

Anexo A

TRICOMAX

metronidazol / nistatina

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Creme vaginal

100 mg + 20.000 UI

TRICOMAX

metronidazol / nistatina

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

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tricomax

metronidazol / nistatina

creme vaginal

“MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO REFERÊNCIA”

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

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

USO GINECOLÓGICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada 5 g de creme vaginal contêm:

Metronidazol 500 mg

Nistatina 24,4 mg (100.000 UI)

Excipiente q.s.p 5 g

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

II – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do metronidazol mais nistatina pode ser confirmada no estudo de Topete et al. que em seu estudo longitudinal prospectivo duplo cego envolvendo 70 pacientes portadoras de candidíase vaginal, após tratamento de 7 dias, 100% se apresentaram curadas, posteriormente, ao final do estudo ¹.

Somera et al. publicaram um estudo multicêntrico confirmando a eficácia de metronidazol e nistatina no tratamento da tricomoníase e candidíase vaginal, onde 1498 pacientes foram envolvidas com um índice de cura de 96,5% ².

Lapointe publicou um estudo envolvendo também 20 pacientes portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal, que foram tratadas com metronidazol mais nistatina por 10 dias consecutivos ³.

Pulkkinen et al. publicou estudo randomizado em 2 grupos, envolvendo 66 mulheres, pacientes estas portadoras de tricomoníase e candidíase vaginal entre outras patologias, sendo que o grupo tratado com metronidazol mais nistatina apresentou índice de cura de 97% ⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Topete EG, et al. Assessment of efficacy of ketoconazole/clindamycin vs metronidazole/nistatine in candidiasis vaginitis and bacterial vaginosis. Ginecol Obstet Mex. 2004 Nov;72:575-80.
2. Somera J, et al. Estudio multicentrico nacional metronidazol-nistatina en infecciones vaginales mixtas (tricomona + cándida). Compend Invest Clin Latinoam. 1987;7(2):17-23.
3. Lapointe A. Evaluation of local tolerance to the combination of metronidazole and nystatin in the form of a vaginal cream. Union Med Can. 1976 Aug;105(8):1241-2.
4. Pulkkinen P, et al. Metronidazole combined with nystatin (vagitories) in the prevention of bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol. 1994;14 Suppl 2:S56-7.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Metronidazol

O metronidazol é um anti-infeccioso de uso local do grupo dos nitro-5-imidazóis. O espectro antimicrobiano do metronidazol é o seguinte:

- Espécies habitualmente sensíveis ($MIC \leq 4 \mu g/mL$) (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*, *Bacteroides sp*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.
- Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma: *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.
- Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Atividade antiparasitária: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

Nistatina

A nistatina é um antibiótico antifúngico polieno que interfere na permeabilidade da membrana celular de fungos sensíveis, ligando-se a esteróis específicos, ergosterol principalmente, que são encontrados somente nas membranas plasmáticas de fungos. Esta ligação causa a formação de poros ou canais na membrana que permitem o extravasamento de substâncias vitais à célula. A principal ação de nistatina é contra *Candida spp.*

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre entre 8 e 12 horas.

Metronidazol

Após administração por via vaginal, a passagem sistêmica é pequena. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, inferior a 20%. A distribuição é rápida e importante nos pulmões, rins, fígado, bile, líquido, pele, saliva e secreção vaginal.

O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado através do leite materno. Seu metabolismo é principalmente hepático: são formados dois metabólitos óxidos ativos não conjugados (atividade de 5 a 30%).

A excreção é principalmente urinária: o metronidazol e seus metabólitos óxidos, excretados através da urina, representam aproximadamente 35 a 65% da dose absorvida.

Nistatina

A nistatina não é absorvida através da pele ou membranas mucosas quando utilizada topicamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

TRICOMAX é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico, à nistatina e/ou aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes pediátricos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de TRICOMAX para tratamento de duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (vide Carcinogenicidade e Mutagenicidade).

O tratamento simultâneo com metronidazol por via oral deve ser evitado nos casos de histórico de discrasia sanguínea, hipotireoidismo ou hipoadrenalismo a menos que, na opinião do médico, os benefícios superem o possível risco para o paciente.

Uma vez que a candidíase foi confirmada, deve-se tomar cuidado para investigar os possíveis fatores ecológicos que estão permitindo e promovendo o crescimento de fungos. Para evitar recorrências é essencial erradicar ou compensar esses fatores de promoção. É recomendado tratar todos os locais associados com infecções por *Candida* concomitantemente, como infecções intestinais e vaginais, entre outras.

Reações adversas cutâneas graves (RACGs): Foram relatadas reações cutâneas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) em associação com o tratamento com metronidazol e nistatina (vide Reações adversas).

Foram relatados casos de reações cutâneas bolhosas graves, como necrólise epidérmica tóxica (NET), com metronidazol (vide Reações adversas). Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de manifestações cutâneas graves e monitorados de perto. O tratamento deve ser descontinuado no primeiro aparecimento de erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade à pele.

A resistência primária à nistatina é rara. A resistência cruzada com outros antibióticos poliênicos foi relatada.

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, devem-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem leucocitária, e a paciente deve ser monitorizada quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, vertigem e crises convulsivas.

As pacientes devem ser alertadas que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

Durante a menstruação, o tratamento com TRICOMAX não é afetado. Se houver previsão de início do próximo ciclo menstrual antes do término do tratamento prescrito pelo médico, recomenda-se, quando possível, postergar o início do tratamento para o dia seguinte ao término do ciclo menstrual. Caso o tratamento não esteja no início, complete-o até o seu término.

As pacientes devem ser aconselhadas a não ingerir bebidas alcoólicas ou medicamentos que contenham álcool em sua formulação, durante e no mínimo 1 dia após o tratamento com metronidazol, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse).

Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível.

Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.

Os pacientes com Síndrome de Cockayne devem ser aconselhados a reportar imediatamente ao seu médico, quaisquer sintomas de potencial dano hepático (tais como novo evento de dor abdominal constante, anorexia, náusea, vômito, febre, mal-estar, fadiga, icterícia, urina escurecida ou coceira) e para de utilizar metronidazol.

A nistatina pode danificar preservativos de látex e, por isso, precauções contraceptivas adicionais são necessárias durante o tratamento.

Populações especiais

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosas.

TRICOMAX deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

TRICOMAX deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença severa, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico, devido ao risco de agravamento do quadro neurológico.

Gravidez e lactação

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seus efeitos sobre a organogênese fetal humana, ainda são desconhecidos.

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

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

Visto que o metronidazol é excretado no leite materno, a exposição desnecessária ao medicamento deve ser evitada.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

As pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, vertigem, alucinações, convulsões ou alterações visuais (vide Reações adversas) e aconselhadas a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Carcinogenicidade

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram nenhuma evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

Mutagenicidade

O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias in vitro. Em estudos conduzidos em células de mamíferos in vitro, assim como em roedores ou humanos in vivo, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos, enquanto outros não.

Portanto, o uso de TRICOMAX em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool: bebidas alcoólicas e medicamentos contendo álcool não devem ser ingeridos durante o tratamento com metronidazol e no mínimo 1 dia após o mesmo, devido à possibilidade de reação do tipo dissulfiram (efeito antabuse), com aparecimento de rubor, vômito e taquicardia.

Dissulfiram: foram relatadas reações psicóticas em pacientes utilizando concomitantemente metronidazol e dissulfiram.

Terapia com anticoagulante oral (tipo varfarina): potencialização do efeito anticoagulante e aumento do risco hemorrágico, causado pela diminuição do catabolismo hepático. Em caso de administração concomitante, deve-se monitorar o tempo de protrombina com maior frequência e realizar ajuste posológico da terapia anticoagulante durante o tratamento com metronidazol.

Lítio: os níveis plasmáticos de lítio podem ser aumentados pelo metronidazol. Deve-se, portanto, monitorar as concentrações plasmáticas de lítio, creatinina e eletrólitos em pacientes recebendo tratamento com lítio, enquanto durar o tratamento com metronidazol.

Ciclosporina: risco de aumento dos níveis plasmáticos de ciclosporina. Os níveis plasmáticos de ciclosporina e creatinina devem ser rigorosamente monitorizados quando a administração concomitante é necessária.

Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

Fluorouracil: diminuição do clearance do 5-fluorouracil, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TRICOMAX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Creme amarelo claro, homogêneo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

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

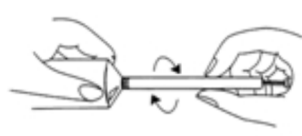
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

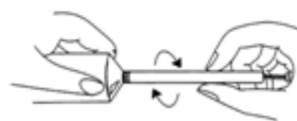
Modo de aplicação:

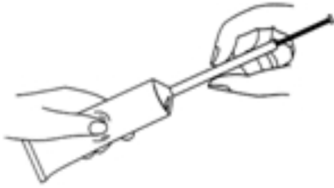
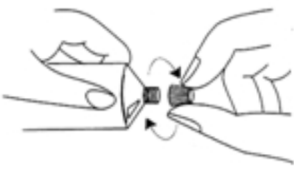
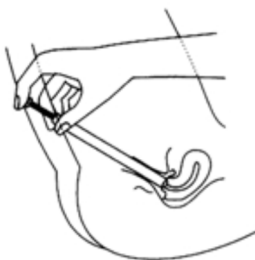
Para a segurança da paciente, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer uso de objetos cortantes, portanto, perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.

A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O aplicador preenchido até a trava do êmbolo consome, por dose, a quantidade máxima de 5 g do produto, considerando-se inclusive a quantidade de medicamento que permanece no aplicador após a administração. O conteúdo de TRICOMAX é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

Lavar as mãos antes e após o uso de TRICOMAX e evitar o contato direto das mãos com o local da aplicação.

1. Remover a tampa da bisnaga e rosquear completamente o aplicador ao bico da bisnaga, garantindo o alcance até o final do bocal.	
---	--



2. Segurar a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxar o êmbolo do aplicador até encostar ao final da cânula. 3. Com o êmbolo puxado e em posição horizontal, apertar vagarosamente a base da bisnaga com os dedos, de maneira a empurrar o creme e preencher a cânula do aplicador até a trava. Cuidar para que o creme não extravase a posição em que o êmbolo travou. Para facilitar a aplicação, exceder apenas um pouco do produto na ponta. Atenção: apertar a bisnaga com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo.	
4. Retirar o aplicador e fechar imediatamente a bisnaga.	
5. Introduzir o aplicador profundamente na cavidade vaginal e empurrar o êmbolo até esvaziar completamente o aplicador. Para facilitar a aplicação, recomenda-se que a paciente esteja deitada, com as pernas elevadas.	

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

Posologia:

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

- Reações adversas atribuídas à associação metronidazol e nistatina

Distúrbios no sistema reprodutivo: sensação de queimação vaginal.

Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito e diarreia.

- Reações adversas atribuídas ao metronidazol

Irritações ou sensibilidade locais foram relatadas ocasionalmente após a aplicação local. Se isso ocorrer, recomenda-se interromper o tratamento.

Distúrbios gastrintestinais: dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia, casos reversíveis de pancreatite, descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios no sistema imunológico: angioedema, choque anafilático.

Distúrbios no sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaleia, convulsões, vertigem, relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento; meningite asséptica.

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

Distúrbios visuais: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual, alteração da visualização de cores; neuropatia óptica/neurite.

Distúrbios do ouvido e labirinto: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.

Distúrbios no sangue e sistema linfático: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesão hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratados com metronidazol em associação com outros medicamentos antibióticos.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais: febre.

- Reações adversas atribuídas à nistatina

Distúrbios no sistema imunológico: foram relatados raros casos de dermatite alérgica de contato devido à nistatina.

Reações dermatológicas: foram relatados vários tipos de erupções cutâneas; pode ocorrer ocasionalmente irritação cutânea de grau moderado a severo após a administração tópica de nistatina; foi relatado caso de Síndrome de Stevens-Johnson após o uso de nistatina pomada. Desconhecido: Pustulose exantemática generalizada aguda (vide Advertências e Precauções)

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Apesar da correta via de administração de TRICOMAX ser vaginal e, não se dispor de informações sobre casos de superdose por esta via, cabe informar que foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais. Os sintomas ficaram limitados a vômito, náusea, diarreia, ataxia e desorientação leve. Não existe antídoto específico para superdoses com metronidazol. Em caso de suspeita de superdoses pesada, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

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

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.0715.0089.003-5

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

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antônio Lopes, 134 – Jandira – São Paulo

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

CNPJ: 44.010.437/0001-81 – Indústria Brasileira

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

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



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

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

13/03/2018	0192785/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2018	0192785/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	----	2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas 10. Superdose	VPS	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart
27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12		5. Advertências e precauções 9. Reações Adversas	VPS	100 mg/g + 20.000 UI/g crem vag ct bg al x 50 g + 10 aplic descart