

MODELO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FLAGYL®
metronidazol

Forma farmacêutica e apresentação

Solução injetável.

Cartucho com 1 bolsa plástica de 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.

Viaflex

SISTEMA FECHADO

Via intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição

Cada bolsa plástica de 100 mL de solução a 0,5% contém:

metronidazol..... 500 mg

excipientes q.s.p..... 100 mL

(fosfato de sódio dibásico dodecaidratado, ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, água para injeção).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta o seguinte espectro de atividade antimicrobiana:

- 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

Distribuição

Após uma única infusão intravenosa de 500 mg de metronidazol em 20 minutos, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 8 horas, o pico sérico médio é de 18 µg/mL. Após infusões repetidas a cada 12 horas, o pico sérico médio é de 13 µg/mL. A meia-vida plasmática é de 8 a 10 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa: menor que 10%.

A distribuição é rápida e a concentração tecidual é alta nos seguintes tecidos: pulmões, rins, fígado, vesícula biliar, pele, LCR, saliva, líquido seminal, secreções vaginais. O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado no leite.

Biotransformação

O metronidazol é metabolizado em 2 metabólitos conjugados, que apresentam uma atividade antimicrobiana de 10 a 30%.

Excreção

As concentrações hepática e biliar são altas, enquanto a concentração no cólon é baixa. A excreção é principalmente urinária (40 a 70% de metronidazol não metabolizado, considerando para 20% do total), causando uma coloração marrom ou avermelhada na urina. A eliminação fecal é baixa.

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.

- Dados de segurança pré-clínicos

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 Flagyl em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (Vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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 FLAGYL em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (ver item ADVERTÊNCIAS).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia de metronidazol foi demonstrada nos seguintes estudos: "Metronidazole – A therapeutic Review and Update." (FREEMAN, C. D 1997); "Prevention of postcesaren infectious morbidity with a single dose of intravenous metronidazole. (RUIZ-MORENO, J.A. 1991); "Efficacy of intravaginal 0,75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis." (HILLER, S.H. 1993); "Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis". Gynecol." (BISTOLETTI, P. 1986); "Estudio multicêntrico nacional metronidazol-nistatin em infecciones vaginales mixtas (tricomona + Cândida)." (Somera, J. 1987).

INDICAÇÕES

FLAGYL está indicado na profilaxia e tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteroides, *Fusobacterium sp*; *Clostridium sp*; *Eubacterium sp*; e cocos anaeróbios. Está indicado, também, na prevenção e tratamento das infecções pós-cirúrgicas, nas quais os anaeróbios tenham sido identificados ou suspeitados.

FLAGYL injetável deve ser administrado em pacientes para os quais a via oral está contraindicada ou não é possível.

CONTRAINDICAÇÕES

FLAGYL é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade anterior ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

FLAGYL pode ser administrado isolado ou concomitantemente (mas separadamente) com outros agentes antibacterianos, por via intravenosa. A perfusão deve ser feita à razão de 5 mL por minuto.

NOTA: uma vez "aberta", a bolsa plástica de FLAGYL deve ser utilizada imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento em geladeiras para ser novamente reutilizado em pacientes.

POSOLOGIA

- Tratamento

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 bolsa plástica de 100 mL (500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa a cada 8 horas **ou** 3 bolsas plásticas de 100 mL (500 mg de metronidazol) em dose única. A medicação oral com FLAGYL Comprimidos, 400 mg três vezes ao dia, deve ser instituída assim que for possível.

Crianças menores de 12 anos: mesmo procedimento utilizado para o adulto, mas a dose intravenosa deve ser estabelecida à base de 1,5 mL (7,5 mg de metronidazol) a cada 8 horas ou 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso corporal (em dose única).

- Prevenção

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 3 bolsas plásticas de 100 mL (500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa uma hora antes da cirurgia. Esta dosagem fornece níveis bactericidas por 24 horas. Quando ocorrer contaminação durante o ato cirúrgico ou deiscência da anastomose, deve-se repetir esta dose 24 horas após.

Crianças menores de 12 anos: mesmo esquema utilizado no adulto, sendo que a dose é de 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso.

ADVERTÊNCIAS

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 alertados sobre a possibilidade de confusão, vertigem, alucinações, convulsões ou alterações visuais transitórias e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

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).

Risco de uso por via de administração não recomendada.

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

Gravidez

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.

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

Categoria de risco na gravidez: categoria B.

Lactação

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

PRECAUÇÕES

O uso de FLAGYL em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (vide dados de segurança pré-clínicos).

Pacientes idosos

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

Restrições a grupos de risco

FLAGYL deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

FLAGYL 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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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.

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.

5-fluorouracil: diminuição do *clearance* do 5-fluorouracil, 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.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Distúrbios gastrintestinais:

- dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia;
- mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia;
- casos reversíveis de pancreatite.

Distúrbios no sistema imunológico:

- angioedema, choque anafilático;

Distúrbios no 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 e miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual, alteração da visualização das cores.
- neuropatia / neurite óptica.

Distúrbios do 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 outras drogas antibióticas.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo

- rash, prurido, rubor urticária.
- erupções pustulosas.

Distúrbios gerais

- febre.

SUPERDOSE

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de FLAGYL ser intravenosa e, não se dispor de informações sobre casos de superdosagem 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 maciça, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

ARMAZENAGEM

FLAGYL solução injetável deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

M.S. 1.1300.0078

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5854

Fabricado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engenheiro Eusébio Stevaux, 2.555
CEP: 04696-000 - São Paulo - SP
CNPJ 49.351.786/0002-61

Embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413
CEP 08613-010 - Suzano - SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira
® Marca Registrada

IB 061211

Atendimento ao Consumidor

 **0800-703-0014**
www.sanofi-aventis.com.br

Número do lote - data de fabricação - vencimento: vide embalagem.