em um perfil plasmático semelhante ao da primeira aplicação.

-Distribuição: o miconazol absorvido fica ligado às proteínas plasmáticas em 88,2% e aos eritrócitos em 10,6%.

-Metabolismo e excreção: a pequena quantidade de miconazol que é absorvida é eliminada predominantemente nas fezes, igualmente como droga inalterada ou seus metabólitos, em um período de até quatro dias após a administração. Quantidades menores da droga inalterada e seus metabólitos também aparecem na urina. A meia-vida média de eliminação aparente é de 57 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao nitrato de miconazol ou aos excipientes da formulação.

Durante as primeiras semanas da gravidez e durante a amamentação, o uso de qualquer medicação deve ser feito sob orientação médica.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O tratamento deve ser interrompido se ocorrer reação alérgica ou de hipersensibilidade local ao medicamento.

Quando o parceiro sexual também estiver infectado, deve-se indicar terapia apropriada. O contato de nitrato de miconazol com diafragmas e preservativos a base de látex, usados para contracepção, deve ser evitado, uma vez que a borracha pode ser danificada.

É sabido que a administração sistêmica de miconazol inibe a CYP3A4/2C9. Devido à disponibilidade sistêmica limitada após aplicação vaginal, é improvável que ocorram interações clinicamente relevantes. Entretanto, em pacientes recebendo anticoagulantes orais, como varfarina, deve-se ter cautela e o efeito anticoagulante deve ser monitorado. Medidas habituais de higiene devem ser tomadas, como por exemplo, não compartilhar a toalha de banho. O parceiro sexual também deve ser tratado.

Categoria de risco na gravidez: Categoria C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É sabido que a administração sistêmica de miconazol inibe a CYP3A4/2C9. Devido à disponibilidade sistêmica limitada após aplicação vaginal, é muito raro ocorrer interações clinicamente relevantes. Em pacientes recebendo anticoagulantes orais, como varfarina, deve-se ter cautela e o efeito anticoagulante deve ser monitorado. As ações e os efeitos colaterais de alguns outros medicamentos como hipoglicemiantes orais e fenitoína, quando administrados concomitantemente ao miconazol, podem ser aumentados, devendo-se ter cautela.

O contato de nitrato de miconazol com diafragmas e preservativos (camisinha) a base de látex, usados para contracepção, deve ser evitado, uma vez que a borracha pode ser danificada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em sua embalagem original, conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vi de embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O nitrato de miconazol creme é homogêneo de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. 8.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Não interrompa as aplicações durante o período menstrual. Veja as instruções de uso do aplicador a seguir:

1)Retire a tampa da bisnaga e perfure o lacre da bisnaga, introduzindo o pino perfurante da tampa.

2)Adapte o aplicador ao bico da bisnaga.

3) Aperte a base da bisnaga com os dedos, de maneira a forçar a entrada do creme no aplicador, preenchendo todo o espaço vazio, com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo.

4) Retire o aplicador e feche novamente a bisnaga.

5) Introduza delicadamente o aplicador na vagina, o mais profundamente possível, e empurre o êmbolo para dentro, até esvaziar o aplicador.

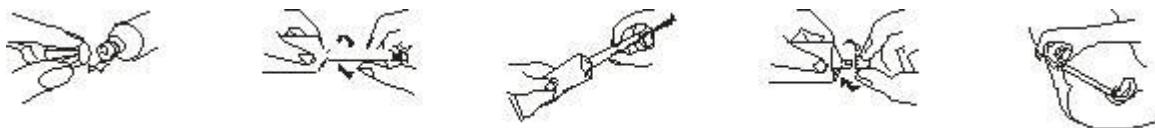
1)

2)

3)

4)

5)



6) A aplicação faz-se com maior facilidade estando a paciente deitada de costas, com as pernas dobradas.

7) Quando utilizado seguindo as instruções, o aplicador cheio contém a dose adequada (5g de creme), considerando ainda o resíduo que permaneceu no aplicador.

Utilizar um aplicador completamente preenchido com aproximadamente 5g, inserido o mais profundamente possível na vagina, uma vez ao dia, ao deitar, durante 14 dias consecutivos. Não deve ser utilizado mais de 5g (1 aplicador preenchido) por dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudo clínico: Eventos adversos, independentemente da causa, relatados em dois estudos clínicos fase III estão demonstrados abaixo. Um total de 537 mulheres com candidíase microbiologicamente confirmada e sintomas (prurido vulvovaginal, ardência/irritação); ou sinais de eritema vulvar, edema, escoriações; eritema vaginal ou edema foram tratados com miconazol intravaginal. As pacientes foram randomicamente agrupadas para o tratamento com uma cápsula de 1200mg em dose única ou 7 dias de aplicação de creme vaginal a 2% de miconazol. Não houve controle com placebo. A segurança foi auto-avaliada diariamente com um cartão de eventos. Na tabela estão incluídos os eventos relatados por 5% das pacientes em cada grupo de tratamento.

Orgão ou sistema	Miconazol creme 2% 7 dias	Miconazol cápsula 1.200mg
Evento adverso	(N=265), %	(N=272), %
Todos os eventos adversos	64	70
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaléia	18,9	17,6
Distúrbios urinários e renais		
Infecção do trato urinário não especificada	---	5,1
Distúrbios da mama e sistema reprodutivo		
Prurido genital feminino	26,8	19,1
Sensação de ardência genital	23,8	26,1

Irritação vaginal	15,5	20,2
Corrimento vaginal	4,5	10,3

Dados de pós-comercialização: as reações adversas obtidas através de relatos espontâneos durante o período de pós-comercialização mundial com nitrato de miconazol encontram-se abaixo, segundo o critério a seguir. As reações adversas estão ordenadas por frequência, usando a seguinte convenção:

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	muito comum
> 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	comum (frequente)
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	incomum (infrequente)
> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

As frequências observadas abaixo refletem as espontaneamente e não representam a estimativa mais obtida em estudos clínicos ou epidemiológicos.

taxas de reações adversas relatadas precisa da incidência que poderia ser

Relatos de eventos adversos pós-comercialização:

-Distúrbios do sistema imune:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): condições alérgicas incluindo anafiláticas e anafilactoides e edema angioneurótico.

-Distúrbios do tecido subcutâneo e pele:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): urticária, prurido e erupção cutânea.

-Distúrbios da mama e sistema reprodutivo:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor pélvica (cólica), sensação de ardência genital, prurido genital feminino, irritação vaginal, corrimento vaginal (vaginite).

-Distúrbios gerais e do local de aplicação:

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações no local de aplicação.

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

O uso excessivo de nitrato de miconazol pode ocasionar irritação local, que desaparece com a interrupção do tratamento. O nitrato de miconazol é destinado para aplicação local e não para uso oral. No caso de ingestão acidental de grandes quantidades do medicamento, caso necessário, deve-se utilizar um método apropriado de esvaziamento gástrico.

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

MS 1.0571.0019

Farm. Resp.: Rander Maia

CRF-MG nº 2546

BELFAR LTDA.

Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220

CNPJ: 18.324.343/0001-77 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 031 0055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12						VPS	Creme vaginal

COLPADAK
(nitrato de miconazol)

BELFAR LTDA.

**Loção Cremosa
20mg/mL**

COLPADAK
nitrato de miconazol

APRESENTAÇÕES
Loção cremosa
Frascos contendo 30mL cada

USO TÓPICO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

nitrato de miconazol	20mg
excipientes q.s.p.	1mL
(cera autoemulsionante, lanolina líquida, álcool de lanolina acetilado e etoxilado, óleo mineral, metilparabeno, propilparabeno, glicerol, hidroxietilcelulose, essência de lanolina, cloreto de benzalcônio e água purificada).	

I - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

COLPADAK loção cremosa tem ação antimicótica. É indicado no tratamento das micoses superficiais por dermatófitos: *Tinea capititis*, *Tinea barbae*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* (pé-de-atleta) e *Tinea unguium*; micoses superficiais por leveduras (dermatite de fraldas e assaduras), candidíase cutânea generalizada; candidíase intertriginosa (frieira); micoses superficiais saprofitárias (*Pitiríase versicolor* e eritrasma).

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Um estudo duplo-cego que utilizou um creme de miconazol 2% em comparação com placebo, foi realizado em um grupo de 45 voluntários praticantes de esportes infectados por *Tinea pedis*. Após 4 semanas de tratamento observou-se uma cura micológica de 60% utilizando o miconazol comparados com 24% utilizando placebo ($p < 0,05$).¹

Outro estudo comparou, de forma duplo-cega, um creme de nitrato de miconazol 2%, o creme base do produto, utilizado como placebo e um creme de tolnaftato 1%, todos aplicados 2 vezes ao dia, durante 28 dias, no tratamento de 30 pacientes com o diagnóstico micológico de *Tinea pedis*. O organismo mais prevalente foi o *Trichophyton rubrum*, sendo que o *T. mentagrophytes* foi isolado em 2 pacientes e, em um paciente, o *Epidermophyton floccosum*. Cada pé foi tratado individualmente, gerando assim 60 locais de lesão e avaliação, sendo considerados 60 casos ou pacientes para fins de estatística. Ao final do tratamento, as avaliações clínicas e micológicas revelaram ausência de infecção em 19 de 20 pacientes no grupo miconazol, 10 de 20 no grupo placebo e 15 de 20 no grupo tolnaftato. Em um acompanhamento após 6 semanas, 19 (95%) dos 20 pacientes no grupo miconazol, permaneceram livres de infecção, enquanto que somente 2 (10%) de 20 no grupo placebo e 13 (65%) de 20 no grupo tolnaftato permaneceram livres de infecção. A inclusão de tolnaftato no estudo permitiu conclusões quanto à eficácia relativa dos dois agentes. Como esperado, uma melhora clínica significativa ($P < 0,03$) e durável foi observada nos locais tratados com tolnaftato, em comparação com os locais que receberam placebo. No entanto, a comparação dos resultados obtidos com os dois agentes ativos mostraram uma diferença significativa ($P < 0,05$) em favor do miconazol. Miconazol, como demonstrado por este estudo, revela-se um agente muito útil no tratamento de infecções fúngicas superficiais da pele.²

Referências Bibliográficas:

- 1.Gentles JC, Jones GR and Roberts DT. Efficacy of miconazole in the topical treatment of tinea pedis in sportsmen. Br J Dermatol, 1975;93:79-84.
- 2.Ongley RC. Efficacy of topical miconazole treatment of tinea pedis. Can Med Assoc J. 1978 Aug26;119(4):353-4.

3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O miconazol é um antifúngico de amplo espectro, ativo pelas vias sistêmica e tópica. Age inibindo o crescimento de dermatófitos e leveduras comuns. É usado na forma de nitrato. O COLPADAK loção cremosa age rapidamente nas infecções por dermatófitos, leveduras e outros fungos, não produzindo níveis sanguíneos detectáveis, portanto sua ação é exclusivamente local.

Propriedades farmacodinâmicas

O miconazol é um derivado de imidazol, com ação antifúngica para uso dermatológico/tópico. O miconazol combina a atividade antifúngica contra dermatófitos e leveduras comuns e outros fungos, como *Malassezia furfur* e também com atividade contra certas bactérias cocos gram-positivas (porém, não indicado para o tratamento de infecções causadas por estas últimas). O miconazol inibe a biossíntese do ergosterol no fungo e altera a composição de outros componentes lipídicos da membrana, causando ruptura da mesma, e consequente morte da célula fúngica. Recentemente foi descrito outra mecanismo adicional anti-fúngico relacionado à acumulação de espécies reativas de oxigênio induzidas pela medicação, provocando uma lesão oxidativa e consequente morte celular.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

O miconazol é pouco solúvel em água e sua absorção sistêmica é limitada e sua biodisponibilidade é menor que 1% após a aplicação tópica. Miconazol tem uma boa penetração no estrato córneo após aplicação tópica na pele. A concentração plasmática de miconazol e/ou seus metabólitos podem ser mensuráveis após 24 e 48 horas da aplicação.

Distribuição:

A ligação do miconazol absorvido às proteínas plasmáticas ocorre em cerca de 90 a 93%.

Metabolismo e excreção

A pequena quantidade de miconazol absorvida é predominantemente metabolizada no fígado a metabólitos inativos e a excreção ocorre em sua maior parte nas fezes. Pequenas quantidades de droga inalterada também aparecem na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COLPADAK loção cremosa não deve ser administrado em pacientes que tenham apresentado hipersensibilidade ao miconazol ou a quaisquer dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

COLPADAK loção cremosa não pode ser utilizado na conjuntiva, não estando indicado para infecções oftálmicas. O tratamento deve ser interrompido caso ocorra alguma reação indicativa de hipersensibilidade ou irritação.

Para controlar fontes de infecção ou reinfeção, medidas de higiene devem ser adotadas.

Alterações em exames clínicos e laboratoriais:

COLPADAK loção cremosa age rapidamente nas infecções por dermatófitos, leveduras e outros fungos, não produzindo níveis sanguíneos detectáveis; portanto, sua ação é exclusivamente local.

Pacientes idosos:

O uso em pacientes idosos (acima de 60 anos) requer prescrição e acompanhamento médico.

COLPADAK loção cremosa, aplicado na forma tópica, não é absorvido sistemicamente, podendo ser utilizado durante a gravidez e lactação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o uso do COLPADAK loção cremosa deve ser evitada a utilização concomitante de outros medicamentos na área infectada, principalmente de produtos de caráter ácido, devido à inativação do

miconazol em faixas baixas de pH, além de favorecer o desenvolvimento de alguns fungos, principalmente *Candida sp.*

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

COLPADAK loção cremosa apresenta cor branca, homogênea e leitosa.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A aplicação do produto deve ser feita após lavagem e secagem do local.

Aplicar 2 vezes por dia (de manhã e à noite) em quantidade suficiente para cobrir a área afetada, geralmente durante 2 semanas e, nas infecções das plantas dos pés, durante 4 semanas.

COLPADAK loção cremosa não mancha a pele e nem as roupas.

O tratamento deve ser contínuo e mantido por mais uma semana após o desaparecimento das lesões, o que ocorre geralmente após 2 a 5 semanas, dependendo da extensão da lesão.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer reações adversas com o uso tópico do miconazol, tais como: irritação, sensação de ardor ou maceração no local da aplicação. Esses efeitos colaterais são raramente observados.

Pode ocorrer reação alérgica ao miconazol ou a quaisquer dos componentes da fórmula, como pode ocorrer com todas as substâncias de uso cutâneo.

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

10. SUPERDOSE

Em casos raros ou situações de uso mais frequente que o recomendado pode ocorrer irritação (prurido e vermelhidão) ou sensação de queimação no local da aplicação. Neste caso, interromper a utilização por 2 aplicações e voltar a utilizar em seguida o COLPADAK loção cremosa, se as reações persistirem, procure imediatamente o seu médico.

Em caso de ingestão acidental pode ser utilizado um método de esvaziamento gástrico, a critério médico.

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

MS 1.0571.0019

Farm. Resp.: Rander Maia

CRF-MG nº 2546

BELFAR LTDA.

Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220

CNPJ: 18.324.343/0001-77 - Indústria Brasileira

SAC: 0800 031 0055

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/11/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12						VPS	Loção dermatológica