

**Anexo A**

MICLONAZOL

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Creme dermatológico

10 mg/g

## MICLONAZOL

Creme dermatológico

10 mg/g

### I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### MICLONAZOL

clotrimazol

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Creme dermatológico contendo 10 mg de clotrimazol em cada grama de creme. Embalagem contendo 20 g de creme dermatológico.

### USO DERMATOLÓGICO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

Cada 1 g de creme contém:

Clotrimazol ..... 10 mg

Excipiente q.s.p..... 1 g

Excipientes: cera emulsificante (polawax), metilparabeno, propilparabeno, petrolato branco e água purificada.

### II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1.INDICAÇÕES

**MICLONAZOL** creme é indicado para o tratamento de dermatomicoses causadas por dermatófitos, leveduras, bolores, etc. (por ex.: *Tinea pedis*, *Tinea manuum*, *Tinea corporis*, *Tinea inguinalis*, *Pityriasis versicolor*).

Adicionalmente **MICLONAZOL** creme é indicado para o tratamento de infecções dos genitais externos e áreas adjacentes na mulher, assim como inflamação da glândula e prepúcio do parceiro sexual causada por leveduras (vulvite e balanite por *Candida*).

## 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos foram realizados com formulações tópicas de clotrimazol a 1% (creme, solução, spray) em pacientes com diferentes tipos de dermatomicoses tais como dermatofitose, candidíase ou pitiríase (p.ex. Dehghan et al. 2010, Rad et al. 2008, Patel et al. 1999, Schopf et al. 1999, Barnetson et al. 1998,

Binet et al. 1994, Bergstresser et al. 1993, Bersaques et al. 1992, Paetzold et al. 1983, Battaglia et al. 1982, Male 1976). Nestes estudos, o diagnóstico clínico foi confirmado por microscopia e cultura, e o clotrimazol foi aplicado principalmente duas vezes ao dia por um período de 2 a 4 semanas. Em estudos clínicos duplo-cegos randomizados comparando o clotrimazol com diferentes antifúngicos, as taxas de cura completa ou micológica para o clotrimazol variaram entre 71% e 90% sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento.

Em estudos duplo-cegos controlados por placebo, clotrimazol creme ou solução 1% alcançou taxas de cura completa ou micológica significativamente mais altas do que o placebo. Em dois estudos que incluíram pacientes com dermatomicoses de diferente origem, clotrimazol alcançou uma cura micológica de 93% e 100%, em comparação com 30% e 0% com placebo (Belfort 1974, Fredriksson 1972). Cinco estudos avaliaram a cura micológica ou completa em infecções por tinea, com taxas de 70% a 97% para clotrimazol e de 12% a 48% para placebo (Orduna 1979, Zaias et al. 1977, Spiekermann et al. 1976, Battistini 1975, Moreno et al. 1975). Três destes estudos também incluíram pacientes com candidíase cutânea ou pitiríase. As taxas de cura micológica ou completa em infecções por *Candida* foram de 78% a 88% com clotrimazol comparadas com 0% a 40% com placebo, enquanto que os valores correspondentes na pitiríase foram de 80% a 86% para clotrimazol e de 30% a 64% para placebo (Zaias et al. 1977, Spiekermann et al. 1976, Battistini 1975).

População pediátrica:

Apenas dados limitados de ensaios clínicos controlados estão disponíveis em relação ao tratamento tópico de micoses de pele em crianças com antifúngicos tópicos, inclusive o clotrimazol. No entanto, o tratamento com clotrimazol em crianças com micoses causadas por dermatófitos, tais como tinea do corpo, tinea crural e tinea do pé, é recomendado em várias revisões realizadas por cientistas independentes (Andrews et al. 2008, Bortolussi et al. 2007, Smolinski et al. 2005). Para estas indicações, a posologia recomendada de tratamento é comparável à de adultos, com a aplicação de clotrimazol duas vezes ao dia durante 2 a 4 semanas (Andrews et al. 2008). Além disso, o clotrimazol está indicado para o tratamento tópico das infecções por leveduras em crianças, ou seja, candidíase mucocutânea e pitiríase versicolor (Bortolussi et al. 2007, Prasad et al. 2003, Allen et al. 2000, Wolf 2000, Ridley 1996).

As melhores evidências para a eficácia e a segurança de clotrimazol se originam de estudos em recém-nascidos, lactentes e crianças de até quatro anos de idade para a indicação dermatite das fraldas por *Candida* (CDD). Em três estudos clínicos abertos realizados em 1254, 56 e 26 lactentes, clotrimazol creme 1% foi aplicado 1 - 3 vezes ao dia durante 1 - 3 semanas produzindo uma taxa de cura de mais de 95% (Castillo et al. 1975, Kellerer et al. 1978, Sitka et al. 1976). Clotrimazol solução 1% foi utilizado em dois outros estudos abertos em 17 e 20 crianças, alcançando uma taxa de cura de 71% e 100%, respectivamente (Sitka et al. 1976, Pierini et al. 1973). Dois outros estudos em caráter cego, em que 45 e 42 lactentes foram tratados duas vezes ao dia durante 1 - 2 semanas com clotrimazol creme 1%, resultaram em uma taxa de cura micológica de 100% (Hoeger et al. 2010, Sabzghabae et al. 2011).

## 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O clotrimazol, princípio ativo de **MICLONAZOL**, é um derivado imidazólico com amplo espectro de atividade antimicótica.

### Mecanismo de ação

As células fúngicas são envoltas por uma parede celular rígida externa e uma membrana citoplasmática interna. O ergosterol é o principal esteroide usado para manter a estrutura e função da membrana plasmática. O clotrimazol age inibindo a enzima lanosterol-demetilase inibindo a síntese do ergosterol.

Isto causa um dano estrutural e funcional da membrana citoplasmática o que leva a uma mudança na permeabilidade celular e perda de componentes celulares de baixo peso molecular.

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

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

Sob condições apropriadas de teste, os valores da CIM para esses tipos de fungos estão na faixa inferior a 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.

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

### **Propriedades Farmacocinéticas**

Pesquisas farmacocinéticas após aplicação dermatológica demonstraram que o clotrimazol é minimamente absorvido para a circulação sanguínea pela pele intacta ou inflamada. O pico das concentrações plasmáticas de clotrimazol ficou abaixo do limite de detecção de 0,001 µg/ml, sugerindo que o clotrimazol aplicado topicamente na pele provavelmente não leve a efeitos sistêmicos mensuráveis ou a reações adversas.

Após o início do tratamento, a primeira melhora dos sintomas geralmente ocorre depois de 1 – 2 semanas de tratamento.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

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

## **4.CONTRAINDICAÇÕES**

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

## **5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**MICLONAZOL creme pode reduzir a eficácia e a segurança de produtos à base de látex, como preservativos e diafragmas, quando aplicado sobre a área genital (mulheres: genitais externos e áreas adjacentes da vulva; homens: prepúcio e glândula do pênis). O efeito é temporário e ocorre somente durante o tratamento.**

**Durante a menstruação a área genital deve ser limpa delicadamente antes da aplicação de MICLONAZOL creme às áreas infectadas.**

**Evite o contato com os olhos. Não ingerir.**

**Não foram observados efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.**

**Categoria de risco na gravidez: B**

**MICLONAZOL** creme não deve ser usado nos 3 primeiros meses de gravidez, exceto após criteriosa avaliação médica.

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

## **6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Considerando-se a absorção muito baixa de clotrimazol quando usado através da via de administração cutânea, não são esperadas interações medicamentosas com o produto.

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, oxicodona e sirolimo:** 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.
- **Tacrolimo:** a interação com esse medicamento está bem estabelecida. O uso concomitante por via oral pode levar ao aumento dos níveis plasmáticos de tacrolimo.

**MICLONAZOL** creme reduz a eficácia de outros medicamentos utilizados para tratar as micoses (anfotericina e outros antibióticos polienos, como a nistatina e a natamicina).

## **7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15°C - 30°C). Protegido da luz e umidade.

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.**

**MICLONAZOL** creme apresenta-se na forma de creme branco, homogêneo e uniforme.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”.**

## **8.POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Para assegurar a cura completa, dependendo da indicação, o tratamento deve ser continuado por 2 semanas após o desaparecimento dos sintomas subjetivos.

A duração do tratamento é determinada por vários fatores, como a extensão e o local da doença. O tratamento não deve ser interrompido assim que os sintomas diminuírem, mas deve prosseguir sistematicamente durante o período total descrito para cada indicação abaixo:

- Dermatomicoses: aplicar uma camada fina de **MICLONAZOL** creme nas áreas afetadas da pele, duas a três vezes por dia, e friccionar delicadamente. Cerca de meio centímetro do creme é geralmente suficiente para tratar uma área da pele de aproximadamente 25 cm<sup>2</sup>.

Duração do tratamento: 3 a 4 semanas.

- Pitiríase versicolor (tinha versicolor): aplicar uma camada fina de **MICLONAZOL** creme nas áreas afetadas da pele duas a três vezes por dia e friccionar delicadamente. Cerca de meio centímetro do creme é geralmente suficiente para tratar uma área da pele de aproximadamente 25 cm<sup>2</sup>.

Duração do tratamento: 1 a 3 semanas.

- Infecções dos órgãos genitais externos (vulvite ou balanite por fungo do gênero *Candida*): aplicar o creme nas áreas afetadas: nas mulheres dos órgãos sexuais externos até o ânus e nos homens na glândula e prepúcio do pênis, duas a três vezes por dia.

Duração do tratamento: 1 a 2 semanas.

**Durante a menstruação a área genital deve ser limpa delicadamente antes da aplicação de MICLONAZOL creme às áreas infectadas.**

**Os pacientes devem notificar seu médico se não houver melhora após 4 semanas de tratamento.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas listadas foram baseadas em estudos clínicos.

Sistemas corpóreos	Comum (>1/100; <1/10)	Pouco comum (>1/1000; <1/100)	Rara (>1/10000; <1/1000)
Distúrbios gerais e no local de administração	Irritação Ardência	Prurido	Edema
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos		Pele seca Eritema	Eczema Maceração Inflamação
Distúrbios do sistema imune		Alergia*	

\*Pode ser grave levando à reação anafilática: síncope, hipotensão, dispneia, 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.

**Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: vesículas/bolhas, desconforto/dor, descamação/esfoliação e erupção cutânea.**

**“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária –NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal”.**

## **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: diarreia, distúrbios gastrointestinais, náusea e vômito.

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

## **III - DIZERES LEGAIS**

Registro MS nº 1.0715.0110.001-0

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

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

## **CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA**

Rua Antonio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

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

CNPJ: 44.010.437/0001-81 – Indústria Brasileira

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 22/12/2016.**



**Anexo B**

**Histórico de Alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	N.º do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/11/2014	0998077/14-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	06/11/2014	0998077/14-6	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12		1ª submissão	VP/VPS	10 mg/g crem derm ct bg al x 20 g
19/06/2018		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2018		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Alterações realizadas em todo o conteúdo da bula	VP/VPS	10 mg/g crem derm ct bg al x 20 g