

# **FURP-METRONIDAZOL**

**Fundação para o Remédio Popular – FURP**

**Comprimido**

**250 mg**



## BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

### FURP-METRONIDAZOL 250 mg Comprimido

metronidazol

### APRESENTAÇÃO

Comprimido simples

✓ Caixa com 500 comprimidos - Embalagem com 10 comprimidos de 250 mg.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém 250 mg de metronidazol.

Excipientes: celulose microfina, estearato de magnésio, manitol, talco, amido e amidoglicolato de sódio.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

FURP-METRONIDAZOL 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 curadas <sup>1</sup>.

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% <sup>2</sup>.

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% <sup>3</sup>.

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 eficácia <sup>4</sup>.

#### Referências Bibliográficas

1. Aubert JM, 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

##### Propriedades farmacodinâmicas

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

### **Propriedades farmacocinéticas**

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 microrganismos 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**

FURP-METRONIDAZOL 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 de FURP-METRONIDAZOL 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, 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 FURP-METRONIDAZOL deve ser imediatamente interrompido.

### **Gravidez e lactação**

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que 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.**

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

### **Populações especiais**

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

FURP-METRONIDAZOL deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

FURP-METRONIDAZOL 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.

### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de confusão, 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 de FURP-METRONIDAZOL 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 de FURP-METRONIDAZOL em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

## **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.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir 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.**

Aspecto físico: comprimido redondo, levemente amarelado e liso.

Características organolépticas: comprimido com odor e sabor característicos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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

### **- Infecções parasitárias**

#### **Tricomoniase:**

- 2 g, em dose única **ou**
- 250 mg, 2 vezes ao dia, durante 10 dias **ou**
- 400 mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias (disponível no mercado).

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 dias de tratamento **ou**
- 400 mg (disponível no mercado) a 500 mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias.

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

**Giardíase:**

- 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**

400 mg (1 comprimido de metronidazol comprimido 400 mg (disponível no mercado) três vezes ao dia, durante 7 dias ou à critério médico).

Tomar após as refeições.

Para crianças, FURP-METRONIDAZOL deve ser usado preferencialmente na forma de suspensão - FURP-METRONIDAZOL Suspensão Oral (benzoilmetronidazol).

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

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Reação muito comum (>1/10).

Reação comum (>1/100 e ≤1/10).

Reação incomum (>1/1.000 e ≤1/100).

Reação rara (>1/10.000 e ≤1.000).

Reação muito rara (≤1/10.000).

**Distúrbios gastrintestinais:** 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:** angioedema, choque anafilático.

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

**Distúrbios psiquiátricos:** alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

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

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

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

**Distúrbios hepatobiliares:** 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:** rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

**Distúrbios gerais:** febre.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **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.**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS – 1.1039.0103

Farm. Responsável: Dr. Gidel Soares - CRF-SP nº 14.652

#### **FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP**

**Governo do Estado de São Paulo**

Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP

CNPJ 43.640.754/0001-19 - Indústria Brasileira

**SAC ☎ 0800 055 1530**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/12/2017.**



**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2014	0194515/14-7	10457-SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2014	0194515/14-7	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Versão Inicial</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido
28/08/2014	0714926/14-3	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/08/2014	0714926/14-3	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/08/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não houve alteração. A bula do profissional de saúde (<b>comprimido</b>) está apenas acompanhando a bula do profissional de saúde (<b>geleia</b>), a qual foi alterado o item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido
15/12/2015	1086619/15-1	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2015	1086619/15-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>• DIZERES LEGAIS Alteração de Farmacêutico Responsável</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido
02/09/2016	2245629/16-5	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2016	2245629/16-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9. REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido
21/11/2016	2509588/16-9	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2016	2509588/16-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/1	21/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido
17/02/2017	0268071/17-8	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/02/2017	0268071/17-8	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/02/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>• 9. REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>• 10. SUPERDOSE</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido

01/03/2018	0157788/18-3	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/03/2018	0157788/18-3	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/03/2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• 9. REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido
01/08/2018	N/A	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2018	N/A	10450-SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não houve alteração nesta bula. Esta bula acompanha a apresentação Gel Vaginal, que sofreu alteração</li> </ul>	VPS	250 mg Comprimido

# **FURP-METRONIDAZOL**

**Fundação para o Remédio Popular – FURP**

**Gel Vaginal**

**500 mg/5g**



## BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

### FURP-METRONIDAZOL 500 mg/5 g Gel Vaginal

metronidazol

#### APRESENTAÇÃO

Gel vaginal

✓ Caixa com 50 cartuchos – cada cartucho contém 1 bisnaga com 50 g e 10 aplicadores vaginais descartáveis.

#### USO GINECOLÓGICO

#### USO ADULTO

#### COMPOSIÇÃO

Cada 5 g (uma aplicação) de gel vaginal contém 500 mg de metronidazol.

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, carmelose sódica, propilenoglicol e água purificada.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

##### 1. INDICAÇÕES

FURP-METRONIDAZOL é indicado para o tratamento de tricomoníase.

##### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de metronidazol gel no tratamento da vaginose bacteriana pode ser comprovada no estudo duplo cego, placebo controlado cruzado de Hillier SL. Et al., que mostrou um alto índice de cura (87% - placebo e 91% - cruzado) no tratamento de 53 mulheres portadoras da vaginose <sup>1</sup>.

Outro estudo que mostra ser eficaz o tratamento de vaginose bacteriana inespecífica com metronidazol é o de Bistoletti et al. envolvendo 38 mulheres após 7 dias de uso de metronidazol gel <sup>2</sup>.

O tratamento de tricomoníase vaginal foi comprovado eficaz no estudo de Netto C.G. e Miyata C.C., onde 21 pacientes foram tratadas com metronidazol gel por 10 dias e apresentaram índice de cura de 66.6% após 30 dias do tratamento <sup>3</sup>.

##### Referências Bibliográficas

1. Hillier SL, et al. Efficacy of intravaginal 0.75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 1993 Jun;81(6):963-7.
2. Bistoletti P, et al. Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest.* 1986;21(3):144-9.
3. Netto CG, et al. Treatment of vaginal trichomoniasis with metronidazole, Flagyl, in gel form. Preliminary results. *Hospital (Rio J).* 1966 Aug;70(2):447-9.

##### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

###### Propriedades farmacodinâmicas

O metronidazol é um anti-infeccioso de uso local do grupo dos nitro-5-imidazóis. O espectro antimicrobiano do metronidazol é o seguinte:

- Espécies habitualmente sensíveis ( $MIC \leq 4 \mu\text{g/mL}$ ) (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*, *Giárdia intestinalis*.

### **Propriedades farmacocinéticas**

A absorção máxima ocorre entre 8 a 12 horas.

Após administração por via vaginal, a passagem sistêmica é pequena. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas e a ligação às proteínas plasmáticas é baixa, inferior a 20%. A distribuição é rápida e importante nos pulmões, rins, fígado, bile, líquido, pele, saliva e secreções vaginais.

O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado através do leite materno. Seu metabolismo é principalmente hepático: são formados 2 metabólitos óxidos ativos não conjugados (atividade de 5 a 30%).

A excreção é principalmente urinária: o metronidazol e seus metabólitos óxidos, excretados através da urina, representam aproximadamente 35 a 65% da dose absorvida.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

**Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O uso de FURP-METRONIDAZOL para tratamento com 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, vertigem e crises convulsivas.

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

Durante a menstruação, o tratamento com FURP-METRONIDAZOL não é afetado. Se houver previsão de início do próximo ciclo menstrual antes do término do tratamento prescrito, recomenda-se, quando possível, postergar o início do tratamento para o dia seguinte ao término do ciclo menstrual. Caso o tratamento não esteja no início, complete-o até o seu término.

As pacientes devem ser aconselhadas 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 da 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 utilizar 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 FURP-METRONIDAZOL deve ser imediatamente interrompido.

### **Gravidez e lactação**

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que 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.**

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

### **Populações especiais**

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

FURP-METRONIDAZOL deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

FURP-METRONIDAZOL 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.

### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

As pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, vertigem, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais (vide Reações adversas) e aconselhadas 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 de FURP-METRONIDAZOL 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 de FURP-METRONIDAZOL em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

## **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.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e ao abrigo do calor excessivo.

Prazo de validade: 24 meses a partir 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.**

Aspecto físico: gel translúcido com característica arenosa.

Características organolépticas: gel sem odor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

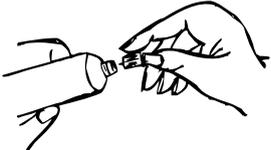
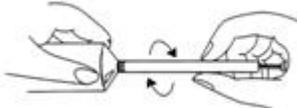
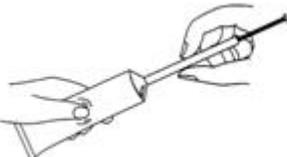
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

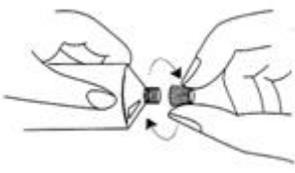
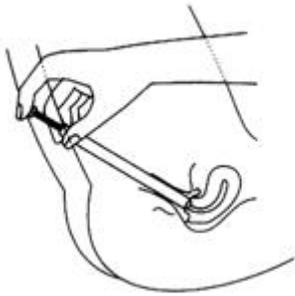
## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para a segurança da paciente, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer uso de objetos cortantes, portanto, perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.

A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O conteúdo de FURP-METRONIDAZOL é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

1. Lavar as mãos antes e após o uso de FURP-METRONIDAZOL e evitar o contato direto das mãos com o local da aplicação.

2. Retire a tampa da bisnaga, use-a para romper o lacre (Fig. 1) e encaixe o aplicador ao bico da bisnaga (Fig. 2) (calibrado para 5 gramas).	<p>Figura 1</p> 
	<p>Figura 2</p> 
3. Pressionar a base da bisnaga até encher completamente o aplicador; excedendo apenas um pouco na ponta, para facilitar a aplicação.	

4. Retirar a bisnaga e fechá-la novamente.	
5. Introduzir o aplicador profundamente na cavidade vaginal e empurrar o êmbolo até esvaziar completamente o aplicador. Para facilitar a aplicação, recomenda-se que a paciente esteja deitada, com as pernas elevadas.	

6. Após o uso, descartar o aplicador.

7. Na noite seguinte, repita o procedimento com outro aplicador, sem necessidade de romper o lacre.

8. A fim de se afastar a possibilidade de ter novas infecções, deve-se fazer rigorosa higiene pessoal. Após urinar, enxugar a vulva, sem esfregar, com o papel higiênico, a fim de evitar contaminação de germes do reto (ânus) para a vagina, não permitindo que fezes, durante a limpeza anal, entrem em contato com a vagina. Enquanto persistir a infecção, existe a possibilidade da passagem desta para outras pessoas. Toalhas e lençóis, assim como roupa íntima, devem ser trocados diariamente e lavados com detergente.

Fazer 1 aplicação de preferência à noite, ao deitar-se, durante 10 a 20 dias. Cada aplicação (5 g de gel) contém 500 mg de metronidazol.

Não há estudos dos efeitos de FURP-METRONIDAZOL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, o uso deve ser somente ginecológico.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (>1/10).

Reação comum (>1/100 e ≤1/10).

Reação incomum (>1/1.000 e ≤1/100).

Reação rara (>1/10.000 e ≤1.000).

Reação muito rara (≤1/10.000).

**Distúrbios gastrintestinais:** 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:** angioedema, choque anafilático.

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

**Distúrbios psiquiátricos:** alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

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

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

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

**Distúrbios hepatobiliares:** 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 subcutâneo:** rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

**Distúrbios gerais:** febre.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de FURP-METRONIDAZOL ser vaginal e, não se dispor de informações sobre casos de superdose por esta via, cabe informar que 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.**

#### **DIZERES LEGAIS**

M.S. 1.1039.0103

Farm. Responsável: Dr. Gidel Soares - CRF-SP nº 14.652

#### **FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP**

**Governo do Estado de São Paulo**

Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP

CNPJ 43.640.754/0001-19 - Indústria Brasileira

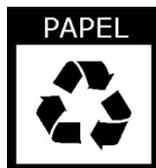
**SAC**  **0800 055 1530**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/03/2018.**



**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/03/2014	0194515/14-7	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2014	0194515/14-7	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	18/03/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Versão Inicial</li> </ul>	VPS	100 MG/G GEL VAG
28/08/2014	0714926/14-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2014	0714926/14-3	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.</li> </ul>	VPS	100 MG/G GEL VAG
15/12/2015	1086619/15-1	10450 -SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2015	1086619/15-1	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>• 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</li> <li>• DIZERES LEGAIS - Alteração de Farmacêutico Responsável</li> </ul>	VPS	100 MG/G GEL VAG
02/09/2016	2245629/16-5	10450 -SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2016	2245629/16-5	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	02/09/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.</li> <li>• 9. REAÇÕES ADVERSAS</li> </ul>	VPS	100 MG/G GEL VAG
21/11/2016	2509588/16-9	10450 -SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2016	2509588/16-9	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	21/11/2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> </ul>	VPS	100 MG/G GEL VAG
17/02/2017	0268071/17-8	10450 -SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/02/2017	0268071/17-8	SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	17/02/2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</li> <li>• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</li> <li>• 9. REAÇÕES ADVERSAS</li> <li>• 10. SUPERDOSE</li> </ul>	VPS	100 MG/G GEL VAG
01/03/2018	0157788/18-3	10450 -SIMILAR - Notificação de	01/03/2018	0157788/18-3	SIMILAR - Notificação de	01/03/2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</li> <li>• 7. CUIDADOS DE</li> </ul>	VPS	100 MG/G GEL VAG

		Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • 9. REAÇÕES ADVERSAS		
01/08/2018	N/A	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2018	N/A	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/08/2018	• Adequação ao Guia Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos.	VPS	100 MG/G GEL VAG