



Gino - Canesten® 1

Bayer S.A.

Comprimido vaginal

500 mg

Fabricado por: Bayer AG - Leverkusen - Alemanha



Gino-Canesten® 1

clotrimazol

APRESENTAÇÃO

Comprimido vaginal contendo 500 mg de clotrimazol. Embalagem contendo 1 comprimido vaginal e 1 aplicador.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido vaginal contém 500 mg de clotrimazol.

Excipientes: lactato de cálcio, crospovidona, lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido, hipromelose, celulose microcristalina, ácido láctico e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gino-Canesten® 1 é indicado para o tratamento de infecções da região genital (vaginite) e corrimento vaginal infeccioso causados por fungos (geralmente *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, Leberher 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

RESTRICTED



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 Gino-Canesten® 1 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 esterol 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, o clotrimazol também age sobre microorganismos gram-positivos (*Streptococos/ Staphylococos*), e microorganismos 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 muito 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 do 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 e 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 ou a qualquer outro componente da formulação.

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 Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando Gino-Canesten® 1 comprimido 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.

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

O medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

O álcool cetosteárilico pode causar reação local na pele, como por exemplo, dermatite de contato.

Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal pode reduzir a eficácia e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como os preservativos e diafragmas.

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

▪ **Fertilidade, gravidez e lactação**

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

Gino-Canesten® 1 comprimido 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 Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal ou com Gino-Canesten® cápsula vaginal 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 clotrimazol comprimido 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, serem 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 (15°C a 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 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.

Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal apresenta-se na forma de comprimido branco a amarelo claro e sem cheiro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal constitui tratamento de dose única, portanto com uma única administração no dia.

O comprimido 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.

O comprimido vaginal de Gino-Canesten® 1 necessita de umidade para se dissolver completamente. Caso contrário, pedaços não dissolvidos do comprimido vaginal podem ser eliminados da vagina. Para prevenir essa situação, é importante inserir o medicamento o mais profundamente possível na vagina, ao se deitar. Se mesmo assim o comprimido vaginal não se dissolver completamente durante a noite, deve-se considerar o uso do creme vaginal.

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. As pacientes devem ser orientadas a procurar acompanhamento médico se os sintomas retornarem dentro de dois meses.

No caso de infecção concomitante dos lábios vaginais e áreas ao redor (vulvite por *Candida*) estas devem ser tratadas com uma fina camada de Canesten® creme dermatológico ou Gino-Canesten® 50 mg/5g (1%) creme vaginal, duas a três vezes por dia durante 1 a 2 semanas.

Se o parceiro sexual apresentar sintomas como coceira ou inflamação nos órgãos genitais (glande e prepúcio do penis) causadas por leveduras (balanite por *Candida*), ele também poderá ter necessidade de tratamento local. Neste caso aplicar uma fina camada de Canesten® creme dermatológico ou Gino-Canesten® 50 mg/5g (1%) creme vaginal na glândula e prepúcio do penis, duas a três vezes por dia durante 1 a 2 semanas.

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 vaginais durante o tratamento com Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal.

É recomendado evitar relações sexuais vaginal quando Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro, bem como pode ser reduzida e a efetividade e a segurança de métodos contraceptivos de barreira a 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 sistema orgânico	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, dispnéia, urticária).

Frequencia 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

Doenças do sistema reprodutivo e da 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.

MS - 1.7056.0102

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532

Fabricado por: Bayer AG - Leverkusen - Alemanha

Importado por: Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro – 04779-900 - São Paulo - SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayerconsumer.com.br

RESTRICTED



SAC 0800 7231010
sac@bayer.com

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



VE0120CCDS5.0

RESTRICTED



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula
Bula Profissional de Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513145/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
14/09/2015	0816183/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2010	348488/10-2	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Rotulagem	04/03/2015	Alteração no enquadramento do medicamento para “venda sem prescrição médica”	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
14/09/2015	0816183/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Alteração na razão social do fabricante	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
22/12/2015	1112017/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2007	26964/10-70	Alteração de titular de registro (incorporação de empresa)	11/05/2015	Atualização das informações do detentor do registro, devido à aprovação da transferência de titularidade de registro do medicamento, do CNPJ 14.372.981/0001-02 para o CNPJ 18.459.628/0001-15	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC



07/04/2016	1517876/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1461094169/2016, Coordenação de Bula e Rotulagem/ANVISA.	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
22/12/2016	2636818/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
20/05/2019	0445604/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2019	0419025/19-4	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/05/2019	Atualização do item “Dizeres Legais”, em função da alteração da razão social de Bayer Pharma AG para Bayer AG	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
19/08/2019	2010292-19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1320491192/2019, Coordenação de Bula e Rotulagem/ANVISA.	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
10/12/2020	4372564/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC



Gino - Canesten® 1

Bayer S.A.

Comprimido vaginal

500 mg

Fabricado por: Haupt Pharma Wulfing GmbH- Gronau – Alemanha
Embalado por: GP Grenzach Produktions GmbH – Grenzach-Wyhlen - Alemanha

RESTRICTED



Gino-Canesten® 1 clotrimazol

APRESENTAÇÃO

Comprimido vaginal contendo 500 mg de clotrimazol. Embalagem contendo 1 comprimido vaginal e 1 aplicador.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido vaginal contém 500 mg de clotrimazol.

Excipientes: lactato de cálcio, crospovidona, lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido, hipromelose, celulose microcristalina, ácido láctico e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gino-Canesten® 1 é indicado para o tratamento de infecções da região genital (vaginite) e corrimento vaginal infeccioso causados por fungos (geralmente *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, Leberher 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 Gino-Canesten® 1 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 esterol 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, o clotrimazol também age sobre microorganismos gram-positivos (*Streptococos/ Staphylococos*), e microorganismos 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 muito 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 do 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 e 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 ou a qualquer outro componente da formulação.

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 Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando Gino-Canesten® 1 comprimido 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.

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

O medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

O álcool cetosteárfílico pode causar reação local na pele, como por exemplo, dermatite de contato.

Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal pode reduzir a eficácia e a segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex, tais como os preservativos e diafragmas.

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

▪ **Fertilidade, gravidez e lactação**

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

Gino-Canesten® 1 comprimido 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 Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal ou com Gino-Canesten® cápsula vaginal 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 clotrimazol comprimido 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, serem 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 (15°C a 30°C).

O prazo de validade do medicamento é de 24 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.

Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal apresenta-se na forma de comprimido branco a amarelo claro e sem cheiro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal constitui tratamento de dose única, portanto com uma única administração no dia.

O comprimido 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.

O comprimido vaginal de Gino-Canesten® 1 necessita de umidade para se dissolver completamente. Caso contrário, pedaços não dissolvidos do comprimido vaginal podem ser eliminados da vagina. Para prevenir essa situação, é importante inserir o medicamento o mais profundamente possível na vagina, ao se deitar. Se mesmo assim o comprimido vaginal não se dissolver completamente durante a noite, deve-se considerar o uso do creme vaginal.

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. As pacientes devem ser orientadas a procurar acompanhamento médico se os sintomas retornarem dentro de dois meses.

No caso de infecção concomitante dos lábios vaginais e áreas ao redor (vulvite por *Candida*) estas devem ser tratadas com uma fina camada de Canesten® creme dermatológico ou Gino-Canesten® 50 mg/5g (1%) creme vaginal, duas a três vezes por dia durante 1 a 2 semanas.

Se o parceiro sexual apresentar sintomas como coceira ou inflamação nos órgãos genitais (glande e prepúcio do penis) causadas por leveduras (balanite por *Candida*), ele também poderá ter necessidade de tratamento local. Neste caso aplicar uma fina camada de Canesten® creme dermatológico ou Gino-Canesten® 50 mg/5g (1%) creme vaginal na glândula e prepúcio do penis, duas a três vezes por dia durante 1 a 2 semanas.

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 vaginais durante o tratamento com Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal.

É recomendado evitar relações sexuais vaginal quando Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro, bem como pode ser reduzida e a efetividade e a segurança de métodos contraceptivos de barreira a 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 sistema orgânico	Comum (>1/100; <1/10)	Pouco comum (>1/1000; <1/100)	Rara (>1/10000; <1/1000)
----------------------------	--------------------------	----------------------------------	-----------------------------

RESTRICTED



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, dispnéia, urticária).

Frequencia 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

Doenças do sistema reprodutivo e da 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.

MS - 1.7056.0102

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532

Fabricado por: Haupt Pharma Wulfing GmbH- Gronau – Alemanha

Embalado por: GP Grenzach Produktions GmbH – Grenzach-Wyhlen - Alemanha

Importado por: Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro – 04779-900 - São Paulo - SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010

RESTRICTED



sac@bayer.com

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



VE0122CCDS5.0

RESTRICTED



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula
Bula Profissional de Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513145/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
14/09/2015	0816183/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2010	348488/10-2	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Rotulagem	04/03/2015	Alteração no enquadramento do medicamento para “venda sem prescrição médica”	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
14/09/2015	0816183/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Alteração na razão social do fabricante	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
22/12/2015	1112017/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2007	26964/10-70	Alteração de titular de registro (incorporação de empresa)	11/05/2015	Atualização das informações do detentor do registro, devido à aprovação da transferência de titularidade de registro do medicamento, do CNPJ 14.372.981/0001-02 para o CNPJ 18.459.628/0001-15	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
07/04/2016	1517876/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1461094169/2016, Coordenação de Bula e Rotulagem/ANVISA.	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
22/12/2016	2636818/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável



20/05/2019	0445604/19-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2019	0419025/19-4	RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/05/2019	Atualização do item “Dizeres Legais”, em função da alteração da razão social de Bayer Pharma AG para Bayer AG	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
19/08/2019	2010292-19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1320491192/2019, Coordenação de Bula e Rotulagem/ANVISA.	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
10/12/2020	4372564/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC
06/12/2022	5019676/22-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/08/2021 24/12/2021	3246524/21-6 e 3246522/21-0 8471303/21-8	RDC 73/2016 - Inclusão de local de fabricação de medicamento e RDC 73/2016 - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento RDC 73/2016- Mudança relacionada ao acessório	07/11/2022 09/05/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 MG COM VAG CT BL AL/AL X 1 + APLIC



Gino - Canesten®

Bayer S.A.
Creme vaginal
50 mg/5g

RESTRICTED



Gino-Canesten® clotrimazol

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal contendo 50 mg de clotrimazol em cada 5 g de creme. Embalagem contendo 35 g de creme vaginal, acompanhado de 6 aplicadores descartáveis.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 g de creme contém 50 mg de clotrimazol.

Excipientes: álcool benzílico, álcool cetosteárico, polissorbato 60, octildodecanol, estearato de sorbitana, palmitato de cetila e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

Gino-Canesten® 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, Leberz 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 Gino-Canesten®, 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 esterol 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, o clotrimazol 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 muito 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 do 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 e 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, ao álcool cetosteárico 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 Gino-Canesten® creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando Gino-Canesten® 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.

O álcool cetosteárico pode causar reação local na pele, como por exemplo, dermatite de contato.

Gino-Canesten® 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

Gino-Canesten® 1 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 Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal ou com Gino-Canesten® cápsula vaginal 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 clotrimazol 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, serem 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 (15°C a 30°C).

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.

Gino-Canesten® creme vaginal apresenta-se na forma de creme branco e sem cheiro.

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 6 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. As pacientes devem ser orientadas a procurar acompanhamento médico se os sintomas retornarem dentro de dois meses.

Em geral, tanto a vagina como a vulva são afetadas, portanto, deve ser realizado tratamento combinado (tratamento das duas áreas).

Se a área vulvar e 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, por exemplo prurido, inflamação, etc.

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 Gino-Canesten® creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando Gino-Canesten® 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 latex, 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 sistema orgânico	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	ardencia	prurido (coceira) eritema/irritação	edema (inchaço) erupção cutânea hemorragia vaginal

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

Frequencia 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

Doenças do sistema reprodutivo e da 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.

MS-1.7056.0102

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP n° 16532

Fabricado por: GP Grenzach Produktions GmbH - Grenzach – Wyhlen - Alemanha



Importado por: Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro – 04779-900 - São Paulo – SP
CNPJ 18.459.628/0001-15
www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010
sac@bayer.com

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



VE0120CCDS5.0



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula
Bula Paciente

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513145/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35G + 6 APLIC
14/09/2015	0816183/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2010	348488/10-2	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Rotulagem	04/03/2015	Alteração no enquadramento do medicamento para “venda sem prescrição médica”	VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35G + 6 APLIC
22/12/2015	1112017/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2007	26964/10-70	Alteração de titular de registro (incorporação de empresa)	11/05/2015	Atualização das informações do detentor do registro, devido à aprovação da transferência de titularidade de registro do medicamento, do CNPJ 14.372.981/0001-02 para o CNPJ 18.459.628/0001-15	VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35G + 6 APLIC
07/04/2016	1517876/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1461094169/2016, Coordenação de Bula e	VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35G + 6 APLIC



							Rotulagem/ANVISA.		
22/12/2016	263618/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35G + 6 APLIC
19/08/2019	2010292-19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1320491192/2019, Coordenação de Bula e Rotulagem/ANVISA.	VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35G + 6 APLIC
10/12/2020	4372564/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	10 MG/G CREM VAG CT BG AL X 35G + 6 APLIC



Gino - Canesten® 3

Bayer S.A.
Crema vaginal
100 mg/5g



Gino-Canesten® 3 clotrimazol

APRESENTAÇÃO

Creme vaginal contendo 100 mg de clotrimazol a cada 5 g de creme. Embalagem contendo 20 g de creme vaginal, acompanhado de 3 aplicadores descartáveis

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 g de creme contém 100 mg de clotrimazol.

Excipientes: álcool benzílico, álcool cetoestearílico, polissorbato 60, octildodecanol, estearato de sorbitana, palmitato de cetila e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gino-Canesten® 3 é indicado para o tratamento de infecções da região genital (vaginite) e corrimento vaginal infeccioso causados por fungos (geralmente *Candida*).

Gino-Canesten® 3 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 Gino-Canesten[®] 3, 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 esterol 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, o clotrimazol 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 e 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, ao álcool cetosteárico 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 Gino-Canesten® creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando Gino-Canesten® 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.

O álcool cetosteárico pode causar reação local na pele, como por exemplo, dermatite de contato.

Gino-Canesten® 3 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

Gino-Canesten® 3 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 Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal ou com Gino-Canesten® cápsula vaginal 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 clotrimazol 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, serem 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 (15°C a 30°C).

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.

Gino-Canesten® 3 creme vaginal apresenta-se na forma de creme branco e sem cheiro.

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, glande 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. As pacientes devem ser orientadas 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, por exemplo 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 vaginais durante o tratamento com Gino-Canesten® 3 creme vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando Gino-Canesten® 3 creme vaginal é utilizado, porque a infecção pode ser transmitida para o parceiro, bem como pode ser reduzida e 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 sistema orgânico	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, dispnéia, 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

Doenças do sistema reprodutivo e da 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.

MS-1.7056.0102



Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532

Fabricado por: GP Grenzach Produktion GmbH - Grenzach – Wyhlen – Alemanha

Importado por: Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1100 – Socorro – 04779 -900 – São Paulo – SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

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



VE0120CCDS5.0



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula
Bula Profissional de Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	0513145/14-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20G + 3 APLIC
14/09/2015	0816183/15-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/04/2010	348488/10-2	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Rotulagem	04/03/2015	Alteração no enquadramento do medicamento para “venda sem prescrição médica”	VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20G + 3 APLIC
22/12/2015	1112017/15-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/05/2007	26964/10-70	Alteração de titular de registro (incorporação de empresa)	11/05/2015	Atualização das informações do detentor do registro, devido à aprovação da transferência de titularidade de registro do medicamento, do CNPJ 14.372.981/0001-02 para o CNPJ 18.459.628/0001-15	VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20G + 3 APLIC
7/04/2016	1517876/16-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1461094169/2016, Coordenação de Bula e Rotulagem/ANVISA.	VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20G + 3 APLIC



22/12/2016	2636818/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	Não aplicável	Não aplicável
19/08/2019	2010292-19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Notificação de alteração de texto de bula do medicamento Canesten® (clotrimazol) e Gino-Canesten® (clotrimazol), conforme solicitado através do Ofício nº 1320491192/2019, Coordenação de Bula e Rotulagem/ANVISA.	VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20G + 3 APLIC
10/12/2020	4372564/20-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	Não Aplicável	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 20G + 3 APLIC



Bula para o Profissional da Saúde



Gino- Canesten®

Bayer S.A.
Cápsula Vaginal
clotrimazol 500 mg



Gino-Canesten® clotrimazol

APRESENTAÇÃO

Cápsula vaginal contendo 500 mg de clotrimazol. Embalagem contendo 1 cápsula vaginal e 1 aplicador.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula vaginal contém 500 mg de clotrimazol.

Excipientes: parafina, petrolato líquido, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, amarelo de quinolina, amarelo crepúsculo e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gino-Canesten® (clotrimazol) cápsula vaginal é indicado para o tratamento de candidíase vaginal (infecção da região vaginal com corrimento vaginal infeccioso causados por fungos (*Candida*) em pacientes sem infecção por *Trichomonas vaginalis*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo clínico (Estudo Clínico nº 13071), mascarado para o investigador, com dois braços, multicêntrico, randomizado e de dose única foi realizado para demonstrar a eficácia não inferior, em termos de resposta global definida como cura clínica (resolução de sinais e sintomas clínicos) e cura micológica (microscopia negativa e cultura negativa) na visita 2 (10-14 dias), de uma dose única de clotrimazol 500 mg na forma farmacêutica cápsula vaginal em comparação com uma dose única de clotrimazol 500 mg na forma farmacêutica comprimido vaginal. As condições clínicas investigadas no estudo, como principal critério de inclusão, foram 440 mulheres não grávidas, com idade entre 14 e 50 anos, com sinais e sintomas clínicos de micose vulvovaginal, confirmados com investigação microscópica e com esfregaço negativo para *Trichomonas vaginalis*. Como resultado deste estudo clínico, foi demonstrada a não inferioridade da dose única da cápsula vaginal comparada com a dose única do comprimido vaginal, em termos de resposta global definida como cura clínica e micológica aos 14 dias após o tratamento e não inferioridade em termos de resposta global às 6-8 semanas após o tratamento. Tanto o comprimido vaginal de clotrimazol quanto a cápsula vaginal de clotrimazol demonstraram ser bem tolerados.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O clotrimazol, princípio ativo de Gino-Canesten® 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.

RESTRICTED



▪ **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, o clotrimazol também age sobre microorganismos gram-positivos (*Streptococci/ Staphylococci/Gardnerella vaginalis*), e microorganismos gram-negativos (*Bacteroides*).

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 enterococci).

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 muito 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 do 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 e 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 ou a qualquer outro componente da formulação.

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 Gino-Canesten® cápsula vaginal.

É recomendado evitar relação sexual vaginal quando Gino-Canesten® cápsula 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.

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

O medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Deve ser evitado o contato com os olhos. Não deve ser ingerido.

RESTRICTED



Nenhum efeito tem sido observado na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Alguns excipientes da cápsula vaginal podem reduzir a efetividade e segurança de métodos contraceptivos de barreira à base de látex (como por exemplo, preservativos ou “camisinhas” e diafragmas). Este efeito é temporário e ocorre apenas durante o tratamento.

▪ **Fertilidade, gravidez e lactação**

Gravidez

Gino-Canesten® cápsula 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 Gino-Canesten® 1 comprimido vaginal ou com Gino-Canesten® cápsula vaginal dose única, uma vez que esse pode ser inserido sem o uso do aplicador.

Categoria de risco na gravidez: B

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 clotrimazol cápsula 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 oxicodeona: 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 (15°C a 30°C).

RESTRICTED



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.

Gino-Canesten® cápsula vaginal apresenta-se na forma de cápsula mole vaginal em formato de gota, com uma coloração amarelo-alaranjada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gino-Canesten® cápsula vaginal constitui tratamento de dose única, portanto com uma única administração no dia.

A cápsula vaginal deve ser inserida 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. As pacientes devem ser orientadas a procurar acompanhamento médico se os sintomas retornarem dentro de dois meses.

No caso de infecções externas, deve-se procurar tratamento adequado, bem como avaliar a possibilidade de infecção e, conseqüentemente, tratamento do parceiro.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas foram baseadas em estudos clínicos.

Classe de sistema orgânico	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, dispnéia, urticária).

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

RESTRICTED



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

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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos 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.

MS - 1.7056.0124

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura CRF-SP nº 16532

Fabricado por: Berlimed S.A. - Madri – Espanha

Embalado por: GP Grenzach Produktions GmbH - Grenzach - Wyhlen - Alemanha

Importado por: Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro – 04779-900 - São Paulo - SP

CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

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

“Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/06/2023”



VE0123CCDS5.0

RESTRICTED



Anexo B

Histórico de Alteração da bula de Paciente e Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/06/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2022	5038936/22-0	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	13/02/2023	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	500 MG CAP MOLE VAG CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PVC + APLIC
17/05/2021	1904318/21-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	500 MG CAP MOLE VAG CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PVC + APLIC
04/05/2021	171529921-2	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2018	1018869/18-0	MEDICAMENTO NOVO – Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	24/08/2020	Não aplicável	VP/VPS	500 MG CAP MOLE VAG CT BL AL PLAS PVC/PVDC/PVC + APLIC