



NITRATO DE BUTOCONAZOL

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Creme

20mg/g

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

nitrito de butoconazol

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO

Creme.

Embalagem contendo 1 bisnaga com 6,5g acompanhado com 1 aplicador.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama do creme contém:

nitrito de butoconazol.....20mg

excipientes q.s.p.....1g

(álcool cetosteárico, petrolato líquido, simeticona, dióxido de silício, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico, propilenoglicol, sorbitol, cetomacrogol 1000 e água).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O nitrato de butoconazol está indicado para tratamento local de infecções micóticas vulvovaginais causadas por *Candida albicans*. O diagnóstico deve ser confirmado por esfregaços de KOH e/ou culturas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um ensaio clínico randomizado, aberto e paralelo, conduzido em 13 centros de pesquisa nos Estados Unidos, teve como objetivo comparar o tempo até o alívio sintomático da candidíase vulvovaginal (VVC, do inglês vulvovaginal candidiasis) com um creme vaginal de nitrato de butoconazol 2% de liberação local (Gynazole-1) e os comprimidos orais de fluconazol 150 mg. O estudo avaliou 181 pacientes do sexo feminino com sintomas moderados a graves de VVC, com idade igual ou superior a 18 anos, não grávidas. Os resultados do estudo mostraram que o tempo mediano até o primeiro alívio dos sintomas foi significativamente menor no grupo butoconazol (17,5 h) em comparação ao grupo fluconazol (22,9 h), com $p < 0,001$. O tempo em que 75% dos pacientes apresentaram o primeiro alívio dos sintomas foi de 24,5 h versus 46,3 h para butoconazol e fluconazol, respectivamente ($p < 0,001$). Em 12 e 24 h após o tratamento, 44,4% e 72,8% dos pacientes no grupo de tratamento com butoconazol relataram o primeiro alívio dos sintomas versus 29,1% e 55,7% dos pacientes no grupo fluconazol ($p = 0,044$ e $p = 0,024$, respectivamente). Em pacientes que apresentaram o primeiro alívio dos sintomas dentro de 48 h da administração, o tempo mediano para o primeiro alívio dos sintomas no grupo de tratamento com butoconazol foi significativamente menor, de 12,9 h, em comparação com 20,7 h para o grupo de tratamento com fluconazol ($p = 0,048$). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao tempo para alívio total dos sintomas ou recorrência da infecção dentro de 30 dias de tratamento. O butoconazol nitrato 2% em uma única aplicação demonstrou proporcionar alívio mais rápido dos sintomas de VVC em comparação ao fluconazol oral, com perfil de segurança semelhante e menor incidência de eventos adversos relatados. Ambos os tratamentos foram eficazes, mas o butoconazol se destacou pela rapidez no início do alívio sintomático, um fator valorizado pelas pacientes.¹

Um ensaio clínico conduzido de acordo com um delineamento randomizado, paralelo, cego para o investigador e multicêntrico, teve como objetivo comparar a segurança e a eficácia de uma dose vaginal única de um creme bioadesivo de liberação prolongada à base de nitrato de butoconazol a 2% (butoconazol 1-BSR, do inglês Bioadhesive Sustained-Release) com um esquema de sete dias de creme vaginal à base de nitrato de miconazol a 2% (miconazol 7). As pacientes autoadministraram os respectivos cremes no fórnice vaginal posterior. Duzentas e vinte e três pacientes iniciaram o ensaio e foram analisadas quanto à segurança e 205 pacientes se qualificaram para análise de eficácia, 101 recebendo butoconazol 1-BSR e 104 usando miconazol 7. Após a dose única de butoconazol 1-BSR, os sintomas graves regrediram mais rapidamente do que após a primeira dose de miconazol 7 e a diferença foi estatisticamente significativa ($P = 0,01$). Em todos os outros parâmetros de eficácia, as diferenças entre os dois grupos não foram estatisticamente significativas. Nenhum dos regimes de tratamento causou eventos adversos significativos. Este ensaio clínico demonstrou que o butoconazol 1-BSR é uma alternativa eficaz e segura à terapia de longo prazo com nitrato de miconazol (sete dias) para VVC.²

Referências bibliográficas:

1. Seidman, L. S. & Skokos, C. K. An Evaluation of Butoconazole Nitrate 2% Site Release® Vaginal Cream (Gynazole-1®) Compared to Fluconazole 150 mg Tablets (Diflucan®) in the Time to Relief of
2. Symptoms in Patients With Vulvovaginal Candidiasis. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 13, 197–206 (2005). 2. Brown, D., Henzl, M. R. & Kaufman, R. H. Butoconazole nitrate 2% for vulvovaginal candidiasis. New, single dose vaginal cream formulation vs. seven-day treatment with miconazole nitrate. Gynazole 1 Study Group. J. Reprod. Med. 44, 933–938 (1999).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O nitrato de butoconazol é um derivado imidazólico que possui potente atividade fungicida clinicamente eficaz contra infecções vaginais por *Candida albicans*. Os imidazóis geralmente inibem a conversão do lanosterol em ergosterol, resultando em uma mudança na composição lipídica da membrana celular

fúngica. Essa alteração estrutural altera a permeabilidade celular e resulta em ruptura osmótica ou inibição do crescimento da célula fúngica.

Absorção vaginal: O nitrato de butoconazol administrado como creme vaginal a 2% apresenta baixa absorção sistêmica. Após a administração vaginal de aproximadamente 5 g de creme de nitrato de butoconazol a 2% radiomarcado (cerca de 100 mg de fármaco) em mulheres saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas (C_{máx}), 24 horas após a administração, variaram de 19 a 44 ng/mL. A radioatividade foi aparente no plasma de 2 a 8 horas após a administração vaginal e persistiu por 4 a 5 dias. Uma formulação de liberação prolongada manteve níveis detectáveis na maioria dos indivíduos por 2 dias e, em alguns, por até 7 dias. Com base em dados farmacocinéticos, estima-se que cerca de 5,5% de uma dose vaginal de nitrato de butoconazol atinja a circulação sistêmica. Após a administração vaginal de creme vaginal de nitrato de butoconazol 2% a 3 mulheres, 1,7% (variação de 1,3 a 2,2%) da dose foi absorvida em média. Os níveis plasmáticos máximos (13,6 a 18,6 ng/mL radioequivalentes de plasma) do fármaco e dos metabólitos foram atingidos entre 12 e 24 horas após a administração vaginal.

Distribuição: Estudos em animais mostram que o butoconazol é distribuído em sangue e tecidos após administração.

Metabolismo: O destino metabólico do nitrato de butoconazol após administração vaginal não foi totalmente caracterizado, mas o fármaco absorvido sistemicamente parece ser extensivamente metabolizado, provavelmente no fígado.

Eliminação: Após a administração vaginal de aproximadamente 5 g de creme de nitrato de butoconazol a 2% radiomarcado (cerca de 100 mg de fármaco) em mulheres saudáveis, a meia-vida plasmática do fármaco variou de 21 a 24 horas. A fração absorvida sistemicamente de uma dose vaginal de nitrato de butoconazol parece ser excretada em proporções aproximadamente iguais na urina e nas fezes. Aproximadamente 2,7 e 2,8% de uma dose vaginal do fármaco são excretados na urina e nas fezes, respectivamente, em 4 a 7 dias, principalmente como metabólitos não identificados; o fármaco inalterado não é detectável. Isso sugere exposição sistêmica mínima e eliminação lenta pelas vias renal e biliar após administração local.

Carcinogênese

Estudos de carcinogenicidade não foram considerados necessários para o nitrato de butoconazol devido à curta duração da terapia e à baixa absorção sistêmica. Além disso, não foram observadas lesões proliferativas em estudos de toxicidade oral ou vaginal conduzidos por até 3 ou 6 meses, respectivamente. Não houve resultados positivos nos testes de mutagenicidade de curto prazo, tanto in vitro (Ames e conversão gênica em leveduras) quanto in vivo (letalidade masculina dominante e micronúcleo em camundongos). Estruturalmente, o nitrato de butoconazol não está intimamente relacionado a carcinógenos conhecidos; portanto, não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o nitrato de butoconazol com base em: uso pretendido, resultados de estudos de toxicidade crônica, ausência de potencial mutagênico e estrutura química.

Mutagenicidade

O potencial mutagênico do nitrato de butoconazol foi avaliado in vitro utilizando 5 cepas de *Salmonella typhimurium* e uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae*. O teste foi realizado com e sem ativação metabólica. O nitrato de butoconazol não foi mutagênico em nenhum desses sistemas de teste. Não foi observada evidência de mutagenicidade em um teste de micronúcleo em camundongos, no qual camundongos receberam nitrato de butoconazol pela via oral. O nitrato de butoconazol também não foi mutagênico quando testado em ensaio de aberração cromossômica em células de ovários de hamster chinês (CHO, do inglês Chinese Hamster Ovary), em ensaio de mutação pontual no locus da hipoxantina guanina fosforibosil transferase de células CHO (CHO/HGPRT, do inglês Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase) e em ensaios letais dominantes em ratos.

Fertilidade prejudicada

Não foi observado comprometimento da fertilidade em coelhos ou ratos que receberam nitrato de butoconazol em doses orais até 30 mg/kg/dia (3 vezes a dose humana com base em mg/m²) ou 100 mg/kg/dia (10 vezes a dose humana com base em mg/m²), respectivamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao butoconazol e a qualquer um dos componentes do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O nitrato de butoconazol pode ser usado durante a gravidez a critério médico, somente se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

Em ratas fêmeas grávidas que receberam administração de 6mg/kg/dia de nitrato de butoconazol por via intravaginal durante o período de organogênese, foi observado aumento da taxa de reabsorção e diminuição do tamanho das crias; porém, não foi observada teratogenicidade. Esta dose representa uma margem de segurança de 130 a 133 vezes com base nos níveis séricos atingidos em ratos após a administração intravaginal, comparado com os níveis séricos alcançados em humanos após a administração intravaginal da dose terapêutica recomendada de nitrato de butoconazol.

O nitrato de butoconazol não apresenta efeito adverso aparente quando administrado por via oral para ratas prenhas durante a organogênese com níveis de dosagem de até 50mg/kg/dia (5 vezes a dose humana baseada em mg/m²). Doses orais de 100, 300 ou 750mg/kg/dia (10, 30 ou 75 vezes a dose humana baseada em mg/m², respectivamente) resultaram em mal formações fetais (defeitos da parede abdominal, fenda palatina), mas também tornou-se evidente o estresse materno com estes altos níveis de dosagem. Porém, não foram observados efeitos adversos sobre as crias de coelhos que receberam nitrato de butoconazol por via oral, inclusive com níveis de dosagem maternalmente estressantes (ex.: 150mg/kg/dia, 24 vezes a dose humana baseada em mg/m²).

O nitrato de butoconazol, como todos os demais agentes antifúngicos azólicos, causa distocia em ratos quando o tratamento é prolongado além do parto. Porém, este efeito não foi observado em coelhos tratados com até 100mg/kg/dia (16 vezes a dose humana baseada em mg/m²).

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

Lactação

Não é conhecido se esta droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas o são, devem ser adotadas precauções quando o nitrato de butoconazol for administrado durante a lactação.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Este medicamento contém petrolato líquido que pode reduzir a eficácia de métodos contraceptivos de barreira à base de látex (por exemplo, preservativos ou camisinhas e diafragmas). Informe ao paciente sobre o risco de infecção por doenças sexualmente transmissíveis e sobre a necessidade de uso de outros métodos contraceptivos até 5 dias após o término do tratamento.

Não utilizar outra preparação vaginal como duchas, desodorante, creme e diafragma durante o tratamento com nitrato de butoconazol. Não usar diafragma, esponja espermicida e gel vaginal até 5 dias após o tratamento com nitrato de butoconazol. O paciente não deve estar usando medicação sistêmica (antibióticos, corticosteroides ou imunossupressores) durante o tratamento nitrato de butoconazol, pois esses podem afetar doenças fúngicas. Caso ocorra o contato do creme com os olhos, esses devem ser lavados abundantemente com água por pelo menos 15 minutos. Caso ocorra contato do creme com a pele, essa deve ser lavada com água e sabão. Caso os sintomas clínicos persistam, devem ser repetidos os testes microbiológicos para excluir outros patógenos, para confirmar o diagnóstico ou para excluir outras condições que podem predispor a paciente a infecções vaginais fúngicas recorrentes.

Uso pediátrico

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em menores de 18 anos.

Pacientes idosas

Não há advertências ou recomendações especiais sobre o uso do produto em pacientes idosas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes antifúngicos azólicos aumentam o efeito das ciclosporinas. Agentes antifúngicos azólicos diminuem o efeito da rifampicina. Não tomar medicação sistêmica (antibióticos; corticosteroides que tem ação anti-inflamatória; ou drogas imunossupressoras), pois podem afetar doenças fúngicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses.

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.

O nitrato de butoconazol apresenta-se como creme branco, homogêneo e isento de grumos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Introduzir um aplicador cheio (5g), profundamente na vagina.

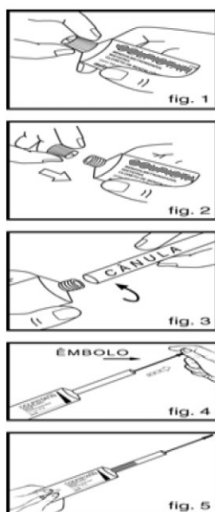
Instruções de uso:

Para sua segurança, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer o uso de objetos cortantes.

A bisnaga contém quantidade suficiente para 1 aplicação.

O aplicador totalmente preenchido consome, a quantidade máxima de 5g do produto, considerando-se inclusive o resíduo que permanece no mesmo. O conteúdo do medicamento é calculado para dose única.

1. Lavar as mãos antes e após o uso de nitrato de butoconazol e evitar o contato direto das mãos com o local de aplicação.
2. Retire a tampa da bisnaga (fig. 1).
3. Perfure o lacre da bisnaga, introduzindo o bico perfurante da tampa (fig. 2).
4. Rosqueie completamente a cânula do aplicador ao bico da bisnaga (fig. 3).
5. Segure a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxe o êmbolo do aplicador até encostar no final da cânula (fig. 4).
6. Com o êmbolo puxado, aperte a base da bisnaga com os dedos, de maneira a forçar a entrada do creme na cânula do aplicador, preenchendo todo o espaço vazio, sem aumentar a pressão em seu final e com cuidado para que o creme não extravase o êmbolo (fig. 5).



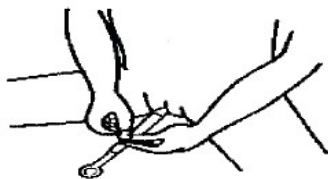
ATENÇÃO:

Ao preencher a cânula com o medicamento, aperte a bisnaga com cuidado para que o creme não extravase a trava do êmbolo.

7. Desrosqueie o aplicador e descarte a bisnaga.

8. Introduza cuidadosamente o aplicador na vagina de forma tão profunda enquanto confortável.

Aplicação pela Paciente

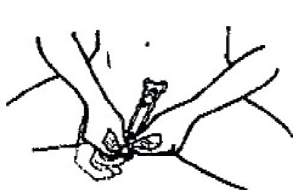


Aplicação pelo Profissional

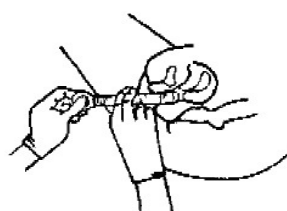
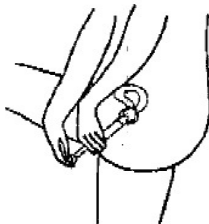


9. Empurre o êmbolo totalmente para liberar o creme. Retirar o aplicador vazio da vagina e descartar.

Aplicação pela Paciente



Aplicação pelo Profissional



Após utilizar o medicamento conforme as “instruções de uso”, você deverá jogar o aplicador fora.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): dor abdominal com cólicas, prurido no órgão genital, queimação vaginal, corrimento vaginal, irritação vaginal.

Reações raras ($>1/10.000$ e <1.000): reações alérgicas, dermatite de contato, dor de cabeça, inquietação, prurido de pele, rash cutâneo, urticária.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O nitrato de butoconazol vem com a dose exata a ser aplicada dentro da vagina. Porém, caso alguém acidentalmente engula o creme vaginal, esta pessoa deverá beber quantidade moderada de água.

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.5584.0499

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Registrado e Produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

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
09/04/2024	0447440241	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2024	0447440241	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2024	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Creme
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/2022, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento a RDC 770/2022 e IN 200/2022.	VP	Creme