Anexo A

TRICOMAX

metronidazol / nistatina

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Creme vaginal

100 mg + 20.000 UI

TRICOMAX

metronidazol / nistatina

creme vaginal - 100 mg/g + 20.000 UI/g

I – IDETIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tricomax

metronidazol / nistatina

creme vaginal

"MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA"

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

USO GINECOLÓGICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 g de creme vaginal contêm:

Metronidazol ..... 500 mg

Nistatina ..... 24,4 mg (100.000 UI)

Excipiente q.s.p ..... 5 g

Excipientes: petrolato líquido, cera emulsificante (polawax), metilparabeno, álcool etílico 96º GL e água purificada.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

TRICOMAX é indicado para o tratamento de vaginites (inflamação na vagina) específicas por *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* ou por associação de ambos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TRICOMAX é um anti-infeccioso de uso local que apresenta atividade antiparasitária e antimicrobiana.

A absorção máxima ocorre entre 8 e 12 horas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

TRICOMAX não deve ser usado se você já teve alergia ao metronidazol ou outro derivado imidazólico, a nistatina e/ou aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de TRICOMAX em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado pelo seu médico.

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 é 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.

Reações adversas cutâneas graves (RACGs): Foram relatadas reações cutâneas graves (reações em pele), incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (doença rara, que se caracteriza pelo desenvolvimento abrupto de pústulas, elevações/vesículas contendo pus sobre áreas da pele, acompanhadas por febre alta e aumentos dos leucócitos no sangue) em associação com o tratamento com metronidazol e nistatina (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).
Foram relatados casos de reações cutâneas bolhosas graves, como necrólise epidérmica tóxica (NET) (quadro grave, caracterizado por erupção generalizada, com bolhas rasas extensas e áreas de necrose epidérmica, à semelhança de grande queimadura, resultante principalmente de uma reação tóxica a vários medicamentos), com metronidazol (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).
Os sintomas de SSJ / NET podem incluir bolhas, descamação ou sangramento em qualquer parte da pele (incluindo lábios, olhos, boca, nariz, órgãos genitais, mãos ou pés) com ou sem erupção cutânea. Você também pode ter sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios ou dores musculares.
- Os sintomas da PEGA podem incluir uma erupção cutânea ampla e escamosa com inchaços sob a pele (incluindo dobras da pele, peito, abdômen [incluindo estômago], costas e braços) e bolhas acompanhadas de febre.

Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. O tratamento deve ser descontinuado imediatamente e deve entrar em contato com seu médico ou profissional de saúde no primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade à pele.

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, procure seu médico para realizar regularmente testes sanguíneos, principalmente contagem de leucócitos. Seu médico irá monitorá-la quanto ao aparecimento de reações adversas como neuropatia (doença que afeta um ou vários nervos) central ou periférica, por exemplo: parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente), ataxia (falta de coordenação dos movimentos), (vertigem) tontura e crises convulsivas.

TRICOMAX pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

Durante a menstruação, o tratamento com TRICOMAX 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.

Você não deve 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 efeito antabuse [aparecimento de rubor (vermelhidão), vômito e taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco)].

Foram reportados casos de hepatotoxicidade (toxicidade no fígado)/insuficiência hepática aguda (redução da função do fígado), incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne [(doença hereditária rara, caracterizada por várias anomalias, entres as quais: transtornos de fotossensibilidade (excesso de sensibilidade à luz solar), atraso grave do desenvolvimento físico, retardo mental grave, microcefalia, envelhecimento prematuro, perda auditiva e, dependendo da gravidade, morte precoce)] 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 do fígado devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função do fígado esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes da função do fígado se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.

Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a informar imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de potencial dano ao fígado (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia (redução ou perda de apetite), enjoo, vômito, febre, mal-estar, cansaço, icterícia (cor amarelada da pele e olhos), urina escurecida ou coceira e parar de 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.

Pacientes com encefalopatia hepática (disfunção do sistema nervoso central em associação com falência hepática) devem ter cautela quanto ao uso de TRICOMAX. Siga a orientação do seu médico.

Pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devem ter cautela ao aplicar TRICOMAX, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico. Siga a orientação do seu médico.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Você não deve dirigir veículos ou operar máquinas caso esses sintomas ocorram: confusão, tontura, alucinações, convulsões ou alterações visuais (vide Quais os males que este medicamento pode me causar?).

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 nenhuma 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 TRICOMAX em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Gravidez e amamentação

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 (formação das células que estão formando o feto), ainda são desconhecidos.

TRICOMAX não deve ser usado durante o primeiro trimestre de gravidez. **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.

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 (aceleração do ritmo cardíaco).

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 da metabolização desta medicação pelo fígado. Em caso de administração concomitante, o médico deve monitorar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

Lítio: os níveis no plasma de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. O médico deve monitorar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos enquanto durar o tratamento com metronidazol.

Ciclosporina: risco de aumento dos níveis no plasma de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados pelo médico.

Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis no plasma reduzidos.

Fluoruracila: o uso concomitante com metronidazol aumenta a sua toxicidade.

Bussulfano: os níveis no plasma de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TRICOMAX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Protegido da luz e umidade.

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 do medicamento

Creme amarelo claro, homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS".

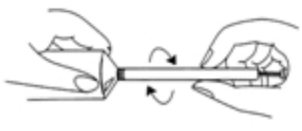
6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

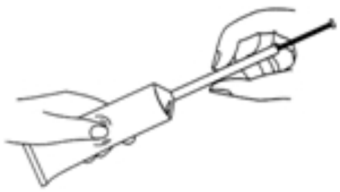
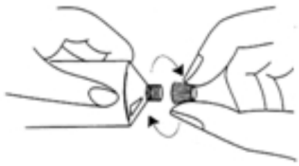
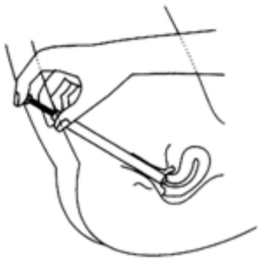
Modo de Aplicação

Para a sua segurança, 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 5 g do produto, considerando-se inclusive a quantidade de medicamento que permanece no aplicador após a administração. O conteúdo de TRICOMAX é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

Lavar as mãos antes e após o uso de TRICOMAX 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.	

2. Segurar a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxar o êmbolo do aplicador até encostar ao final da cânula. 3. Com o êmbolo totalmente 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. **Atenção: apertar a bisnaga com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo.**	
4. Retirar o aplicador e fechar imediatamente a bisnaga.	
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.	

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

Posologia:

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

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

Não há estudos dos efeitos de TRICOMAX administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, seu uso deve ser somente ginecológico e conforme orientação do seu médico.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de uma aplicação, faça-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da aplicação seguinte, espere por este horário respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca faça duas aplicações ao mesmo tempo.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

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

Distúrbios no sistema reprodutivo: sensação de queimação vaginal.

Distúrbios gastroinstestinais: 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 (dor de estômago), náusea, vômito, diarreia, mucosite oral (inflamação dos tecidos moles da boca), alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia (redução ou perda do apetite), casos reversíveis de pancreatite (inflamação do pâncreas), descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios no sistema imunológico: angioedema (presença de edema de pele, mucosas ou vísceras, acompanhadas de urticárias), choque anafilático (reação alérgica grave).

Distúrbios no sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, dores de cabeça, convulsões, tontura, relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão) e síndrome cerebelar subaguda - por exemplo: ataxia, disartria (dificuldade de articular as palavras), alteração da marcha (dificuldade de andar), nistagmo (movimento involuntário, rápido e repetitivo do globo ocular) e tremor, que podem ser resolvidos com a descontinuação do tratamento com o medicamento, meningite asséptica (inflamação nas membranas e tecidos que envolvem o cérebro sem causa infecciosa).

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

Distúrbios visuais: alterações visuais transitórias como diplopia (visão dupla), miopia (visão curta), visão borrada, diminuição da acuidade (qualidade) visual, alteração na visualização de cores; neuropatia óptica/neurite (inflamação do nervo óptico).

Distúrbios do ouvido e labirinto: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido (zumbido no ouvido).

Distúrbios no sangue e sistema linfático: foram relatados casos de agranulocitose (diminuição acentuada na contagem de células brancas do sangue), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos no sangue) e trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas).

Distúrbio hepatobiliares: aumento das enzimas do fígado (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista (tipos de inflamações do fígado) e lesão das células do fígado, algumas vezes se manifestando com icterícia (cor amarelada da pele e olhos). Casos de falência da função do fígado necessitando de transplante em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: rash (erupções cutâneas), prurido (coceira), rubor (vermelhidão), urticária (erupção na pele, geralmente de origem alérgica, que causa coceira), erupções pustulosas (pequenas bolhas com conteúdo amarelado "pus"), pustulose exantemática generalizada aguda (doença rara, que se caracteriza pelo desenvolvimento abrupto de pústulas sobre áreas da pele, acompanhadas por febre alta e aumentos dos leucócitos no sangue), erupção fixa medicamentosa (lesão na pele devido à reação alérgica a medicamentos), síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, caracterizado por erupção generalizada, com bolhas rasas extensas e áreas de necrose epidérmica, à semelhança de grande queimadura, resultante principalmente de uma reação tóxica a vários medicamentos).

Distúrbios gerais: febre.

- Reações adversas atribuídas à nistatina

Distúrbios no sistema imunológico: foram relatados raros casos de dermatite (inflamação da pele) alérgica de contato devido à nistatina.

Reações na pele: foram relatados vários tipos de erupções na pele, pode ocorrer ocasionalmente irritação na pele de grau moderado a severo, após a administração tópica de nistatina e, foi relatado caso de Síndrome de Stevens- Johnson após o uso de nistatina pomada. Desconhecido: Pustulose exantemática generalizada aguda

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Apesar da correta via de administração desta apresentação de TRICOMAX ser vaginal e, não se dispor de informações sobre casos de superdosagem por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g 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 superdose pesada, será instituído tratamento sintomático e de suporte pelo médico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0715.0089.003-5

Farmacêutico Responsável: João Carlos S. Coutinho – CRF-SP nº 30.349

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

CEP: 06612-090 – Tel. (11) 4707-5155 – SAC 0800-7706632

CNPJ: 44.010.437/0001-81 – Indústria Brasileira

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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 21/02/2020.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513592/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0513592/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	----	1ª submissão	VP/VPS	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart
25/05/2016	1809531/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/05/2016	1809531/16-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	6. Como devo usar este medicamento?	VP	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart
29/08/2016	2231464/16-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2016	2231464/16-4	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	I – Identificação do medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III – Dizeres legais	VP	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart
29/08/2016	2231504/16-7	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para a adequação a intercambialidade	29/08/2016	2231504/16-7	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para a adequação a intercambialidade	----	Inclusão da frase da Intercambiabilidade	VP	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart

13/03/2018	0192785/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2018	0192785/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart
27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar? 9. Reações Adversas	VP	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart