

KOLLAGENASE® COM CLORANFENICOL
colagenase com cloranfenicol

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Pomada dermatológica

0,6 U/g + 0,01 g/g

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Kollagenase® com cloranfenicol
colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g

APRESENTAÇÕES

Pomada dermatológica

Embalagens contendo 1 bisnaga de alumínio de 15 g, 30 g e 50 g + 01 espátula plástica.
Embalagem contendo 10 bisnagas de alumínio 30 g.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada grama contém:

colagenase..... 0,6 U
cloranfenicol..... 0,01 g
veículo q.s.p..... 1,0 g
(veículo: petrolato líquido, petrolato branco).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) é destinada como agente desbridante enzimático quando indicado o desbridamento associado à antibioticoterapia tópica, em feridas, úlceras e lesões necróticas, em geral.

Esta indicação compreende: úlceras de diversas etiologias (de pressão ou por decúbito, varicosa, relacionada à diabetes, entre outros); gangrenas de extremidade; lesões por congelamento; condições associadas à difícil cicatrização; queimaduras; previamente ao enxerto cutâneo por sua ação no leito da ferida; feridas onde se torne necessário o desbridamento enzimático da lesão.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram a liquefação do tecido necrótico sem comprometimento do tecido de granulação^{1,2}. A seletividade da colagenase derivada do *Clostridium histolyticum* pode ser atribuída, fisiologicamente, à presença de bainhas de glicosaminoglicanas presentes no colágeno intacto que atuam como uma barreira impedindo seu rompimento e ultrapassagem além do tecido necrótico/desvitalizado pela colagenase. Desta forma, compreende-se a efetividade com especificidade apenas para fibras de colágeno não viáveis da colagenase de *Clostridium histolyticum*, preservando o tecido viável de colágeno, e, portanto, favorecendo a cicatrização³.

Artigo de revisão evidenciou as vantagens da colagenase na prática clínica: remove seletivamente o tecido morto pela clivagem de filamentos de colágeno; procedimento indolor sem sangramento, pode ser utilizado em instalações de cuidados em longo prazo e em atendimento domiciliar; pode ser usado em combinação com desbridamento mecânico; aumenta a formação de tecido de granulação; promove a atração de células inflamatórias e fibroblastos para a ferida⁴. Abramo e Viola⁵, em estudo com 25 pacientes com lesões cutâneas de diferentes etiologias, demonstraram em seus resultados que a colagenase facilitou o processo de epitelização espontânea da área, preparando a região para o enxerto cutâneo posterior. Considera-se dentro das vantagens clínicas do uso de agentes enzimáticos à base de colagenase a

remoção do tecido necrótico e desvitalizado, aplicação sem dor, aumento de proliferação e migração de queratinócitos com mínima perda sanguínea⁶.

Colônias de bactérias existentes em tecido necrótico podem lesar as metaloproteínas, afetando adversamente os componentes da matriz cicatricial, além de competir com recursos necessários para a cicatrização (como oxigênio e outros elementos constituintes)⁷. Marx Junior⁸, estudando 32 pacientes portadores de feridas de diferentes etiologias, demonstrou o controle da infecção associada entre 3 e 5 dias com o uso da associação de colagenase e cloranfenicol, com cicatrização completa ocorrendo entre 6 e 45 dias.

Referências:

- (1) Herman IM. Stimulation of human keratinocyte migration and proliferation in vitro: insights into the cellular responses to injury and wound healing. *Wounds*. 1996;8:33–42. Apud: Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. *J Burns Wounds*. 2005; 4:112-24.
- (2) Smith RG. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. *Ostomy Wound Manage*. 2008;54(8):16-34.
- (3) Miller JD, Carter E, Hatch DC, Zhubrak M, Giovinco NA, Armstrong DG. Use of collagenase ointment in conjunction with negative pressure wound therapy in the care of diabetic wounds: a case series of six patients. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6:24999.
- (4) Jung W, Winter H. Considerations for the use of clostridial collagenase in clinical practice. *Clin Drug Invest*. 1998; 15(3):245-52.
- (5) Abramo AC, Viola JC. Ação da colagenase na recuperação das feridas de etiologia diversa. *Rev Bras Cir*. 1982;72(5):313-6..
- (6) Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. *J Burns Wounds*. 2005; 4:112-24.
- (7) Halim AS, Khoo TL, Mat Saad AZ. Wound bed preparation from a clinical perspective. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):193–202.
- (8) Marx C Jr. Colagenase no tratamento tópico de lesões diversas. *Folha Med*. 1982;84(6):463-8.

Uma diretriz norte-americana elaborada por equipe multidisciplinar envolvida no tratamento de feridas em solicitação a *Wound Healing Society* (WHS), publicada em 2006, recomendou, em nível de evidência II, para controle da infecção em úlceras relacionadas ao diabetes, a remoção de todo tecido necrótico ou desvitalizado através de desbridamento (inclusive enzimático). Após desbridamento inicial deve-se planejar a manutenção da limpeza do leito da ferida⁹. Estudo retrospectivo com 64 pacientes com úlcera de pressão, sob tratamento combinado com colagenase e pressão negativa vs 47 pacientes sob pressão negativa apenas, demonstrou mudanças estatisticamente significantes em elementos chave da pontuação de BWAT (*Bates-Jensen Wound Assessment Tool*), com redução na velocidade para cicatrização e na redução do tecido necrótico no tratamento combinado¹⁰. Atualização das recomendações para o tratamento de úlcera venosa pela WHS em 2012, reportou o uso de colagenase como efetivo e bem tolerado em feridas crônicas, com melhora da cicatrização e redução dos custos relacionados ao cuidado¹⁰. Avaliação de resultados de desbridamento em 119 crianças com queimaduras de espessura média, sem infecção presente, que foram submetidas a tratamento com colagenase isolada, colagenase associada ao tratamento cirúrgico ou tratamento cirúrgico isolado, demonstrou redução em internação e transfusões no grupo com colagenase isolada¹².

Referências:

- (9) Steed DL, Attinger C, Colaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, et al. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. *Wound Repair Regen*. 2006;14(6):680-92.
- (10) McCallon SK, Frilot C. A retrospective study of the effects of clostridial collagenase ointment and negative pressure wound therapy for the treatment of chronic pressure ulcers. *Wounds*. 2015;27(3):44-53.
- (11) Tang JC, Marston WA, Kirsner RS. Wound Healing Society (WHS) venous ulcer treatment guidelines: what's new in five years? *Wound Repair Regen*. 2012;20(5):619-37.
- (12) Özcan C, Ergün O, Celik A, Cördük N, Ozok G. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. *Burns*. 2002;28(8):791-4.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A colagenase é uma preparação proteolítica enzimática obtida a partir de processos fermentativos da bactéria *Clostridium histolyticum*, constituída por uma série de peptidases, das quais o componente principal é a colagenase (EC 3.4.24.3). A colagenase tem a propriedade de decompor o colágeno em seu estado nativo, nas regiões helicoidais, e degrada o substrato N-carbobenzoxi-glicil-L-propil-glicil-glicil-L-propil-L-alanina.

A matéria prima colagenase utilizada para a produção de **Kollagenase® com cloranfenicol** provém da cepa T248 do *Clostridium histolyticum*. Esta cepa foi isolada e identificada a partir de amostras da biodiversidade brasileira, pelo Laboratório Cristália, seguindo criteriosa metodologia de fenotipagem e genotipagem de acordo com normas estabelecidas pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), endossado pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN).

A colagenase do *Clostridium histolyticum* T248 é produzida sem o uso de insumos de origem animal.

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro derivado de *Streptomyces venezuelae*. É solúvel em água e propilenoglicol; muito solúvel em metanol, etanol, butanol e acetona; pouco solúvel em éter; insolúvel em benzeno. Quimicamente é conhecido por D-treo-Ndicloroacetil-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propanodiol. Seu peso molecular é 323,13 e sua fórmula molecular é $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$. É utilizado na formulação para conter as infecções bacterianas locais que, secundariamente, podem estar presentes, sendo eficaz tanto contra bactérias Gram-positivas como Gram-negativas, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* (*Aerobacter aerogenes*), *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus species*. Em infecções dermatológicas graves, o cloranfenicol dermatológico deve ser associado ao uso sistêmico de agentes antibacterianos apropriados. Atividade antifúngica de cloranfenicol foi demonstrada *in vitro* por Joseph MRP e colegas que concluíram ser a atividade antifúngica de cloranfenicol comparável aos outros compostos antifúngicos avaliados como controle (caspofungina, cetoconazol e metronidazol)¹³.

Referência:

(13) Joseph MR, Al-Hakami AM, Assiry MM, Jamil AS, Assiry AM, Shaker MA, et al. In vitro anti-yeast activity of chloramphenicol: A preliminary report. J Mycol Med. 2015;25(1):17-22.

Propriedades farmacodinâmicas

A cicatrização da ferida é acelerada se não houver tecido necrótico no ferimento. Há diferentes métodos de limpeza das feridas.

A aplicação dermatológica de enzimas hidrolíticas é um método não traumático. A colagenase é indicada para o desbridamento de feridas, digerindo e removendo o tecido necrótico e, conseqüentemente, facilitando o processo de cicatrização. O tecido necrótico está fixado à superfície da ferida através de filamentos de colágeno e só pode ser removido após a digestão desses filamentos. Colagenases são as únicas enzimas proteolíticas capazes de digerir filamentos de colágeno natural. Essas enzimas atacam a região apolar das fibras de colágeno, que são formadas por sucessivos tripeptídeos com sequência específica de aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina ou outro aminoácido.

Através da clivagem da região apolar, a fibra colágena é quebrada em peptídeos com alto peso molecular, que podem ser completamente digeridos por peptidases específicas para colágeno e proteases não específicas.

Devido a sua especificidade pelo substrato, a colagenase não afeta proteínas fibrosas ou globulares.

A colagenase contribui para a formação de tecido de granulação e subsequente reepitelização. O colágeno de tecido sadio ou do tecido de granulação recentemente formado não é afetado pela colagenase.

O uso do agente enzimático associado ao antibiótico tem a intenção de realizar os tratamentos anti-infecciosos e desbridante simultaneamente. Vale ressaltar que o uso de pomada de colagenase com cloranfenicol não exclui o uso de antibióticos sistêmicos, quando a gravidade da infecção assim o exigir.

A limpeza completa da lesão ocorre num período de 1 a 14 dias, sendo que na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros seis dias de tratamento.

O efeito ótimo da colagenase se dá após 8 a 12 horas da aplicação e tem a duração de até 24 horas.

Não se dispõe de informações sobre a absorção da colagenase através da pele com concentrações nos líquidos orgânicos associadas a efeitos terapêuticos e/ou tóxicos, grau de ligação às proteínas plasmáticas, grau de receptação por algum órgão em particular, ou pelo feto, e sobre a passagem através da barreira hemoliquórica.

Dados pré-clínicos de segurança

Toxicologia

Do ponto de vista toxicológico, a colagenase é bem tolerada. Dificilmente há alguma toxicidade aguda; a pele e mucosa saudáveis não são significativamente afetadas. Nenhum sinal de potencial alergênico ou intolerabilidade sistêmica foi observado depois da aplicação dermatológica na pele intacta ou com ferimentos.

De acordo com resultados de estudos imunológicos, não há evidências de absorção sistêmica de colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração. Portanto, não foram desenvolvidos extensos estudos toxicológicos. Estudos de reprodução, mutagenicidade e carcinogênese não foram realizados.

Lee e Ambrus, publicaram a avaliação de formação de anticorpos anti-colagenase, através de estudo em animais, cabra, ovelha e macaco (*Macaca arctoides*), após injeções semanais (até cinco semanas), em dois locais, de preparado de colagenase. Foram colhidas amostras plasmáticas basais e semanais com os seguintes encontros em títulos de anticorpos: macaco (1:8), cabra (1:4) e ovelha (1:32), sendo considerada reagente padrão, a titulação obtida em ovelha. Prosseguiram o estudo com aplicações diárias (4 semanas) de colagenase, pomada, em macacos e amostras séricas foram coletadas antes do início de tratamento, duas horas após e 1 semana após o final de tratamento. Os autores relataram, em seus resultados, a ausência de colagenase 2 horas após a última administração e ausência de anticorpos anti-colagenase em 1 semana. Estes encontros levaram à observação dos autores do baixo risco de reações anafilactoides pelo uso da colagenase. Os autores também relatam a coleta de amostras de sangue de 10 pacientes tratados com colagenase antes do tratamento e após 6 a 30 dias do final de tratamento e, novamente, não demonstraram colagenase circulante ou anticorpos anticolagenase¹⁴.

Referência:

(14) Lee LK, Ambrus JL. Collagenase therapy for decubitus ulcers. *Geriatrics*. 1975;30(5):91-3, 97-8.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) é contraindicada:

- a pacientes com hipersensibilidade à colagenase, ao cloranfenicol ou a qualquer outro componente da formulação;
- a pacientes com doença hematológica presente ou anterior (ex.: pânmielopatia e icterícia hemolítica);
- a pacientes com queimaduras extensas.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser descontinuado.

A faixa de pH ótimo da colagenase situa-se entre 6 e 8. Condições de pH mais baixo ou mais alto diminuem a atividade enzimática e devem ser tomadas precauções apropriadas. A atividade enzimática também é afetada adversamente por detergentes e íons de metais pesados, tais como mercúrio e prata, que são utilizados em alguns antissépticos. Assim, deve-se evitar o uso de compressas contendo íons metálicos ou soluções ácidas que baixam o pH. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada. Soluções de limpeza tais como peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril são compatíveis com colagenase.

Com a finalidade de evitar a possibilidade de infecção ou reinfecção, recomenda-se observar higiene pessoal rigorosa durante o procedimento de desbridamento de feridas. Antes da aplicação, deve-se fazer a limpeza do local com soro fisiológico estéril, removendo-se todo o material necrótico e exsudatos, que impedem a cicatrização. A limpeza do local da aplicação potencializará a ação da enzima.

A pomada deve ser aplicada, cuidadosamente, dentro da área lesada. Um leve eritema transitório tem sido notado no tecido circundante, particularmente quando a aplicação da pomada não é restrita à ferida.

Deverá ser evitado contato do medicamento com os olhos e com a mucosa da cavidade oral. **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada por outras vias que não a indicada. Uma vez que a enzima é uma proteína, pode ocorrer sensibilização após o uso prolongado.

O uso de antibióticos por tempo prolongado pode facilitar a proliferação de micro-organismos não sensíveis, incluindo fungos. Caso isto ocorra, deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas adequadas.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação dermatológica. Deve ser evitada a administração concomitante de cloranfenicol com agentes mielossuppressores.

Pacientes debilitados devem ser monitorados para infecções bacterianas sistêmicas devido à possibilidade teórica de que enzimas desbridantes possam aumentar o risco de bacteremia.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na gravidez: como não foram realizados estudos em mulheres grávidas, apesar de não haver evidências de efeito teratogênico, colagenase só deve ser administrada nos primeiros três meses de gravidez quando estritamente indicada. O cloranfenicol atravessa a placenta. Não foram realizados estudos controlados sobre a segurança e eficácia do cloranfenicol durante a gestação. O uso deste medicamento durante o trabalho de parto e em recém-nascidos a termo pode representar um risco adicional para a criança.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na lactação: como a colagenase não atravessa a circulação sistêmica, a excreção no leite materno é improvável. Já o cloranfenicol aplicado topicamente (em preparações de uso otológico) é absorvido e passa para o leite materno. Não se recomenda o uso de **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) durante o aleitamento.

Uso pediátrico: recomenda-se cautela ao administrar o cloranfenicol em recém-nascidos a termo e em prematuros para evitar toxicidade, incluindo a síndrome cinzenta. Os níveis séricos de cloranfenicol devem ser monitorados quando possível. Não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso de colagenase por pacientes pediátricos. A utilização fica a critério e orientação médica.

Uso em idosos: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes idosos.

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Uso em pacientes diabéticos: não há restrições para o uso em pacientes diabéticos. **Advertência:** o procedimento de umidificação de gangrenas secas deve ser realizado com rígido acompanhamento e cautela pelo risco de conversão para gangrena úmida.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: é improvável que **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) exerça algum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de outros medicamentos e soluções de uso dermatológico pode diminuir a eficácia terapêutica da **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol).

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada na presença de antissépticos, metais pesados, detergentes, hexaclorofeno, sabões ou soluções ácidas (como a solução de Burow), pois a atividade da colagenase será inibida. Tirotricina, gramicidina e tetraciclina não devem ser utilizadas localmente com colagenase. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada. A colagenase é compatível com peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril.

Foram relatadas interações entre o cloranfenicol e outras substâncias, sendo o potencial significado clínico não estabelecido em relação ao uso dermatológico da pomada **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol). São elas: alfantanil, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, varfarina, fenobarbital (diminui o metabolismo dessas substâncias e aumenta sua concentração plasmática), rifampicina (aumenta o metabolismo do cloranfenicol), vitamina B12, preparações contendo ferro ou agentes mielossupressores (aumenta o grau de supressão da medula óssea).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) deve ser armazenada dentro da sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Fechar a bisnaga após o uso.

Prazo de validade

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir de sua data de fabricação impressa na embalagem.

Após aberto, válido por 50 dias.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Por segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Kollagenase® com cloranfenicol (colagenase com cloranfenicol) apresenta-se como uma pomada macia, homogênea, isenta de grumos e partículas estranhas, de cor branca a levemente castanho, com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latnofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Deve-se fazer rigorosa higiene local antes da utilização do medicamento.

Recomenda-se aplicar a pomada, cuidadosamente, dentro da área lesada.

Uso dermatológico. Evitar contato com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.

A finalidade do uso de **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) é de desbridamento enzimático de lesões superficiais e antibioticoterapia dermatológica.

Para obter sucesso no tratamento, deve ser observado o seguinte:

1. **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ter um contato pleno com toda a área lesada; a pomada deve ser aplicada uniformemente, com espessura de cerca de 2 mm, uma vez ao dia. Não há uma dose fixa do medicamento, uma vez que a dose a ser utilizada depende do tamanho da lesão. O efeito nas crostas necróticas é mais eficaz, abrindo-se um corte no centro e em alguns casos nas margens, seguido de aplicação da pomada, tanto por baixo da crosta como por cima.

2. O tratamento de úlceras varicosas pode ser facilitado pelo uso de uma bandagem comprimindo o local e, em casos de distúrbios de circulação sanguínea, úlceras diabéticas ou de causa neurológica, pelo tratamento adequado com medicamentos. Para garantir sucesso no tratamento enzimático da ferida com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol), o local deve estar úmido o suficiente durante o tratamento; desta forma, não se deve procurar secar a lesão, pois a presença de umidade aumenta a atividade enzimática. Material necrótico completamente seco ou duro deve ser amolecido primeiramente, por meio de compressas úmidas. Após a aplicação da pomada, cobrir a lesão com gaze e umedecê-la com água destilada ou soro fisiológico estéril. **Advertência ao paciente diabético:** o procedimento de umidificação de gangrenas secas deve ser realizados com rígido acompanhamento e cautela, pelo risco de conversão para gangrena úmida.

3. O curativo com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser trocado diariamente. Em alguns casos, para o aumento da atividade enzimática, a aplicação da pomada duas vezes ao dia pode ser necessária. A aplicação de uma grande quantidade do medicamento não é necessária e não irá melhorar o processo de limpeza da ferida.

4. Antes de aplicar **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol), todo material necrótico despreendido deve ser removido com uma gaze embebida em soro fisiológico estéril ou em outra solução compatível (a critério médico), seguida da aplicação de soro fisiológico estéril. Isto se faz também através de pinça, espátula ou por lavagem, tendo o cuidado de não utilizar detergente ou sabões.

5. Cobrir as bordas das feridas com pasta de óxido de zinco ou outra semelhante, rotineiramente ou quando irritadas.

6. O tratamento com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser finalizado quando a retirada do tecido necrótico for completada, o tecido de granulação estiver bem estabelecido e o local da ferida estiver limpo. Na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros 06 (seis) dias de tratamento.

7. Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **Kollagenase® com cloranfenicol** (colagenase com cloranfenicol) deve ser descontinuado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): ardência e dor.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido e eritema.

Reações com frequência desconhecida: irritação, eczema, hiperemia local e reações de hipersensibilidade.

Discrasias sanguíneas, incluindo hipoplasia da medula óssea, anemia aplástica, trombocitopenia e granulocitopenia, foram relatados após o uso prolongado de cloranfenicol dermatológico. Hepatite e angioedema foram descritos em casos isolados. Entretanto, merece destaque o artigo de revisão de literatura e registro dos eventos adversos pelo Comitê de Segurança de Medicamentos da Escócia em relação ao uso dermatológico, oftalmológico, de cloranfenicol, por Walker S e colegas. A conclusão dos autores, pela falta de evidência em toxicidade sistêmica seguida ao uso dermatológico, oftalmológico, de cloranfenicol, se baseou em total anual de 400.000 prescrições além de outros estudos epidemiológicos (Tailândia, Holanda) com os mesmos encontros¹⁵.

Referência:

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latnofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

(15) Walker S, Diaper CJ, Bowman R, Sweeney G, Seal DV, Kirkness CM. Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. Eye. 1998;12:875-9.

Foi relatado um caso de manifestação sistêmica de hipersensibilidade à colagenase em um paciente tratado por mais de um ano com uma combinação de colagenase e cortisona. A presença de cloranfenicol aumenta o risco de reação alérgica local, relatada em ensaios clínicos.

Nos casos de reações adversas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

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

10. SUPERDOSE

Em estudos e uso clínico, não foram observadas reações sistêmicas ou locais atribuídas à superdose. Não há evidências de absorção sistêmica da colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após a aplicação dermatológica, porém é pouco provável que ocorra superdose com o uso dermatológico do medicamento.

A ação da enzima é interrompida, se isto for desejável, pela aplicação da solução de Burow USP (pH 3,6 – 4,4) à lesão. Não foram relatadas manifestações tóxicas com a ingestão acidental. Em caso de ingestão acidental de colagenase com cloranfenicol pomada, provocar vômito pode ser útil e, se necessário, lavagem gástrica.

A superdose de cloranfenicol (concentrações plasmáticas acima de 30 mcg/mL) aumenta o risco de depressão da medula óssea e de “síndrome cinzenta” (tonalidade azulada da pele, alterações da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, problemas para se alimentar, respiração irregular, fezes esverdeadas, distensão gástrica com ou sem vômitos).

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

III - DIZERES LEGAIS

MS Nº 1.0298.0505

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



R_0505_01

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	Número do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/04/2021	----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-----	-----	-----	-----	9 – Reações Adversas (Vigimed)	VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G
12/11/2019	3123202/19-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G

GINOKOLLAGENASE®
colagenase com cloranfenicol

Pomada ginecológica

0,6 U/g + 0,01 g/g

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
 - Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
 - Unidade V - Divisão Latinofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

GinoKollagenase®
colagenase 0,6 U/g + cloranfenicol 0,01 g/g

APRESENTAÇÕES
Pomada ginecológica

Embalagem contendo 1 bisnaga de alumínio de 30 g + 06 aplicadores.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada grama contém:

colagenase.....0,6 U
cloranfenicol.....0,01 g
veículo q.s.p.....1,0 g
(veículo: petrolato líquido, petrolato branco).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) é destinada ao desbridamento de tecidos necróticos ou restos de tecidos em situações como: pós-operatórios de cirurgias ou intervenções ginecológicas referentes ao colo uterino e mucosa vaginal (por exemplo, cauterizações uterinas, episiorrafias e colpoperineorrafias), em casos de cervicites (por exemplo, erosivas e pós-parto) e vaginites (por exemplo, ulcerativas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram a liquefação do tecido necrótico sem comprometimento do tecido de granulação^{1,2}. A seletividade da colagenase derivada do *Clostridium histolyticum* pode ser atribuída, fisiologicamente, à presença de bainhas de glicosaminoglicanas presentes no colágeno intacto que atuam como uma barreira impedindo seu rompimento e ultrapassagem além do tecido necrótico/desvitalizado pela colagenase. Desta forma, compreende-se a efetividade com especificidade apenas para fibras de colágeno não viáveis da colagenase de *Clostridium histolyticum*, preservando o tecido viável de colágeno, e, portanto, favorecendo a cicatrização³.

Artigo de revisão evidenciou as vantagens da colagenase na prática clínica: remove seletivamente o tecido morto pela clivagem de filamentos de colágeno; procedimento indolor sem sangramento; pode ser utilizado em instalações de cuidados a—em longo prazo e em atendimento domiciliar; pode ser usado em combinação com desbridamento mecânico; aumenta a formação⁴ de tecido de granulação; promove a atração⁵ de células inflamatórias e fibroblastos para a ferida. Abramo e Viola⁵, em estudo com 25 pacientes com lesões cutâneas de diferentes etiologias, demonstraram em seus resultados que a colagenase facilitou o processo de epitelização espontânea da área, preparando a região para o enxerto cutâneo posterior. Considera-se dentro das vantagens clínicas do uso de agentes enzimáticos à base de colagenase a remoção do tecido necrótico e desvitalizado, aplicação sem dor, aumento de proliferação e migração de queratinócitos com mínima perda sanguínea⁶.

Colônias de bactérias existentes em tecido necrótico podem lesar as metaloproteínas, afetando adversamente os componentes da matriz cicatricial, além de competir com recursos necessários para a cicatrização (como oxigênio e outros elementos constituintes)⁷. Marx Junior⁸, estudando 32 pacientes portadores de feridas de diferentes

etiologias, demonstrou o controle da infecção associada entre 3 e 5 dias com o uso da associação de colagenase e cloranfenicol, com cicatrização completa ocorrendo entre 6 e 45 dias.

Um pH vaginal em torno de 4,5 é consistente com níveis séricos de estradiol, pré-menopausais, na ausência de patógenos bacterianos. A elevação do pH em torno de 5,0 a 6,5 sugere o diagnóstico de infecção bacteriana ou a redução de estradiol sérico, com recomendação de se prosseguir à cultura da secreção vaginal. Valores de pH em torno de 6,0 a 7,5, na ausência de patógenos bacterianos, são fortemente sugestivos de menopausa. Entre 80-90% das pacientes com vaginite bacteriana apresentam $\text{pH} \geq 4,5$.^{9,10}

Aldunate et al (2015) discorrem sobre a diferença entre condições saudáveis onde a produção de ácido láctico acidifica o meio vaginal ($\text{pH} < 4,5$) e em situações de disbiose. Em vaginites bacterianas, há desbalanço da microbiota vaginal; com aumento de crescimento de bactérias e aumento de pH (valores $> 4,5$) geram-se fatores de virulência, comprometendo a integridade da barreira epitelial, degradando mucina e propiciando ambiente pró-inflamatório.¹¹

Após eletrocauterização de lesão cervical vários eventos histológicos são descritos e, particularmente no trabalho de Reid et al (1967) se descrevem as alterações no pH. O pH do colo uterino, pós-procedimento de cauterização, foi medido em 6 áreas avaliadas conforme resultados em tabela abaixo. O autor demonstrou a regeneração epitelial ao procedimento de cauterização, considerando a alteração de pH encontrada.¹²

Tabela 1: pH em diversas áreas de 9 cérvices no 10º dia após a eletrocauterização

<i>Área</i>	<i>pH médio (range)</i>	
Fórnix vaginal	6,1	(5,6-6,7)
Canal cervical	7,3	(7,0-7,6)
Superfície da área cauterizada	7,7	(7,3-8,2)
Abaixo da área cauterizada	7,4	(7,1-7,7)
Junção entre tecido cauterizado e não cauterizado		
3 mm do lado cauterizado	7,6	(7,3-7,9)
3 mm do lado não cauterizado	7,0	(6,5-7,3)

Extraída e adaptada de: Reid et al¹².

Martins (1990) ressalta que tanto o colo uterino no local da cauterização como o fundo do saco vaginal mostram um pH com tendência à alcalinidade. Conclui pela não obrigatoriedade de se realizar procedimentos de alcalinização, inclusive citando que, mesmo entre intervalos da alcalinização, a enzima exibia atividade normal.¹³

Oitenta pacientes foram analisadas após procedimento de cauterização, sendo cinquenta submetidas ao tratamento com colagenase e cloranfenicol e 30 pacientes a soro fisiológico apenas. O grupo tratado com colagenase apresentou cicatrização mais rápida, em torno de 25,2 dias em comparação ao grupo controle (35 dias).¹⁴ Em outro estudo com 50 pacientes apresentando ulceração (27 pacientes) ou erosão de colo uterino (23 pacientes) empregou-se a colagenase tópica associada à antibioticoterapia oral, com 94% dos resultados do desbridamento definidos como bons pelo autor.¹⁵

Referências:

- (1) Herman IM. Stimulation of human keratinocyte migration and proliferation in vitro: insights into the cellular responses to injury and wound healing. *Wounds*. 1996;8:33-42. Apud: Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. *J Burns Wounds*. 2005; 4:112-24.
- (2) Smith RG. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. *Ostomy Wound Manage*. 2008;54(8):16-34.
- (3) Miller JD, Carter E, Hatch DC, Zhubrak M, Giovinco NA, Armstrong DG. Use of collagenase ointment in

conjunction with negative pressure wound therapy in the care of diabetic wounds: a case series of six patients. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6:24999.

(4) Jung W, Winter H. Considerations for the use of clostridial collagenase in clinical practice. *Clin Drug Invest*. 1998; 15(3):245-52.

(5) Abramo AC, Viola JC. Ação da colagenase na recuperação das feridas de etiologia diversa. *Rev Bras Cir*. 1982;72(5):313-6.

(6) Riley KR, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing in vivo. *J Burns Wounds*. 2005; 4:112-24.

(7) Halim AS, Khoo TL, Mat Saad AZ. Wound bed preparation from a clinical perspective. *Indian J Plast Surg*. 2012;45(2):193–202.

(8) Marx C Jr. Colagenase no tratamento tópico de lesões diversas. *Folha Med*. 1982;84(6):463-8.

(9) Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(6):1270-7.

(10) Egan ME, Lipsky MS. Diagnosis of vaginitis. *Am Fam Physician*. 2000;62(5):1095-104.

(11) Aldunate M, Srbinovski D, Hearps AC, Latham CF, Ramsland PA, Gugasyan R, Cone RA, Tachedjian G. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. *Front Physiol*. 2015;6:164.

(12) Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. II. Histochemical, autoradiographic and pH study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1967;7(3):136-43.

(13) Martins AD. Colagenase óvulos na pós-cauterização do colo uterino. *J Bras Gin*. 1990;100(8);257-60.

(14) Martins A, Polisseni AA. Tratamento tópico após cauterização do colo uterino com um agente enzimático. *J Bras Ginecol*. 1981;91(2):141-4.

(15) Martín CV. Utilidad de la colagenasa en procesos inflamatorios de tipo ulcerativo o erosionado del cuello uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1983;34(1):44-50.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A colagenase é uma preparação proteolítica enzimática obtida a partir de processos fermentativos da bactéria *Clostridium histolyticum*, constituída por uma série de peptidases, das quais o componente principal é a colagenase (EC 3.4.24.3). A colagenase tem a propriedade de decompor o colágeno em seu estado nativo, nas regiões helicoidais, e degrada o substrato N-carbobenzoxi-glicil-L-propil-glicil-glicil-L-propil-L-alanina.

A matéria prima colagenase utilizada para a produção de **GinoKollagenase®** provém da cepa T248- do *Clostridium histolyticum*. Esta cepa foi isolada e identificada a partir de amostras da biodiversidade brasileira, pelo Laboratório Cristália, seguindo criteriosa metodologia de fenotipagem e genotipagem de acordo com normas estabelecidas pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), endossado pelo Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN).

A colagenase do *Clostridium histolyticum* T248 é produzida sem o uso de insumos de origem animal.

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático de amplo espectro derivado de *Streptomyces venezuelae*. É solúvel em água e propilenoglicol; muito solúvel em metanol, etanol, butanol e acetona; pouco solúvel em éter; insolúvel em benzeno. Quimicamente é conhecido por D-treo-Ndicloroacetil-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-

propanodiol. Seu peso molecular é 323,13 e sua fórmula molecular é $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$. É utilizado na formulação para conter as infecções bacterianas locais que, secundariamente, podem estar presentes, sendo eficaz tanto contra bactérias Gram-positivas como Gram-negativas, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes* (*Aerobacter aerogenes*), *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus species*. Em infecções dermatológicas graves, o cloranfenicol tópico deve ser associado ao uso sistêmico de agentes antibacterianos apropriados. Atividade antifúngica de cloranfenicol foi demonstrada *in vitro* por Joseph MRP e colegas que concluíram ser a atividade antifúngica de cloranfenicol comparável aos outros compostos antifúngicos avaliados como controle (caspofungina, cetoconazol e metronidazol)¹⁶.

Referência:

(16) Joseph MR, Al-Hakami AM, Assiry MM, Jamil AS, Assiry AM, Shaker MA, et al. In vitro anti-yeast activity of chloramphenicol: A preliminary report. *J Mycol Med.* 2015;25(1):17-22.

Propriedades farmacodinâmicas

A cicatrização da ferida é acelerada se não houver tecido necrótico no ferimento. Há diferentes métodos de limpeza das feridas.

A aplicação tópica de enzimas hidrolíticas é um método não traumático. A colagenase é indicada para o desbridamento de feridas, digerindo e removendo o tecido necrótico e, conseqüentemente, facilitando o processo de cicatrização. O tecido necrótico está fixado à superfície da ferida através de filamentos de colágeno e só pode ser removido após a digestão desses filamentos. Colagenases são as únicas enzimas proteolíticas capazes de digerir filamentos de colágeno natural. Essas enzimas atacam a região apolar das fibras de colágeno, que são formadas por sucessivos tripeptídeos com sequência específica de aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina ou outro aminoácido.

Através da clivagem da região apolar, a fibra colágena é quebrada em peptídeos com alto peso molecular, que podem ser completamente digeridos por peptidases específicas para colágeno e proteases não específicas.

Devido a sua especificidade pelo substrato, a colagenase não afeta proteínas fibrosas ou globulares.

A colagenase contribui para a formação de tecido de granulação e subsequente reepitelização. O colágeno de tecido sadio ou do tecido de granulação recentemente formado não é afetado pela colagenase.

O uso do agente enzimático associado ao antibiótico tem a intenção de realizar os tratamentos anti-infeccioso e desbridante simultaneamente. Vale ressaltar que o uso de pomada de colagenase com cloranfenicol não exclui o uso de antibióticos sistêmicos, quando a gravidade da infecção assim o exigir.

A limpeza completa da lesão ocorre num período de 1 a 14 dias, sendo que na maioria dos casos a ação da pomada torna-se evidente nos primeiros seis dias de tratamento.

O efeito ótimo da colagenase se dá após 8 a 12 horas da aplicação e tem a duração de até 24 horas.

Não se dispõe de informações sobre a absorção da colagenase através da pele com concentrações nos líquidos orgânicos associadas a efeitos terapêuticos e/ou tóxicos, grau de ligação às proteínas plasmáticas, grau de receptação por algum órgão em particular, ou pelo feto, e sobre a passagem através da barreira hemoliquórica.

Dados pré-clínicos de segurança Toxicologia

Do ponto de vista toxicológico, a colagenase é bem tolerada. Dificilmente há alguma toxicidade aguda; a pele e mucosa saudáveis não são significativamente afetadas. Nenhum sinal de potencial alergênico ou intolerabilidade sistêmica foi observado depois da aplicação tópica na pele intacta ou com ferimentos.

De acordo com resultados de estudos imunológicos, não há evidências de absorção sistêmica de colagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração. Portanto, não foram desenvolvidos extensos estudos

toxicológicos. Estudos de reprodução, mutagenicidade e carcinogênese não foram realizados.

Lee e Ambrus, publicaram a avaliação de formação de anticorpos anti-colagenase, através de estudo em animais, cabra, ovelha e macaco (*Macaca arctoides*), após injeções semanais (até cinco semanas), em dois locais, de preparado de colagenase. Foram colhidas amostras plasmáticas basais e semanais com os seguintes encontros em títulos de anticorpos: macaco (1:8), cabra (1:4) e ovelha (1:32), sendo considerada reagente padrão, a titulação obtida em ovelha. Prosseguiram o estudo com aplicações diárias (4 semanas) de colagenase, pomada, em macacos e amostras séricas foram coletadas antes do início de tratamento, duas horas após e 1 semana após o final de tratamento. Os autores relataram, em seus resultados, a ausência de colagenase 2 horas após a última administração e ausência de anticorpos anti-colagenase em 1 semana. Estes encontros levaram à observação dos autores do baixo risco de reações anafilactoides pelo uso da colagenase. Os autores também relatam a coleta de amostras de sangue de 10 pacientes tratados com colagenase antes do tratamento e após 6 a 30 dias do final de tratamento e, novamente, não demonstraram colagenase circulante ou anticorpos anticolagenase.¹⁷

Referência:

(17) Lee LK, Ambrus JL. Collagenase therapy for decubitus ulcers. *Geriatrics*. 1975;30(5):91-3, 97-8.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) é contraindicada:

- a pacientes com hipersensibilidade à colagenase, ao cloranfenicol ou a qualquer outro componente da formulação;
- a pacientes com doença hematológica presente ou anterior (ex.: pânTimerielopatia e icterícia hemolítica);

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) deve ser descontinuado.

A faixa de pH ótimo da colagenase situa-se entre 6 e 8, faixa condizente com o pH apresentado em situações não fisiológicas (vaginítes, cervicítes e pós-cauterização, por exemplo). Condições de pH mais baixo ou mais alto diminuem a atividade enzimática e devem ser tomadas precauções apropriadas. A atividade enzimática também é afetada adversamente por detergentes e íons de metais pesados, tais como mercúrio e prata, que são utilizados em alguns antissépticos. Assim, deve-se evitar o uso de compressas contendo íons metálicos ou soluções ácidas que baixam o pH. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada.

Com a finalidade de evitar a possibilidade de infecção ou reinfecção, recomenda-se observar higiene pessoal rigorosa durante o procedimento de desbridamento de feridas. Antes da aplicação, recomenda-se limpeza do local com soro fisiológico estéril, removendo-se todo o material necrótico e exsudatos, que impedem a cicatrização. A limpeza do local da aplicação potencializará a ação da enzima.

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) deve ser introduzida cuidadosamente na vagina com auxílio do aplicador, o mais profundamente possível. Durante o tratamento com **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) recomenda-se que a paciente seja instruída a não utilizar ducha vaginal e não manter relações sexuais.

Um leve eritema transitório tem sido notado no tecido circundante, no uso tópico da colagenase, particularmente quando a aplicação da pomada não é restrita à ferida.

Deverá ser evitado contato do medicamento com os olhos e com a mucosa da cavidade oral. **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada por outras vias que não a indicada. Uma vez que a enzima é uma proteína, pode ocorrer sensibilização após o uso prolongado.

O uso de antibióticos por tempo prolongado pode, facilitar a proliferação de micro-organismos não sensíveis, incluindo fungos.

Caso isto ocorra, deve-se descontinuar o tratamento e tomar as medidas adequadas.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após aplicação vaginal. Deve ser evitada a administração concomitante de cloranfenicol com agentes mielossuppressores.

Pacientes debilitadas devem ser monitoradas para infecções bacterianas sistêmicas devido à possibilidade teórica de enzimas desbridantes poderem aumentar o risco de bacteremia.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na gravidez: como não foram realizados estudos em mulheres grávidas e a absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída (o cloranfenicol atravessa a placenta), **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizado durante a gestação. O uso deste medicamento durante o trabalho de parto pode representar um risco adicional para a criança.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Uso na lactação: como a colagenase não atravessa a circulação sistêmica, a excreção no leite materno é improvável. Já o cloranfenicol aplicado topicamente (em preparações de uso otológico) é absorvido e passa para o leite materno. Não se recomenda o uso de **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) durante o aleitamento.

Uso pediátrico: não há justificativa, baseando-se na indicação do produto, para o uso desta apresentação em crianças.

Sexo masculino: não há justificativa, baseando-se na indicação terapêutica e via de administração do produto, para uso de **GinoKollagenase®** em homens.

Uso em idosos: não existem, até o momento, restrições ou recomendações especiais para o uso por pacientes idosos.

Uso em pacientes diabéticos: não há restrições para o uso em pacientes diabéticos.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: é improvável que **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) exerça algum efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de outros medicamentos e soluções tópicas pode diminuir a eficácia terapêutica da **GinoKollagenase®** (colagenase e cloranfenicol).

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) não deve ser utilizada na presença de antissépticos, metais pesados, detergentes, hexaclorofeno, sabões ou soluções ácidas (como a solução de Burow), pois a atividade da colagenase será inibida. Tirotricina, gramicidina e tetraciclina não devem ser utilizadas localmente com colagenase. Quando se suspeitar que tais agentes foram utilizados, o local deve ser cuidadosamente limpo por lavagens repetidas com soro fisiológico estéril antes da aplicação da pomada. A colagenase é compatível com peróxido de hidrogênio, líquido de Dakin e soro fisiológico estéril.

Foram relatadas interações entre o cloranfenicol e outras substâncias, sendo o potencial significado clínico não estabelecido em relação ao uso vaginal da pomada de **GinoKollagenase®** (colagenase e cloranfenicol). São elas: alfentanil, clorpropamida, fenitoína, tolbutamida, varfarina, fenobarbital (diminui o metabolismo dessas substâncias e aumenta sua concentração plasmática), rifampicina (aumenta o metabolismo do cloranfenicol), vitamina B12, preparações contendo ferro ou agentes mielossuppressores (aumenta o grau de supressão da medula óssea).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) deve ser armazenada dentro da sua embalagem original. Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C. Fechar a bisnaga após o uso.

Prazo de validade

Se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses a partir de sua data de fabricação impressa na embalagem. Após aberto, válido por 50 dias.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Por segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Características físicas e organolépticas

GinoKollagenase® (colagenase com cloranfenicol) apresenta-se como uma pomada macia, isenta de grumos e partículas estranhas, de cor branca a levemente castanho, com odor característico.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve-se fazer rigorosa higiene local antes da utilização do medicamento.

Recomenda-se introduzir a pomada cuidadosamente na vagina com auxílio do aplicador, o mais profundamente possível. Uso vaginal. Evitar contato com os olhos e com a mucosa da cavidade oral.

A finalidade do uso de **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) é de desbridamento enzimático à antibioticoterapia tópica.

Posologia

Não é necessário aplicar uma quantidade de produto maior do que a indicada, pois o processo de desbridamento não será mais eficaz.

Para obter sucesso no tratamento, deve ser observado o seguinte:

1. Cervicite e vaginite discretas:

Introduzir na vagina, todas as noites ao deitar, aproximadamente 5 g de pomada. O tratamento deverá continuar até acabar o conteúdo de uma ou duas bisnagas de 30 g (cerca de 6 a 12 aplicações), segundo critério médico.

2. Cervicite e vaginite graves:

O tratamento deve ser iniciado por ocasião da primeira consulta da paciente ao médico, pela aplicação intravaginal do conteúdo de toda a bisnaga, tamponando-se depois o canal vaginal. O tamponamento deve ser retirado no dia seguinte. Outras aplicações podem ser necessárias a critério médico.

Instruções para uso do aplicador:

1. Retire a tampa da bisnaga. Perfure o selo com a tampa.

2. Encaixe o aplicador fechado na bisnaga.

3. Mantendo o conjunto em posição vertical, aperte a base da bisnaga até que o êmbolo tenha saído completamente.

4. Destaque o aplicador e feche novamente a bisnaga.

5. Introduza o aplicador na vagina o mais profundamente possível e pressione o êmbolo para dentro até completo esvaziamento. Após a utilização, o aplicador pode ser descartado.

Se não houver melhora em até 14 dias, o tratamento com **GinoKollagenase®** (colagenase com cloranfenicol) deve

ser descontinuado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): ardência e dor.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): prurido e eritema.

Reações adversas com frequência desconhecida: irritação, eczema, hiperemia local e reações de hipersensibilidade.

Discrasias sanguíneas, incluindo hipoplasia da medula óssea, anemia aplástica, trombocitopenia e granulocitopenia, foram relatados após o uso prolongado de cloranfenicol tópico. Hepatite e angioedema foram descritos em casos isolados. Entretanto, merece destaque o artigo de revisão de literatura e registro dos eventos adversos pelo Comitê de Segurança de Medicamentos da Escócia em relação ao uso tópico, oftalmológico, de cloranfenicol, por Walker S e colegas. A conclusão dos autores, pela falta de evidência em toxicidade sistêmica seguida ao uso tópico, oftalmológico, de cloranfenicol, se baseou em total anual de 400.000 prescrições além de outros estudos epidemiológicos (Tailândia, Holanda) com os mesmos encontros¹⁸.

Referência:

(18) Walker S, Diaper CJ, Bowman R, Sweeney G, Seal DV, Kirkness CM. Lack of evidence for systemic toxicity following topical chloramphenicol use. Eye. 1998;12:875-9.

Foi relatado um caso de manifestação sistêmica de hipersensibilidade à collagenase em um paciente tratado por mais de um ano com uma combinação de collagenase e cortisona. A presença de cloranfenicol aumenta o risco de reação alérgica local, relatada em ensaios clínicos.

Nos casos de reações adversas graves, a descontinuação do tratamento deve ser considerada.

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

10. SUPERDOSE

Em estudos e uso clínico, não foram observadas reações sistêmicas ou locais atribuídas à superdose. Não há evidências de absorção sistêmica da collagenase após aplicação na pele intacta ou em áreas de ulceração.

A absorção sistêmica de cloranfenicol não pode ser excluída após a aplicação, porém é pouco provável que ocorra superdose com o uso tópico do medicamento.

A ação da enzima é interrompida, se isto for desejável, pela aplicação da solução de Burrow USP (pH 3,6 – 4,4) à lesão. Não foram relatadas manifestações tóxicas com a ingestão acidental. Em caso de ingestão acidental de **GinoKollagenase®** (collagenase e cloranfenicol), provocar vômito pode ser útil e, se necessário, lavagem gástrica.

A superdose de cloranfenicol (concentrações plasmáticas acima de 30 mcg/mL) aumenta o risco de depressão da medula óssea e de “síndrome cinzenta” (tonalidade azulada da pele, alterações da pressão sanguínea e da frequência cardíaca, problemas para se alimentar, respiração irregular, fezes esverdeadas, distensão gástrica com ou sem vômitos).

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

III - DIZERES LEGAIS

MS Nº 1.0298.0505

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP

CNPJ Nº 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

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



R_0505_01

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	Número do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/04/2021	----	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	-----	-----	-----	-----	9 – Reações Adversas (Vigimed)	VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G
12/11/2019	3123202/19-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Pomada Ginecológica 0,6 U/G + 0,01 G/G