

Metronidazol

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

250 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

metronidazol

Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 250 mg em embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

metronidazol.....250 mg

excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, estearato de magnésio, copolímero de álcool polivinílico e macrogol, macrogol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado em:

- tricomoníase;
- vaginites por *Gardnerella vaginalis*;
- giardíase;
- amebíase e
- tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteroides, *Fusobacterium sp*, *Clostridium sp*, *Eubacterium sp* e cocos anaeróbios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com metronidazol para tricomoníase se mostrou eficaz no estudo de Aubert M. J. e Sesta H.J., onde 263 mulheres que apresentavam tricomoníase, após o tratamento com 2 g dose única, 93.8% se apresentaram curadas¹.

Lossick JG em seu estudo confirmou também a eficácia de metronidazol no tratamento da tricomoníase vaginal, envolvendo 237 pacientes tratadas com dose única de metronidazol oral, apresentaram índice de cura de 97%².

O estudo randomizado aberto de Bouchet L. et al. também confirma a eficácia de metronidazol via oral por 7 dias, na tricomoníase, apresentou índice de cura de 100%³.

No estudo de Lossick JG em relação ao tratamento de vaginite/vaginose, descreve que podem ser tratadas com metronidazol 2 g via oral por 3-7 dias mostrando alta eficácia⁴.

Referências bibliográficas

1. Aubert M.J., et al. *Treatment of vaginal trichomoniasis. Single, 2-gram dose of metronidazole as compared with a seven-day course.* J Reprod Med. 1982 Dec;27(12):743-5.
2. Lossick JG. *Single-dose metronidazole treatment for vaginal trichomoniasis.* Obstet Gynecol. 1980 Oct;56(4):508-10.
3. duBouchet L, et al. *A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of Trichomonas vaginalis vaginitis.* Sex Transm Dis. 1998 Mar;25(3):176-9.
4. Lossick JG. *Treatment of sexually transmitted vaginosis/vaginitis.* Rev Infect Dis. 1990 Jul-Aug;12 Suppl 6:S665-81.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta espectro de atividade antimicrobiana que abrange exclusivamente micro-organismos anaeróbios.

- Espécies habitualmente sensíveis (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*, *Bacteroides sp*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.

- Espécies com sensibilidade variável: a porcentagem de resistência adquirida é variável. A sensibilidade é imprevisível na ausência de antibiograma. *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.

- Espécies habitualmente resistentes (pelo menos 50% das cepas da espécie são resistentes): *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

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

Farmacocinética

A absorção máxima ocorre entre 1 a 2 horas.

Absorção

Após administração oral, o metronidazol é rapidamente absorvido, no mínimo 80% em menos de 1 hora. O pico sérico obtido após administração oral é semelhante ao obtido após administração de doses equivalentes por via intravenosa. A biodisponibilidade oral é de 100% e não é modificada pela ingestão de alimentos.

Distribuição

Após a administração de uma dose única de 500 mg de metronidazol, o nível plasmático médio é de 10 µg/mL, uma hora após a administração. A meia-vida plasmática é de 8 -10 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa: menor que 20%. O volume de distribuição é alto, em média 40 litros (0,65 L/kg). A distribuição é rápida e as concentrações teciduais são semelhantes à concentração sérica, nos seguintes tecidos: pulmões, rins, fígado, pele, bile, LCR, saliva, líquido seminal e secreções vaginais. O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

Biotransformação

O metronidazol é metabolizado no fígado por oxidação em dois metabólitos. O principal metabólito é o alcoólico que possui atividade bactericida sobre micro-organismos anaeróbios, de aproximadamente 30% quando comparado ao metronidazol, e uma meia-vida de eliminação de 11 horas. O metabólito ácido tem uma atividade bactericida de 5%.

Excreção

As concentrações hepática e biliar são altas, enquanto as concentrações no cólon e fecal são baixas. A excreção do metronidazol e seus metabólitos é principalmente urinária e representa 35 a 65% da dose ingerida. Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida de eliminação é idêntica, não havendo necessidade de ajuste posológico. Em caso de hemodiálise, o metronidazol é rapidamente eliminado e a meia-vida de eliminação é reduzida a 2 horas e 30 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

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

Foram reportados casos de hepatotoxicidade/insuficiência hepática aguda, incluindo casos fatais, com início muito rápido após o começo do tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nesta população, o metronidazol deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco-benefício, e apenas se não houver tratamento alternativo disponível. Os testes da função hepática devem ser realizados imediatamente antes do início do tratamento, durante e após o término do tratamento até que a função hepática esteja dentro dos limites normais ou até que os valores basais sejam atingidos. Se os testes de função hepática se tornarem acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado.

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

Foram notificados casos de reações cutâneas bolhosas severas, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) ou pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) com metronidazol (vide **REAÇÕES ADVERSAS**). Se estiverem presentes sintomas ou sinais de SSJ, NET ou PEGA, o tratamento com metronidazol deve ser imediatamente interrompido.

Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com este medicamento. Os pacientes devem ser aconselhados a interromper o tratamento e entrar em contato imediatamente com seu médico se apresentarem sintomas psiquiátricos durante o tratamento.

Gravidez

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

Categoria de risco na gravidez: B

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

Lactação

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

Idosos

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

Populações especiais

Este medicamento deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

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

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de confusão, tontura, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais (vide **REAÇÕES ADVERSAS**) e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Carcinogenicidade

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos. Portanto, o uso deste medicamento em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Mutagenicidade

O metronidazol mostrou ser mutagênico em bactérias *in vitro*. Em estudos conduzidos em células de mamíferos *in vitro*, assim como em roedores ou humanos *in vivo*, houve evidência inadequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos enquanto outros não. Portanto, o uso deste medicamento em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Interferência com exames laboratoriais

O metronidazol pode interferir com determinados tipos de exames de sangue (aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], lactato desidrogenase [LDH], triglicérides, glicose), o que pode levar a um falso negativo ou a um resultado anormalmente baixo. Essas determinações analíticas baseiam-se na diminuição da absorvância ultravioleta, fato que ocorre quando a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) é oxidada em dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD). A interferência ocorre devido à semelhança nos picos de absorção de NADH (340 nm) e metronidazol (322 nm) em pH 7.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

Fluoruracila: diminuição do *clearance* do 5-fluoruracila, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

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

Medicamentos que prologam o intervalo QT: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo QT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

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

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

Este medicamento apresenta-se na forma de um comprimido revestido, circular, branco, não sulcado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**Modo de usar**

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente 1 copo de água).

Posologia

- Infecções parasitárias

Tricomoníase

- 2 g, em dose única **ou**

- 250 mg, 2 vezes ao dia, durante 10 dias.

O esquema a ser utilizado deve ser individualizado.

Esta posologia pode ser aumentada, a critério do médico, e o tratamento repetido, se necessário, depois de 4 a 6 semanas.

Como coadjuvante do tratamento por via oral, poderá ser utilizado o tratamento local.

Os parceiros sexuais também devem ser tratados com 2 g em dose única, a fim de prevenir recidivas e reinfecções recíprocas.

Vaginites e uretrites por *Gardnerella vaginalis*

- 2 g, em dose única, no primeiro e terceiro dia de tratamento **ou**

- 400 a 500 mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias.

O parceiro sexual deve ser tratado com 2 g, em dose única.

Giardiase

- 250 mg, 3 vezes ao dia, por 5 dias.

Amebíase

- Amebíase intestinal: 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 5 a 7 dias **ou**

- Amebíase hepática: 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias.

- Infecções por bactérias anaeróbias

Adultos e crianças maiores de 12 anos

Para crianças, metronidazol deve ser usado preferencialmente na forma de suspensão (benzoilmetronidazol).

Não há estudos dos efeitos deste medicamento administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($> 1/10$).

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$).

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$).

Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

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

Distúrbios do sistema imunológico: rara: choque anafilático; desconhecida: angioedema.

Distúrbios do sistema nervoso: muito rara: relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento, cefaleia, convulsões, tontura; desconhecida: neuropatia sensorial periférica, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos: muito rara: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações; desconhecida: humor depressivo.

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

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

Distúrbios cardíacos: desconhecida: foram relatados prolongamentos no intervalo QT, particularmente quando metronidazol foi administrado com outros medicamentos que possuem potencial de prolongar o intervalo de QT.

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

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

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

Distúrbios gerais: desconhecida: febre.

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

10. SUPERDOSE

Foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses acidentais.

Os sintomas ficaram limitados a vômito, ataxia e desorientação leve.

Não existe antídoto específico para superdose com metronidazol. Em caso de suspeita de superdose pesada, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2568.0182

Farmacêutico Responsável: Dr. Luiz Donaduzzi

CRF-PR 5842

Registrado e fabricado por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

CAC - Centro de Atendimento ao Consumidor

0800-709-9333

cac@pratidonaduzzi.com.br

www.pratidonaduzzi.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

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 |
| - | - | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 17/03/2022 | 1155603/22-2 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 210 ou 280 comprimidos. Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 16/12/2021 | 7288934/21-7 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VP VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 210 ou 280 comprimidos. Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 06/07/2021 | 2621355/21-8 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP | Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |

| | | | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|---|---|---|---|---|---|--|-----|--|
| 15/03/2021 | 1004395/21-1 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | - | - | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 19/03/2018 | 0208891/18-6 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | - | - | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 11/01/2017 | 0054993/17-2 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | - | - | 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES | VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 08/11/2016 | 2469209/16-3 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | - | - | 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 23/10/2015 | 0935293/15-7 | 10452 –GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | - | - | 4. CONTRAINDICAÇÕES | VPS | Embalagem com 20, 70, 140, 200, 210, 280, 600 ou 1000 comprimidos. |
| 08/04/2014 | 0262368/14-4 | 10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |