



Canesten®

Bayer S.A.
Crema dermatológico
10 mg/g



Canesten[®]

clotrimazol

APRESENTAÇÃO

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

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO COMPOSIÇÃO

Cada 1 g de creme contém 10 mg de clotrimazol.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Canesten[®] 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 Canesten[®] 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 pitíriase 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, Kellner 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 Canesten[®], 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 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 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, ao álcool cetosteárfico e/ou a qualquer outro componente da formulação.



5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Canesten® 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 Canesten® creme às áreas infectadas.

Evite o contato com os olhos. Não ingerir.

O álcool cetosteárico, pode causar reação no local da aplicação (por ex.: dermatite de contato).

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

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

Embora haja uma quantidade limitada de dados clínicos em mulheres grávidas, os estudos em 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.

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 tópica e é improvável que leve a efeitos sistêmicos. O clotrimazol pode ser usado durante a lactação. Se usado topicamente na área do mamilo, lave os seios antes de amamentar a criança.

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

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. Canesten® 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 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.

Canesten® creme 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

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 Canesten® 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 cm².
Duração do tratamento: 3 a 4 semanas.
- **Pitíriase versicolor (tinha versicolor):** aplicar uma camada fina de Canesten® 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 cm².
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.

Em casos de hipersensibilidade conhecida ao álcool cetosteárilico, é aconselhável usar Canesten® solução (spray ou gotas) no lugar do creme, porém apenas para uso na pele, pois provocará ardor se aplicado em mucosas.

Durante a menstruação a área genital deve ser limpa delicadamente antes da aplicação de Canesten® 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, a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Doenças do sistema imunológico: angioedema, reação anafilática, hipersensibilidade.



Doenças vasculares: hipotensão, síncope.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: vesículas/bolhas, dermatite de contato, , eritema, parestesia, descamação cutânea, prurido, erupção cutânea, urticária e pele com ardência/ sensação de queimação na pele.

Distúrbios gerais e alterações no local de administração: irritação no local de aplicação, reação 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: diarreia, distúrbios gastrointestinais, 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 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.





Anexo B
Histórico de Alteração da Bula
Bula 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
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	Não Aplicável	10 MG/ G CREM DERM CT BG AL X 20 G
22/12/2015	1112017/15-7	- Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	14/06/2011	509572/11-7	Notificação de alteração de rotulagem- adequação à RDC 71/2009 (cumprimento de exigência)	- 04/03/2015 (através do Ofício nº 0162744159/2015)	1. INDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	10 MG/ G CREM DERM CT BG AL X 20 G
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	Dizeres Legais - (do CNPJ 14.372.981/0001-02 para o CNPJ 18.459.628/0001-15)	VPS	10 MG/ G CREM DERM CT BG AL X 20 G
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	10 MG/ G CREM DERM CT BG AL X 20 G



22/12/2016	2636818/16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2013	0525187/13-7	Renovação de Registro de Medicamento Novo	05/09/2016	Alterações realizadas em todo o conteúdo da bula, conforme solicitado através de exigências ao processo de Renovação de Registro de Medicamento Novo.	VPS	10 MG/ G CREM DERM CT BG AL X 20 G
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	Não aplicável	VPS	10 MG/ G CREM DERM CT BG AL X 20 G
19/08/2019	0445658/19-1	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 DERM CT BG AL X 20 G
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 DERM CT BG AL X 20 G



Canesten®

Bayer S.A.
Solução tópica
10 mg/ml



Canesten® clotrimazol

APRESENTAÇÕES

Solução contendo 10 mg de clotrimazol em cada ml da solução. Embalagem contendo 1 frasco spray com 30 mL ou 1 frasco gotejador com 30 mL.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 ml da solução contém 10 mg de clotrimazol.

Excipientes: propilenoglicol, álcool isopropílico e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Canesten® solução 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*)

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 pitíriase (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 micológica ou completa 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 pitíriase. 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 pitíriase 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 pitíriase 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 Canesten[®], 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 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

Canesten[®] 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 sensíveis, 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

Canesten[®] solução não deve ser aplicado nas mucosas, pois pode causar irritação local.

Evite o contato com os olhos. Não ingerir.

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B

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



Embora haja uma quantidade limitada de dados clínicos em mulheres grávidas, os estudos em 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.

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 tópica e é improvável que leve a efeitos sistêmicos. O clotrimazol pode ser usado durante a lactação. Se usado topicamente na área do mamilo, lave os seios antes de amamentar a criança.

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

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.

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.

Canesten® solução apresenta-se na forma de solução incolor a levemente amarelada inodora.

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:

Solução tópica em frasco spray

Antes da primeira utilização de Canesten® solução spray, recomenda-se pressionar a válvula algumas vezes para iniciar a nebulização do produto.



- Dermatomicoses: utilizar nebulizações curtas e repetidas para aplicar uma camada fina e uniforme de



Canesten® solução spray nas áreas afetadas da pele e próximas a elas, duas vezes por dia. De 2 a 3 nebulizações do spray são geralmente suficientes para tratar uma área de aproximadamente 25 cm².
Duração do tratamento: 3 a 4 semanas.

- Pitíriase versicolor (tinha versicolor): utilizar nebulizações curtas e repetidas para aplicar uma camada fina e uniforme de Canesten® solução spray nas áreas afetadas da pele e próximas a elas, duas vezes por dia. De 2 a 3 nebulizações do spray são geralmente suficientes para tratar uma área de aproximadamente 25 cm².

Duração do tratamento: 1 a 3 semanas.

O spray também pode ser utilizado em meias, meias-calças e sapatos.

Solução tópica em frasco gotejador

- Dermatomicoses: aplicar uma camada fina de Canesten® solução gotas nas áreas afetadas da pele e próximas a elas duas a três vezes por dia e friccionar gentilmente. De 2 a 3 gotas são geralmente suficientes para tratar uma área de aproximadamente 25 cm².

Duração do tratamento: 3 a 4 semanas.

- Pityriasis versicolor (tinea versicolor): aplicar uma camada fina de Canesten® solução gotas nas áreas afetadas da pele e próximas a elas, duas a três vezes por dia, e friccionar gentilmente. De 2 a 3 gotas são geralmente suficientes para tratar uma área de aproximadamente 25 cm².

Duração do tratamento: 1 a 3 semanas.

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, a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

Doenças do sistema imunológico: angioedema, reação anafilática, hipersensibilidade

Doenças vasculares: hipotensão, síncope.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: dispneia.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: vesículas/bolhas, dermatite de contato eritema, parestesia, descamação, prurido, erupção cutânea, urticária e pele com ardência/ sensação de queimação na pele.



Distúrbios gerais e alterações no local de administração: irritação no local de aplicação, reação 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: diarreia, distúrbios gastrointestinais, 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: Berlimed

S.AMadrid – Espanha

Importado por: Bayer S.A.

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

CNPJ 18.459.628/0001-15

Indústria Brasileira

www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

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



VE0220CCDS5.0



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula
Bula Profissional de 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
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/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC GOT X 30 ML - 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC SPR X 30 ML
22/12/2015	1112017/15-7	- Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	- 14/06/2011 - 04/04/2014	- 509572/11-7 - 0256745/14-8	- Notificação de alteração de rotulagem- adequação à RDC 71/2009 (cumprimento de exigência) - Notificação de alteração de rotulagem (cumprimento de exigência)	- 04/03/2015 (através do Ofício nº 0162744159/2015) - 04/03/2015 (através do Ofício nº 0160956154/2015)	1. INDICAÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	- 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC GOT X 30 ML - 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC SPR Y X 30 ML
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	Dizeres Legais - (do CNPJ 14.372.981/0001-02 para o CNPJ 18.459.628/0001-15)	VPS	- 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC GOT X 30 ML - 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC SPR X 30 ML
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	- 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC GOT X 30 ML - 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC SPR X 30 ML



22/12/2016	2636818-16-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2013	0525187/13-7	Renovação de Registro de Medicamento Novo	05/09/2016	Alterações realizadas em todo o conteúdo da bula, conforme solicitado através de exigências ao processo de Renovação de Registro de Medicamento Novo.	VPS	- 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC GOT X 30 ML - 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC SPR X 30 ML
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	Não aplicável	VPS	- 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC GOT X 30 ML - 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC SPR X 30 ML
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.	VP	- 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC GOT X 30 ML - 10 MG/ ML SOL TOP CT FR PLAST OPC SPR X 30 ML
08/10/2020	3465867/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	3545655/19-8	23/12/2019	RDC 73/2016 - NOVO - Substituição de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/09/2020	Composição e Dizeres legais	VP/VPS	- 10MG/ML SOL SPR DERM CT FR SPR PLAS PEAD OPC X 30 ML - 10 MG/ML SOL GOT DERM CT FR GOT PLAS PEAD OPC X 30 ML
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	- 10MG/ML SOL SPR DERM CT FR SPR PLAS PEAD OPC X 30 ML - 10 MG/ML SOL GOT DERM CT FR GOT PLAS PEAD OPC X 30 ML



Gino - Canesten® 1

Bayer S.A.

Comprimido vaginal

500 mg

Fabricado por: Bayer AG - Leverkusen - 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

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)
----------------------------	--------------------------	----------------------------------	-----------------------------



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 n° 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



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	A ser preenchido após notificação	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, 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 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	ardência	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 overdose 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 overdose 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
10/12/020	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