

METRONIDAZOL + NISTATINA

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Creme Vaginal

100mg/g + 20.000UI/g



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

metronidazol + nistatina

Medicamento genérico, Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

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

USO GINECOLÓGICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada g do creme vaginal contém:

metronidazol 100mg
nistatina 20.000UI

Excipientes: propilenoglicol, metilparabeno, propilparabeno, ureia, oleato de decila, álcool cetoestearílico, álcool cetoestearílico etoxilado, monoestearato de glicerila, petrolato líquido, silicone antiespumante e água purificada.

1. INDICAÇÕES

O **metronidazol + nistatina** é indicado para o tratamento de vaginites específicas por *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* ou por associação de ambos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do metronidazol mais nistatina pode ser confirmada no estudo de Topete et al. que em seu estudo longitudinal prospectivo duplo cego envolvendo 70 pacientes portadoras de candidíase vaginal, após tratamento de 7 dias, 100% se apresentaram curadas, posteriormente, ao final do estudo¹.

Somera et al. publicaram um estudo multicêntrico confirmando a eficácia de metronidazol e nistatina no tratamento da tricomoníase e candidíase vaginal, onde 1498 pacientes foram envolvidas com um índice de cura de 96,5%².

Lapointe publicou um estudo envolvendo também 20 pacientes portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal, que foram tratadas com metronidazol mais nistatina por 10 dias consecutivos³.

Pulkkinen et al. publicou estudo randomizado em 2 grupos, envolvendo 66 mulheres, pacientes estas portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal entre outras patologias, sendo que o grupo tratado com metronidazol mais nistatina apresentou índice de cura de 97%⁴.

Referências bibliográficas

1. Topete EG, et al. Assessment of efficacy of ketoconazole/clindamycin vs metronidazole/nistatine in candidiasis vaginitis and bacterial vaginosis. *Ginecol Obstet Mex.* 2004 Nov;72:575-80.
2. Somera J, et al. Estudio multicentrico nacional metronidazol-nistatina en infecciones vaginales mixtas (tricomona + cândida). *Compend Invest Clin Latinoam.* 1987;7(2):17-23.
3. Lapointe A. Evaluation of local tolerance to the combination of metronidazole and nystatin in the form of a vaginal cream. *Union Med Can.* 1976 Aug;105(8):1241-2.
4. Pulkkinen P, et al. Metronidazole combined with nystatin (vagitories) in the prevention of bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol.* 1994;14 Suppl 2:S56-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Metronidazol

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

- Espécies habitualmente sensíveis ($MIC \leq 4\mu\text{g/mL}$) (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*, *Bacteroides sp*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.
- Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma: *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.
- Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

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

Nistatina

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

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre entre 8 e 12 horas.

Metronidazol

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

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

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

Nistatina

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso do **metronidazol + nistatina** em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (vide Carcinogenicidade e Mutagenicidade).

O tratamento simultâneo com metronidazol por via oral deve ser evitado nos casos de histórico de discrasia sanguínea, hipotireoidismo ou hipoadrenalismo a menos que, na opinião do médico, os benefícios superem o possível risco para o paciente.

Uma vez que a candidíase foi confirmada, deve-se tomar cuidado para investigar os possíveis fatores ecológicos que estão permitindo e promovendo o crescimento de fungos. Para evitar recorrências e essencial erradicar ou compensar esses fatores de promoção. É recomendado tratar todos os locais associados com infecções por *Candida* concomitantemente, como infecções intestinais e vaginais, entre outras.

A resistência primária à nistatina é rara. A resistência cruzada com outros antibióticos poliênicos foi relatada.

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

As pacientes devem ser alertadas que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

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

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

Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.

Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.

Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e para utilizar metronidazol.

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

Populações especiais

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

O **metronidazol + nistatina** deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

O **metronidazol + nistatina** deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Gravidez e lactação

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

O **metronidazol + nistatina** não deve ser usado durante o primeiro trimestre de gravidez.

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

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

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Carcinogenicidade

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

Mutagenicidade

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

Portanto, o uso de **metronidazol + nistatina** em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

Fluoruracila: diminuição do *clearance* do 5-fluorouracila, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **metronidazol + nistatina** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

O **metronidazol + nistatina** apresenta-se na forma de creme homogêneo amarelado e isento de grumos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

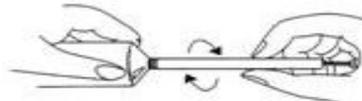
Modo de aplicação:

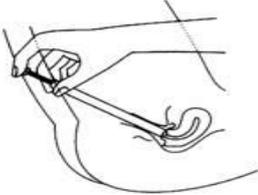
Para a segurança da paciente, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer uso de objetos cortantes, portanto, perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.

A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O aplicador preenchido até a trava do êmbolo consome, por dose, a quantidade máxima de 5g do produto, considerando-se inclusive a quantidade de medicamento que permanece no aplicador após a administração. O conteúdo de **metronidazol + nistatina** é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

Lavar as mãos antes e após o uso de **metronidazol + nistatina** e evitar o contato direto das mãos com o local da aplicação.

1. Remover a tampa da bisnaga e rosquear completamente o aplicador ao bico da bisnaga, garantindo o alcance até o final do bocal.



<p>2. Segurar a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxar o êmbolo do aplicador até encostar ao final da cânula.</p> <p>3. Com o êmbolo puxado e em posição horizontal, apertar vagarosamente a base da bisnaga com os dedos, de maneira a empurrar o creme e preencher a cânula do aplicador até a trava. Cuidar para que o creme não extravase a posição em que o êmbolo travou. Para facilitar a aplicação, exceder apenas um pouco do produto na ponta.</p> <p>Atenção: apertar a bisnaga com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo.</p>	
<p>4. Retirar o aplicador e fechar imediatamente a bisnaga.</p>	
<p>5. Introduzir o aplicador profundamente na cavidade vaginal e empurrar o êmbolo até esvaziar completamente o aplicador. Para facilitar a aplicação, recomenda-se que a paciente esteja deitada, com as pernas elevadas.</p>	

A cada aplicação, utilizar um novo aplicador e após o uso, inutiliza-lo.

Posologia

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

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

Não há estudos dos efeitos do **metronidazol + nistatina** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, o uso deve ser somente ginecológico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

- **Reações adversas atribuídas à associação metronidazol e nistatina**

Distúrbios no sistema reprodutivo: sensação de queimação vaginal.

Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito e diarreia.

- **Reações adversas atribuídas ao metronidazol**

Irritações ou sensibilidade locais foram relatadas ocasionalmente após a aplicação local. Se isso ocorrer, recomenda-se interromper o tratamento.

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

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema, choque anafilático.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaleia, convulsões, vertigem, relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento, meningite asséptica.

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

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

Distúrbios do ouvido e labirinto: deficiência auditiva / perda da audição (incluindo neurosensorial), tinido.

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

Distúrbios hepatobiliares: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outras drogas antibióticas.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: *rash*, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, erupção fixa medicamentosa, síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais: febre.

- **Reações adversas atribuídas à nistatina**

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

Reações dermatológicas: foram relatados vários tipos de erupções cutâneas; pode ocorrer ocasionalmente irritação cutânea de grau moderado a severo após a administração tópica de nistatina; foi relatado caso de Síndrome de *Stevens-Johnson* após o uso de nistatina pomada.

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

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

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro M.S. nº 1.5423.0092

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/12/2017.



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		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data expediente	Numero expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/03/2014	0185029/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/03/2014	0185029/14-6	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	13/03/2014	Versão Inicial	VPS	100MG/G+ 20.000UI/G CREM VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC
14/12/2015	1084306/15-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/12/2015	1084306/15-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/12/2015	8. Posologia e modo de usar	VPS	100MG/G+ 20.000UI/G CREM VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC
06/09/2016	2258082/16-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/09/2016	2258082/16-4	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/09/2016	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VPS	100MG/G+ 20.000UI/G CREM VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC
23/02/2017	0303903/17-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2017	0303903/17-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	23/02/2017	5. Advertências e Precauções	VPS	100MG/G+ 20.000UI/G CREM VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC

20/10/2017	2129574/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/10/2017	2129574/17-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	20/10/2017	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas 10. Superdose	VPS	100MG/G+ 20.000UI/G CREM VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC
05/03/2018	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	---	---	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	--	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	100MG/G+ 20.000UI/G CREM VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC