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* demostram 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 cicatrização[3].

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 ferida[4]. Abramo e Viola[5], 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 sanguínea[6].
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 Junior[8], 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 diabete, 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 ferida[9]. 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 combinado[10]. 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 cuidado[10]. 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 isolada[12].

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 $C_{11}H_{12}C_{l2}N_2O_5$. 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, consequentemente, 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 significantemente 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 anticolagenase[14].

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.: panmielopatia 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

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 mielossupressores.

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.

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 tetraciclinas 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: 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 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 30ºC). 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, homogênica, 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 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 desprendido 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 encontros[15].

Referência:

(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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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.

DIZERES LEGAIS

Nº lote, data de fabricação e prazo de validade: vide bisnaga/caixa.

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.

RM_0505_00