

Anexo A**Folha de rosto para a bula****Fungitrin****cloridrato de tetraciclina + anfotericina B**

Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda.

Creme vaginal

25mg/g + 12,5mg/g

Bula do Profissional de Saúde

Fungitrin®

tetraciclina
anfotericina B

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Creme: Bisnaga 45g acompanha 10 aplicadores descartáveis com capacidade para 4g.

USO ADULTO

USO INTRAVAGINAL

COMPOSIÇÃO

Cada 4g (1 aplicação) de creme vaginal contém:

tetraciclina equivalente a 100mg de cloridrato de tetraciclina e 50mg de anfotericina B.

Excipiente q.s.p.....4g

(cloreto de benzalcônio, ácido cítrico, borato de sódio, edetato de sódio, metabissulfito de sódio, metilparabeno, cera auto-emulsionante, propilparabeno e água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE.

1. INDICAÇÕES

FUNGITRIN® creme vaginal é indicado para o tratamento de vulvovaginites e colpites causadas por *Candida*, *Trichomonas* e/ou bactérias, ou quando não houver condições de identificar o agente etiológico. É indicado também na pós-cauterização do colo uterino, na prevenção de infecções, acelerando deste modo, o processo de cicatrização.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Patrono et al. avaliaram 35 mulheres com corrimento vaginal, sendo que 24 receberam a associação anfotericina B e tetraciclina sob a forma de creme vaginal durante 7 a 10 dias com uma aplicação diária e 11 pacientes foram tratados por 7 dias com 2 aplicações diárias. Foram avaliados os resultados clínicos, microbiológicos e a aceitabilidade da paciente em relação ao tratamento. A maioria dos casos apresentou infecção mista por *C. albicans* e outros agentes (por exemplo: *Enterococcus*, *Haemophilus vaginalis*, *Stafilococcus aureus*).

No primeiro grupo, 87,5% das pacientes apresentaram cura clínica e bacteriológica após o primeiro ciclo de tratamento e 12,5% após o segundo ciclo. No segundo grupo, 81,8% apresentaram cura clínica e bacteriológica após o primeiro ciclo de tratamento e 18,2% após o segundo ciclo.

Outro estudo foi realizado por Moreto et Villani em 28 pacientes com candidíase e 32 pacientes com tricomoníase, três casos eram de associação *Candida* e *Trichomonas*. Oito pacientes tinham infecção mista por *Candida*, *Trichomonas* e outras bactérias. As pacientes utilizaram a associação anfotericina B e tetraciclina duas vezes ao dia, por um período de 10 a 20 dias.

No grupo de 28 pacientes com vaginite por *Candida*, 61% curaram após o primeiro ciclo e 11% após o segundo ciclo (total de 72%) e 10% melhoraram os sintomas. No grupo de 32 pacientes com vaginite por *Trichomonas*, 63% curaram após o primeiro ciclo e 6% após o segundo ciclo (total 69%) e 15,5% apresentaram melhora nos sintomas. Em apenas um caso no grupo de vaginites por *Trichomonas* houve necessidade de suspender o tratamento por intolerância local devido a prurido e leve edema vaginal. Nos outros casos, a tolerabilidade foi excelente não ocorrendo nenhum evento adverso, nem local nem geral. Dos três casos de infecção vaginal associada (*Candida* e *Trichomonas*), dois curaram após um ciclo de tratamento e o terceiro, após um ciclo de 15 dias de tratamento, houve cura da tricomoníase e melhora da candidíase.

Brenciaglia et al. avaliaram a utilização de anfotericina B e tetraciclina em vaginites causadas por *Mycoplasma* e em estudo comparativo com partricine, nifuratel e clotrimazol. Cultura de secreção vaginal foi realizada em 400 mulheres com prurido vaginal e leucorreia. A positividade para *Mycoplasma* foi de 44,5%. O desaparecimento dos sintomas coincidiu com a negatificação das culturas para *Mycoplasma* após administração de anfotericina B e tetraciclina. No outro braço, a terapia comparativa mostrou-se totalmente ineficaz.

Bula do Profissional de Saúde

Rubin et al. desenvolveram um estudo com pacientes apresentando leucorreia. Estas pacientes foram divididas em dois grupos: 54 pacientes receberam anfotericina B e tetraciclina por 7 dias e outro grupo, de 39 pacientes, recebeu o mesmo esquema terapêutico por quatro dias.

No grupo 1 (54 pacientes), 68% apresentaram cura e 32% permaneceram com sintomas leves ou residuais ou leucorreia residual leve. No grupo 2 (39 pacientes), 86% apresentaram cura, concluindo que tetraciclina e anfotericina B foram efetivas no tratamento de leucorreia devido ao ampliado espectro etiológico, com nenhum registro de evento adverso.

Baiocchi estudou a utilização da associação anfotericina B e tetraciclina nos casos de colpites e cervicites. Baseado em estudos anteriores, quando Baiocchi e Salles avaliaram e comprovaram a eficácia terapêutica da associação anfotericina B com tetraciclina em colpites causadas por *H.vaginalis* e Baiocchi avaliou outras 71 pacientes e evidenciou remoção precoce da sintomatologia e reepitelização mais rápida das lesões em 69,6% dos casos, Baiocchi propôs observar uma casuística mais numerosa em relação à negatificação dos sintomas e sinais clássicos, bem como a mais rápida reepitelização, através da associação tetraciclina e anfotericina B.

Um total de 160 pacientes portadoras de cervicites crônicas e/ou ectopias foram submetidas ao tratamento indutor endocervical (cautério-frio) seguido de utilização no pós-cautério frio imediato de um creme vaginal à base da associação de tetraciclina e anfotericina B. Em 152 pacientes (95%) o resultado foi considerado bom, com reepitelização mais rápida das lesões e remoção da sintomatologia precocemente: 33% das pacientes apresentaram resposta muito rápida (inferior a 15 dias), 62% das pacientes resposta rápida (entre 15 a 30 dias) e 5% resposta lenta.

Os resultados satisfatórios obtidos com o uso da associação tetraciclina e anfotericina B no pós-cautério relacionaram-se à remoção das queixas em 95% dos casos e aceleração do processo de reepitelização, concluído em até 30 dias ao invés de em até 90 dias como ocorre geralmente sem o uso associado de fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D.Patrono, B. Antonini, A. Santoro, M.Ceccarini. Importanza delle infezioni delle prime vie genitali femminili nella patologia ostetrica e ginecologica. L'associazione tetraciclina-amphotetericin B in nueva formulazione, nella terapia topica vaginale Min.Gin., 33, 31-48,1981.
2. L. Villani, E. Moneta. Terapia delle infezioni vaginali polimicrobiche con un prodotto di associazione tetraciclina-amphotericin B. Min. Gin., 880-886.
3. M.I. Brenciaglia, M.Ilari, G.Lorino, R.Luciano, C.Mancini, R.Spitali. Rapporti tra micoplasma e vaginiti. Studio clinico sperimentale su 400 casi di affezioni vaginali trattate con l'associazione amfotericina B e tetraciclina. Min. Gin.,32, 223-227, 1980.
4. Rubin, M.Whitcomb. Moira Russell, N.D. Amod. Tetracycline and amphotericin B vaginal cream for mixed vaginal infections. SA Medical Journal, volume 63, 395-397, 1983.
5. O. Baiocchi, A.A. Salles. As colpites por *Haemophilus vaginalis*. Jorn. Bras. Ginec. vol. 73, 3, 147160, 1972.
6. O. Baiocchi. Avaliação do emprego de uma associação de tetraciclina + anfotericina B no pós-cautério em pacientes portadoras de ectopias e sintomatologia atribuídas às chamadas cervicites crônicas. Jorn. Bras. Ginec., vol. 78, nº 6, 1974.
7. O. Baiocchi. A cura das ectopias e cervicites crônicas pelo método indutor da prosoplasia escamosa e o aceleração da reepitelização no período pós-cautério pelo emprego de uma associação de tetraciclina + anfotericina B. Rev. Bras. Clin. Terap., vol. XII, nº 11/12, 1983.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia Clínica

As vulvovaginites e colpites mais comuns são causadas por *Trichomonas vaginalis* e por *Candida albicans*. A candidíase genital ocorre com maior frequência após terapêutica antibiótica ou corticoterapia. Sua ocorrência tem sido relatada com crescente frequência em mulheres submetidas a tratamento oral com agentes específicos contra *Trichomonas* e durante o uso de anticoncepcionais orais. Outros fatores que aumentam a suscetibilidade à candidíase vaginal são diabetes mellitus, perturbações endócrinas, distúrbios nutritivos e debilidade.

Bula do Profissional de Saúde

A anfotericina B, um dos componentes ativos do medicamento, possui atividade efetiva contra *Candida albicans* e tem sido amplamente usada sob a forma tópica no tratamento da candidíase genital. A anfotericina B possui também ação profilática, agindo contra a excessiva proliferação de *Candida*, causada pela alteração da flora vaginal pela tetraciclina. A tricomoníase geralmente se apresenta associada a outras infecções bacterianas e micóticas e raramente se encontra isolada.

A anfotericina B é ativa contra numerosos blastomicetes (leveduras) humanos e animais. Não é eficaz contra bactérias, rickettsia, vírus e dermatófitas. A ação da anfotericina B é fungistática ou fungicida, dependendo da concentração. Não se relatou resistência primária à anfotericina B desde o seu isolamento, em 1956.

Apesar do amplo uso da anfotericina B no tratamento de infecções fúngicas, não foram observadas cepas resistentes. In vitro, as cepas resistentes de *Candida*, com resistência cruzada à nistatina, foram cultivadas sob condições extremas. Até o momento, não foi relatado desenvolvimento de resistência de *Candida*, sob condições clínicas, em relação à anfotericina B. A anfotericina B provavelmente se liga a esteroides da membrana celular do fungo, levando a uma alteração da permeabilidade celular e à perda de íons de potássio e de outras moléculas.

As tricomoníases raramente são infecções simples. Encontram-se frequentemente associadas com infecções bacterianas mistas. *Trichomonas* e bactérias vivem em perfeita simbiose. Algumas pacientes, portadoras de *Trichomonas*, apresentam exacerbação da sintomatologia depois que esta associação simbiótica se manifesta. A utilização do glicogênio das paredes vaginais pelas *Trichomonas* e a consequente elevação do pH vaginal estimulam a invasão bacteriana.

A ação principal da tetraciclina, o outro componente ativo do medicamento, é eliminar as bactérias que favorecem a proliferação das *Trichomonas*, rompendo o ciclo simbiótico. A tetraciclina é ativa contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, micoplasma, clamídia, rickettsia e também contra *Trichomonas* em simbiose com bactérias. Está demonstrada a resistência cruzada entre a tetraciclina e seus vários derivados. O desenvolvimento de resistência por patógenos à tetraciclina durante a terapia ocorre apenas muito lentamente, se ocorrer de forma completa.

Ao que parece, a ação das substâncias ativas desse produto possui efeito local, uma vez que elas não são absorvidas através da pele em quantidade suficiente para ação sistêmica.

O efeito inibitório da tetraciclina na formação da parede celular e na síntese de RNA é aumentado de forma sinérgica pela anfotericina B.

Toxicologia

- Tolerância tópica

FUNGITRIN[®] creme vaginal foi muito bem tolerado e raramente tem sido relatadas urticária e irritação local.

Após aplicação vaginal única do medicamento, demonstrou-se que a anfotericina B não foi detectada e somente quantidades muito pequenas de tetraciclina foram detectadas na urina. Nenhuma dessas substâncias foi detectada no sangue.

- Carcinogenicidade

Não estão disponíveis investigações sobre carcinogenicidade, uma vez que a duração recomendada do tratamento com **FUNGITRIN**[®] é de apenas 10 dias. Portanto, como o medicamento não é destinado para uso por longo prazo, os estudos de carcinogenicidade não são necessários.

- Mutagenicidade

Estudos in vitro realizados em células de camundongos com carcinoma, em leucócitos humanos, embrioblastos humanos, bactérias intestinais e in vivo em hamsters, demonstraram efeito mutagênico da tetraciclina. Apesar do vasto uso de **FUNGITRIN**[®] creme vaginal, não foi observada relevância clínica nestes estudos de mutagenicidade.

- Toxicidade na reprodução

Não se tem experiência suficiente sobre o uso de tetraciclina durante a gravidez. A tetraciclina pode ser depositada na fase de mineralização dos íons de cálcio nos ossos e dentes. Isto leva a danos nos dentes e diminui o crescimento ósseo. Estudos em animais mostraram indicações de efeitos embriotóxicos/teratogênicos.

A tetraciclina atinge o leite materno. O tratamento de mães durante a lactação pode causar danos graves às crianças (possibilidade de depósitos nos dentes, descoloração dental e distúrbios na flora intestinal), podendo ocorrer também aumento da pressão intracraniana.

Bula do Profissional de Saúde

A anfotericina B

Visto que não pode ser detectada a absorção de anfotericina B após aplicação vaginal, a ocorrência de toxicidade sistêmica com esta substância é improvável.

- Carcinogenicidade/ Mutagenicidade

Não há informações disponíveis sobre a carcinogenicidade e mutagenicidade da anfotericina B. Estes dados não são necessários visto que, primeiramente, a anfotericina B não é absorvida após administração vaginal e também porque - **FUNGITRIN®** creme vaginal não está direcionado para tratamentos a longo prazo.

- Toxicidade na reprodução

Estudos de toxicidade reprodutiva com a anfotericina B em ratos, camundongos e coelhos não demonstraram indicações de teratogenicidade.

Farmacocinética e Biodisponibilidade

Dependendo da condição da mucosa, a tetraciclina e, improvavelmente, a anfotericina B podem ser absorvidas quando aplicadas na região genital.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de reação de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação, em especial ao propilenoglicol e aos parabenos. Também não deve ser utilizado em pacientes sensíveis ao metabissulfito de sódio, especialmente os pacientes com histórico de asma ou alergia, uma vez que esta substância pode causar reações alérgicas com sintomas anafiláticos e de broncoespasmo.

FUNGITRIN® creme vaginal não deve ser usado durante a gravidez ou lactação devido à possibilidade de efeitos adversos no desenvolvimento dos ossos e dentes das crianças.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto deve ser utilizado apenas para uso externo. Portanto, deve ser mantido longe dos olhos, nariz e boca.

FUNGITRIN® creme vaginal praticamente não apresenta toxicidade, porém da mesma forma que ocorre com qualquer outro produto para aplicação vaginal, poderá eventualmente produzir sensação de ardor ou prurido em pacientes hipersensíveis. Caso isto ocorra, o tratamento poderá ser interrompido se a sintomatologia persistir ou se agravar.

FUNGITRIN® creme vaginal pode causar urticária devido à presença de parabenos (metilparabeno e propilparabeno) em sua formulação.

Também é possível o aparecimento de sequelas tardias, como dermatite de contato. Raramente ocorrem reações imediatas, como urticária e broncoespasmo. Por conter como ingrediente inativo metabissulfito de sódio, este medicamento pode causar reações alérgicas com sintomas de anafilaxia e broncoespasmo em pacientes sensíveis, em especial pacientes com histórico de asma ou alergias.

Devem ser tomadas medidas contraceptivas durante o tratamento de mulheres em idade fértil, tendo em vista a ausência de estudos relativos à influência de **FUNGITRIN®** creme vaginal sobre as células reprodutoras femininas (óvulos). As aplicações não deverão ser interrompidas durante o período menstrual.

Uso na gravidez

A segurança para uso durante a gravidez não foi estabelecida. Drogas contendo tetraciclina demonstraram ter efeitos adversos nos dentes e nos ossos durante o desenvolvimento do feto, recém-nascidos, bebês e crianças pequenas.

Uso na lactação

A segurança para uso durante a lactação não foi estabelecida.

Bula do Profissional de Saúde

Precauções higiênicas

A fim de afastar a possibilidade de reinfecção, observar rigorosa higiene pessoal. As mãos devem ser cuidadosamente lavadas antes de aplicar o creme. Além das medidas higiênicas habituais, as seguintes precauções são de grande valor para prevenir a reinfecção: Após cada micção, enxugar a vulva, sem friccionar o papel higiênico. A fim de evitar uma possível propagação de germes do reto para o trato vaginal, após a defecação, cuidar para que o material possivelmente infectado não entre em contato com a genitália. Toalhas e lençóis, assim como roupas íntimas devem ser trocados diariamente, fervidos e lavados com detergente a cada troca. Recomenda-se que os pacientes usem roupas íntimas fervidas durante o período da doença. Enquanto persistir a infecção, existe a possibilidade de propagação a outras pessoas.

A anfotericina B possui coloração amarela. O contato desta substância com roupas pode manchá-las. Dependendo do tipo do material, estas manchas podem, às vezes, não ser removidas somente com a lavagem.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

A segurança para o uso em crianças com menos de 11 anos de idade não foi estabelecida.

Uso geriátrico

Não há informações disponíveis com relação a efeitos da anfotericina B e da tetraciclina sobre a população geriátrica. No entanto, não são esperados problemas específicos que possam limitar o uso desta medicação em idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A tetraciclina, um dos componentes do medicamento, é absorvida em quantidades muito pequenas após a administração vaginal (vide item “**Características Farmacológicas – Toxicologia**”). Portanto, as interações conhecidas do uso sistêmico de tetraciclina são admitidamente possíveis, porém nunca foram relatadas ao longo dos muitos anos de uso do medicamento.

Também foram descritas interações após o uso sistêmico da anfotericina B, o outro componente ativo do produto.

De acordo com o atual estágio de conhecimento, a anfotericina B não é absorvida através da pele e de membranas mucosas e, portanto, neste caso, as interações sistêmicas são improváveis.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Armazenar o tubo dentro do cartucho para melhor conservação do produto.

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

Creme homogêneo amarelo e suave ao tato.

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 usar

Para aplicar o produto, a paciente deve deitar-se de costas, com as pernas dobradas e o aplicador deve ser introduzido na vagina suavemente, sem causar desconforto, o mais profundamente possível. Em seguida, empurrar lentamente o êmbolo com o dedo indicador até o final de seu curso, depositando assim todo o creme na vagina. Após a aplicação, o aplicador deve ser imediatamente descartado.

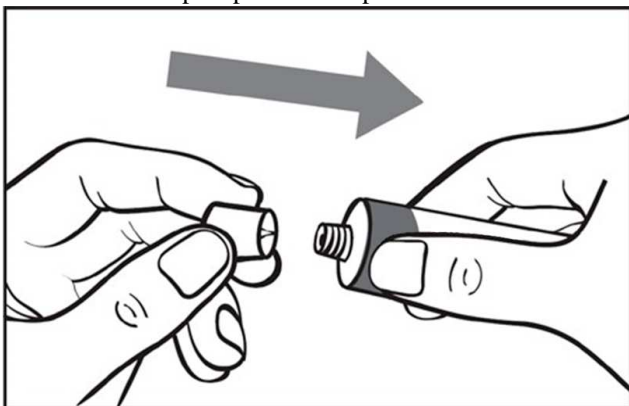
Bula do Profissional de Saúde

Não há estudos dos efeitos de **FUNGITRIN**[®] creme vaginal administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via vaginal.

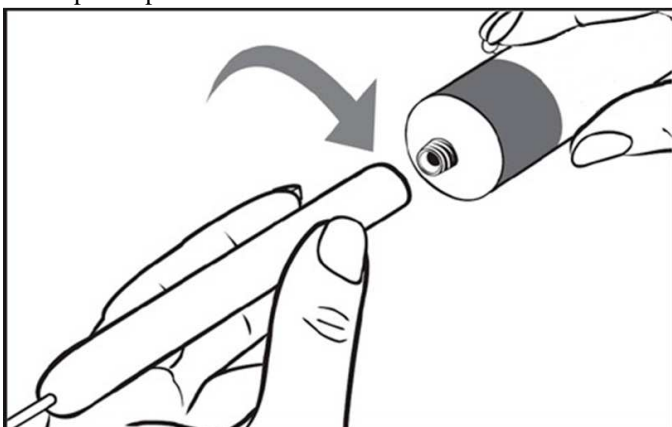
Como usar

Siga as instruções de uso conforme ilustração a seguir.

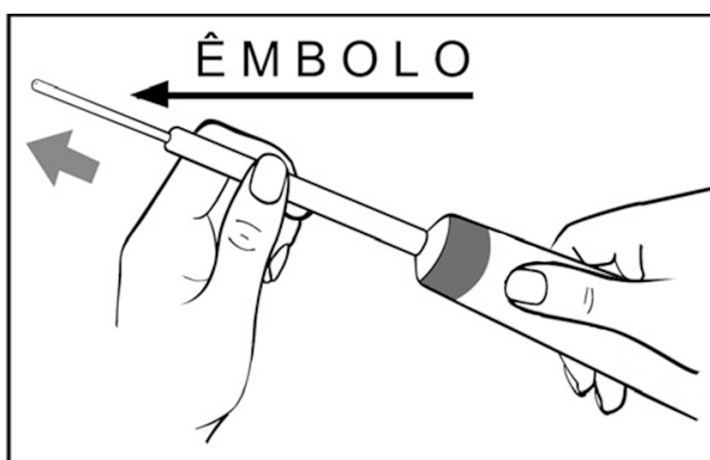
1. Remova a tampa e perfure completamente o lacre da bisnaga utilizando o lado externo da tampa.



2. Adapte o aplicador ao bico do tubo.

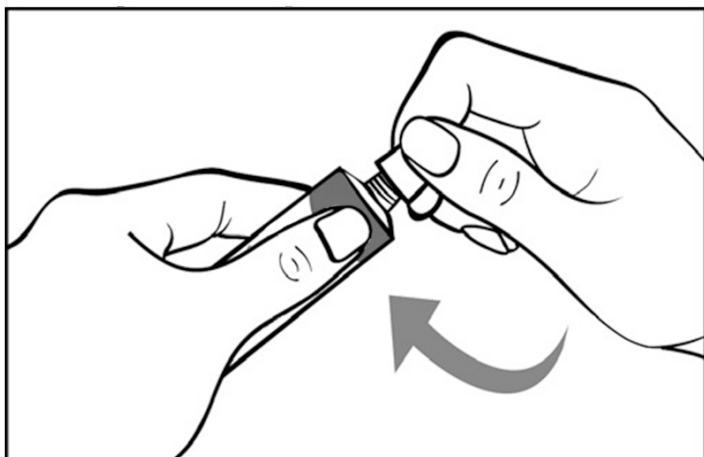


3. Puxe o êmbolo até o final do curso e em seguida aperte delicadamente a base do tubo de maneira a forçar a entrada do creme no aplicador, preenchendo todo o espaço vazio do mesmo.



4. Desencaixe o aplicador e tampe o tubo imediatamente.

Bula do Profissional de Saúde



5. Para aplicar o produto, a paciente deve deitar-se de costas e o aplicador deve ser introduzido na vagina suavemente sem causar desconforto. Em seguida, empurrar lentamente o êmbolo com o dedo indicador até o final de seu curso, depositando assim todo o creme na vagina.
6. Após a aplicação, o aplicador deve ser imediatamente descartado.

Posologia

Um aplicador cheio (4 g) de **FUNGITRIN®** creme vaginal, durante 7 a 10 dias, administrado por via vaginal. Em casos mais graves, quantidades maiores (2 aplicadores cheios) são necessárias, variando-se o tempo de utilização de acordo com a resposta clínica. As aplicações não deverão ser interrompidas durante o período menstrual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como qualquer preparação de uso vaginal, **FUNGITRIN®** poderá produzir prurido e ardor em pacientes hipersensíveis aos componentes do produto.

A administração tópica resulta em níveis séricos baixos, portanto, é muito improvável que ocorram efeitos colaterais sistêmicos.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não são conhecidos casos e sintomas relativos ao uso de grandes quantidades não recomendadas do medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.0392.0054

Farm. Resp. Dra. Angelina Fernandes
CRF-GO n° 16016

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

Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda.
Rua VPR 01 - Qd. 2 A - Mód. 01
DAIA - Anápolis - GO
CNPJ: 30.222.814/0001-31
Indústria Brasileira
XXXXXX- 08/19A



www.vitamedic.ind.br



Bula do Profissional de Saúde

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	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas

Bula do Profissional de Saúde

29/06/2020	-	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	-	<p>- Alteração do Responsável Técnico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose Dizeres legais <p>(Alteração de acordo com a RDC 47/09 e inclusão na lista A em 31/09/2017)</p>	VPS	25MG/G + 12,5MG/G CREM VAG CT BG AL X 45G
------------	---	--	---	---	---	---	--	-----	---

Bula do Profissional de Saúde

20/06/2016	1951826/16-9	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12	-	-	-	-	- Mudança da Razão Social da empresa	VP/VPS	25MG/G + 12,5MG/G CREM VAG CT BG AL X 45G
04/01/2016	1132265/16-9	10756 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação À Intercambialidade	-	-	-	-	- Inclusão no Item IDENTIFICAÇÃO “Medicamento Similar Equivalente ao Medicamento De Referência”.	VP/VPS	25MG/G + 12,5MG/G CREM VAG CT BG AL X 45G