

CLOTRIGEL[®]
(clotrimazol)

Glenmark Farmacêutica Ltda.

Creme vaginal
100 mg / 5 g

CLOTRIGEL®

clotrimazol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****APRESENTAÇÕES**

Cada bisnaga de **Clotrigel®** contém 20g de creme vaginal, acompanhada de 3 aplicadores descartáveis.

USO VAGINAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada 5 gramas de **Clotrigel®** contém:

clotrimazol 100 mg
excipientes* q.s.p. 5 g

*carbômer 940, álcool cetílico, cetomacrogol, clorocresol, propilenoglicol, hidróxido de sódio, álcool benzílico, glicerina, água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Clotrigel® é indicado para o tratamento de infecções da região genital (vaginite) e corrimento vaginal infeccioso causados por fungos (geralmente *Candida*).

Clotrigel® também é indicado para o tratamento de infecções da área vulvar e áreas adjacentes e também inflamação da glândula e prepúcio do parceiro sexual, causadas por fungos (vulvite e balanite por *Candida*).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos foram realizados com comprimido vaginal de clotrimazol 500 mg e creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% em pacientes com candidíase vulvovaginal (p.ex. Mendling *et al.* 2004, Becker *et al.* 1996, Petersen 1994, Romanowski 1994, Arendt 1989, Weisberg 1989, Hajman 1988, Brewster *et al.* 1986, Leberherz *et al.* 1985, Loendersloot *et al.* 1985, Siedentopf 1985, Palacio-Hernanz *et al.* 1984, Granitzka 1982, Keuser 1981, Wurst 1980). Esses estudos clínicos foram conduzidos com diferentes desenhos: abertos, controlados e, parte deles, como duplo-cegos. O diagnóstico clínico foi confirmado microscopicamente.

Clotrimazol foi aplicado tanto em infecções primárias como em casos de reinfecções, sendo a maioria das pacientes tratadas em ambulatório. Em muitos estudos, além do tratamento intravaginal, o creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% foi também aplicado às partes externas comprometidas da pele (p.ex. Mendling *et al.* 2004, Woolley *et al.* 1995, Lawrence *et al.* 1990, Pavic *et al.* 1988, Loendersloot *et al.* 1985). Para se impedir reinfecção, em alguns estudos, o parceiro foi tratado concomitantemente com creme vaginal de clotrimazol 1% (Wallin *et al.* 1977).

Estudos em pacientes com micose vulvovaginal aguda compararam clotrimazol com o tratamento placebo.

Dois estudos usaram o tratamento de dose única com comprimido vaginal de clotrimazol 500 mg em comparação com o placebo. Nestes estudos clínicos duplo-cegos randomizados, as taxas de cura clínica e micológica foram significativamente mais altas com clotrimazol. Em um estudo, as taxas de cura micológica foram de 90% com clotrimazol (comprimido) e 0% com placebo e em outro estudo os valores correspondentes foram de 62% versus 25% (Hughes *et al.* 1984, Bro 1990). Em outros dois estudos randomizados abertos, os comprimidos vaginais de 200 mg de clotrimazol por 3 dias foram comparados com itraconazol oral e placebo oral. Em um estudo, observaram-se taxas de cura micológica de 95% para o clotrimazol (comprimido) contra 44% para o placebo no primeiro acompanhamento e 80% versus 44%

no segundo acompanhamento (Stein *et al.* 1989). Em outro estudo, as taxas de cura clínica e micológica foram significativamente maiores nos grupos de tratamento ativo em comparação com o placebo. As taxas de cura micológica foram de 95% para clotrimazol (comprimido) quando comparado a placebo (32%). Dos pacientes com cura micológica, 17% tiveram recidiva versus 43% do grupo de placebo no segundo acompanhamento, 4 semanas após o término do tratamento (Stein *et al.* 1993).

O tratamento com comprimido vaginal de 500 mg de clotrimazol e creme vaginal de clotrimazol 1% ou 2% correlacionou-se a índices elevados de cura micológica (83 – 94%). Em estudos controlados por placebo, os índices de cura micológica do placebo variaram de 0 a 44%. A melhora do quadro clínico foi observada dentro de um período de três dias a 5 dias após o início da terapia. A tolerabilidade foi boa.

De acordo com Sobel e outros pesquisadores importantes neste campo, as diferenças nas formulações não são consideradas relevantes no resultado terapêutico e a escolha do tratamento é questão de preferência da paciente (Sobel *et al.* 2005, BASHH 2007, Achkar *et al.* 2010, Mendeling *et al.* 2012).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O clotrimazol, princípio ativo de **Clotrigel[®]**, é um derivado imidazólico com atividade antimicótica de amplo espectro.

- **Mecanismo de ação**

As células fúngicas são envoltas por uma parede celular rígida externa e uma membrana citoplasmática interna. O ergosterol é o principal esteroide usado para manter a estrutura e função da membrana plasmática. O clotrimazol age inibindo a enzima lanosterol-demetilase inibindo a síntese do ergosterol. Isto causa um dano estrutural e funcional da membrana citoplasmática o que leva a uma mudança na permeabilidade celular e perda de componentes celulares de baixo peso molecular.

- **Propriedades Farmacodinâmicas**

O clotrimazol possui amplo espectro de ação antimicótica *in vitro* e *in vivo*, que inclui dermatófitos, leveduras, bolores etc.

Sob condições apropriadas de teste, os valores da CIM (Concentração Inibitória Mínima) para esses tipos de fungos estão na faixa entre menos de 0,062 - 8,0 µg/ml de substrato.

O modo de ação do clotrimazol é primariamente fungistático ou fungicida, dependendo da concentração de clotrimazol no local da infecção.

A atividade *in vitro* é limitada aos elementos fúngicos em proliferação; os esporos de fungos são apenas levemente sensíveis.

Além de sua ação antimicótica, **Clotrigel[®]** também age sobre microrganismos gram-positivos (*Streptococos* / *Staphylococos*), e microrganismos gram-negativos (*Bacteroides* / *Gardnerella vaginalis*).

Nas concentrações de 0,5 - 10 µg/ml de substrato, o clotrimazol inibe *in vitro* a multiplicação de *Corynebacteria* e de cocos gram-positivos (com exceção dos enterococos).

São muito raras as variantes de espécies de fungos sensíveis com resistência primária. Até o momento, o desenvolvimento de resistência secundária por fungos sensíveis sob condições terapêuticas, foi observado somente em casos isolados.

- **Propriedades Farmacocinéticas**

Pesquisas farmacocinéticas após aplicação vaginal demonstraram que somente uma pequena quantidade de clotrimazol (3% a 10%) é absorvida. Graças à rápida metabolização hepática do clotrimazol absorvido em metabólitos farmacologicamente inativos, o pico das concentrações plasmáticas de clotrimazol após aplicação vaginal de uma dose de 500 mg foi inferior a 10 ng/ml, indicando que o clotrimazol aplicado por via intravaginal provavelmente não leve a efeitos sistêmicos mensuráveis ou a efeitos colaterais.

Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao clotrimazol e/ou a qualquer outro componente da formulação do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Recomenda-se atenção se a paciente apresentar febre (38°C ou acima), dor no baixo abdômen, dor nas costas, corrimento vaginal mal cheiroso, náusea, hemorragia vaginal e/ou associada a dor no ombro, o paciente deve consultar um médico.

Não se deve realizar o tratamento durante o período menstrual. O tratamento deve ser planejado e concluído antes do início da menstruação.

Não se deve usar absorventes internos, duchas intravaginais, espermicidas ou outros produtos vaginais durante o tratamento com **Clotrigel**[®] creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando **Clotrigel**[®] creme vaginal é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro.

O parceiro sexual também deve ser submetido a tratamento local se apresentar os sintomas, por ex. prurido, inflamação, etc.

O medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Deve ser evitado o contato com os olhos. Não deve ser ingerido.

Clotrigel[®] creme vaginal pode reduzir a eficácia e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como os preservativos e diafragmas, quando aplicado na área genital (mulheres: intravaginalmente, lábios e área adjacente da vulva; homens: prepúcio e glândula do pênis).

Nenhum efeito tem sido observado na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

- **Fertilidade, gravidez e lactação**

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B.

Clotrigel[®] creme vaginal não deve ser usado nos 3 primeiros meses de gravidez, exceto após criteriosa avaliação.

Embora exista uma quantidade limitada de dados clínicos sobre o uso de clotrimazol em mulheres grávidas, os estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva. O clotrimazol pode ser usado durante a gravidez, mas somente sob a orientação de um profissional de saúde.

Durante a gravidez, o tratamento deve ser realizado somente com comprimido vaginal ou cápsula vagina dose única, uma vez que esse pode ser inserido sem o uso do aplicador.

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

Lactação

Não existem dados sobre a excreção do clotrimazol no leite humano. No entanto, a absorção sistêmica é mínima após a administração e é improvável que cause efeitos sistêmicos. O clotrimazol pode ser usado durante a lactação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos em humanos sobre os efeitos do clotrimazol na fertilidade, no entanto, os estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos do medicamento na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante de **Clotrigel**[®] creme vaginal e de tacrolimo via oral (FK-506; agente imunossupressor) pode levar ao aumento dos níveis plasmáticos de tacrolimo, assim como do sirolimo. As pacientes devem, assim, ser monitoradas quanto aos sintomas de superdose de tacrolimo ou sirolimo, se necessário pela determinação do seu respectivo nível plasmático.

A seguir estão listadas as interações medicamentosas por potencial de significância clínica com clotrimazol administrado por via oral:

- di-hidroergotamina, mesilatos ergoloides, ergonovina, ergotamina, metilergonovina e oxicodona: a interação com esses medicamentos ainda não está bem estabelecida. Porém, devido à via de metabolismo ser a mesma pode haver uma probabilidade teórica de interação com essas medicações.
- fentanila: a interação com esse medicamento ainda não está bem estabelecida. Porém, devido à via de metabolismo ser a mesma pode haver uma probabilidade de interação com esse medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. Não congelar.

O prazo de validade do medicamento é de 36 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.

Clotrigel[®] creme vaginal apresenta-se na forma de creme semissólido branco e homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Vaginite: introduzir o conteúdo de um aplicador, com cerca de 5 g de creme vaginal, uma vez por dia. A duração do tratamento é de 3 dias consecutivos.
- Vulvite e balanite por *Candida*: aplicar o creme em camada fina, friccionado as áreas afetadas (na mulher, órgãos genitais externos até o ânus; no homem, glândula e prepúcio), 2 a 3 vezes ao dia. O período normal de tratamento é de 1 a 2 semanas.

Recomendações Gerais:

O creme vaginal deve ser inserido na vagina o mais profundamente possível, à noite. Obtém-se inserção mais facilmente com a paciente deitada de costas, com as pernas levemente fletidas.

Se os sintomas persistirem por mais de 7 dias, a paciente talvez tenha uma condição que necessite de outro tratamento.

Se necessário, o tratamento pode ser repetido, entretanto, infecções recorrentes podem indicar uma outra doença subjacente, incluindo diabetes ou infecção por HIV. Os pacientes devem ser orientados a procurar acompanhamento médico se os sintomas retornarem dentro de dois meses.

Em geral, tanto a vagina como a vulva são afetadas, portanto, deve-se realizar um tratamento combinado (tratamento das duas áreas).

Se a área vulvar e as áreas adjacentes estiverem infectadas simultaneamente, deve-se também ministrar tratamento local com um creme de aplicação externa. O parceiro sexual deve ser igualmente submetido a tratamento local se houver presença de sintomas, como prurido, inflamação etc.

Não se deve realizar o tratamento durante o período menstrual. O tratamento deve ser concluído antes do início da menstruação.

Não se deve usar absorventes internos, duchas intravaginais, espermicidas ou outros produtos durante o tratamento com **Clotrigel**[®] creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando **Clotrigel**[®] creme vaginal é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro, bem como pode ser reduzida a efetividade e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como preservativos e diafragma.

Durante a gravidez, deve-se inserir o comprimido vaginal sem o uso do aplicador.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas foram baseadas em estudos clínicos.

Classe de sistemas orgânicos	Comum (>1/100; <1/10)	Pouco comum (>1/1000; <1/100)	Rara (>1/10000; <1/1000)
Distúrbios gastrintestinais		dor abdominal	
Distúrbios do sistema imune			reação alérgica*
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	ardência	prurido eritema/irritação	edema erupção cutânea hemorragia vaginal

* Pode ser grave levando à reação anafilática (síncope, hipotensão, dispneia, urticária).

Frequência desconhecida. As reações adversas listadas a seguir foram identificadas durante o uso pós-aprovação de clotrimazol. Considerando que as reações são reportadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com acuracidade a frequência.

Doenças do sistema imunológico: reação anafilática, angioedema, hipersensibilidade

Desordem vascular: síncope, hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia

Doenças gastrointestinais: dor abdominal, náuseas

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: erupção cutânea, urticária

Doença do sistema reprodutivo e mama: descamação vaginal, corrimento vaginal, hemorragia vaginal, desconforto vulvovaginal, eritema vulvovaginal, sensação de queimação vulvovaginal, prurido vulvovaginal, dor pélvica vulvovaginal.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: irritação no local de aplicação, edema, dor.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Nenhum risco de intoxicação aguda foi observado uma vez que é improvável que ocorra sobredose após aplicação tópica única vaginal ou dermatológica (aplicação sobre uma área extensa em condições favoráveis à absorção) ou ingestão oral inadvertida.

Não há antídoto específico.

As seguintes reações adversas foram relatadas associadas com a ingestão de sobredose aguda de clotrimazol: Desconforto abdominal, dor no abdômen superior, diarreia, mal-estar, náusea e vômito.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS 1.1013.0260

Farmacêutica Responsável: Gisele Castrillon

CRF/SP nº 19.825

Fabricado por:

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.



Nasik, Índia.

Registrado por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
São Paulo, SP
CNPJ nº 44.363.661/0001-57

Importado e distribuído por:

Glenmark Farmacêutica Ltda.
Rua Edgar Marchiori, 255
Distrito Industrial – Vinhedo, SP
CNPJ nº 44.363.661/0005-80



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

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 10/12/2020.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da submissão/petição que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões	Apresentações relacionadas
30/03/2015	0275246/15-8	Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula	30/03/2015	0275246/15-8	Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula	30/03/2015	Similar - Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC
04/08/2017	1626693/17-5	Similar – Notificação de alteração de texto de bula	09/02/2017	0220125/17-1	Medicamentos e Insumos Farmacêuticos - (Alteração na AFE) de Indústria do produto - Endereço da sede	17/04/2017	Identificação do medicamento Para que este medicamento é indicado? Como este medicamento funciona? Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada para este medicamento? Dizeres Legais	VP e VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC
20/02/2018	0128450/18-9	Similar – Notificação de alteração de texto de bula	24/10/2017	2139189/17-1	Similar - Solicitação de alteração de categoria de venda	25/01/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC
			07/02/2018	0100446/18-8	Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	07/02/2018			
23/02/2018	0143150/18-1	Similar – Notificação de alteração de texto de bula	23/02/2018	0143150/18-1	Similar – Notificação de alteração de texto de bula	23/02/2018	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP e VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC
14/11/2019	3140213/19-5	Similar – Notificação de alteração de texto de bula	19/08/2019	2010292/19-5	Medicamento Novo - Notificação de alteração de texto de bula	19/08/2019	Como devo usar este medicamento? Reações adversas	VP e VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC
12/02/2021	Versão atual	Similar – Notificação de alteração de texto de bula	06/10/2020	3430349/20-6	70698 - AFE/AE - Alteração - Responsável Técnico (Automático) - Exceto Farmácia e	06/10/2020	Advertências e precauções Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP e VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20 G + 3 APLIC

					Drogaria				
--	--	--	--	--	----------	--	--	--	--