

	JP Indústria Farmacêutica S.A.
METRONIDAZOL 0,5% Medicamento Genérico Lei nº 9.787/99	
FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES: Solução injetável estéril e aprotogênica.	
Apresentação: Solução de Metronidazol a 0,5%, em Bolsas de PVC ou em Frascos de Polietileno, ambos de 100 mL em sistema fechado.	
Via de administração: Intravenosa e individualizada.	
USO ADULTO E/OU PEDIÁTRICO	
COMPOSIÇÃO: Cada 100 mL contém: Metronidazol.....500 mg Excipientes q.s.p 100 mL: cloreto de sódio; fosfato de sódio dibásico 12 H ₂ O; ácido cítrico H ₂ O, água para injetáveis. OSMOLARIDADE.....297 mOsm/L CONTEÚDO ELETROLÍTICO: Sódio.....135,0mEq/L Cloreto.....126,6 mEq/L Fosfato.....12,6 mEq/L	
INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DA SAÚDE	

1. INDICAÇÕES

O metronidazol está indicado na profilaxia e tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias como ***Bacteróides fragilis*** e outros bacteróides, ***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 suspeitos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do metronidazol injetável é confirmada no estudo de Corder, onde foi usado o produto em pacientes com quadros clínicos de apendicite gangrenosa, perfurada ou com peritonite. Foram envolvidas nesse estudo comparativo com cefoxetina, 97 pacientes divididos em 2 grupos de (48 pacientes no grupo tratados com metronidazol e 49 pacientes no grupo tratado com cefoxetina). Nesse estudo randomizado, o resultado final apresentado foi além de que o metronidazol, na apendicite grave se apresentou mais eficaz do que a cefoxetina, sendo também sua meia vida maior que em comparação a cefoxetina (CORDER, 1983).

Outro estudo realizado por Lansade confirmou a eficácia do metronidazol injetável em profilaxia de pacientes com apendicite aguda.

Nesse estudo randomizado, realizado em um ano, foram analisadas 200 crianças com apendicite, onde um grupo com 100 crianças recebeu metronidazol pré operatório de apendicite aguda e outro grupo de 100 crianças não recebeu antibioticoterapia proflática. O resultado foi de que a eficácia de metronidazol foi confirmada com índice de complicações de 1% e no grupo que não recebeu antibioticoterapia proflática foi de 9% (LANSADE, 1989).

SAARIO confirmou também a eficácia de metronidazol injetável em um estudo prospectivo controlado, envolvendo 203 pacientes com apendicite aguda em curso, onde um grupo recebeu, após a confirmação de apendicite gangrenosa ou inflamada, antibiótico e outro controle não recebeu antibiótico. No grupo controle, a incidência de complicações foi de 17,5% e no grupo que recebeu metronidazol essa incidência ficou em apenas 3,4%, confirmando a eficácia de metronidazol injetável (SAARIO, 1981).

Freeman diz que o metronidazol tem um espectro de atividade que engloba bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e protozoários. As bactérias anaeróbicas que são tipicamente sensíveis são principalmente anaeróbios Gram-negativos pertencentes aos Bacteroides e Fusobacterium spp. e Anaeróbios Gram-positivos, como peptostreptococos e Clostridia spp.são sensíveis ao metronidazol. Os Gram-negativos. Gardnerella vaginalis é um bacilo bacteriano pleomórfico de gram-variável que também é suscetível ao metronidazol. Helicobacter pylori tem sido fortemente associado com gastrite e úlceras duodenais. Regimes clássicos para a erradicação deste patógeno incluem metronidazol. A atividade do metronidazol contra a flora intestinal anaeróbica tem sido utilizada para profilaxia e tratamento de pacientes com doença de Crohn que possam desenvolver uma complicação infecciosa. O metronidazol desempenhou um papel importante nas infecções anaeróbicas. As vantagens em usar metronidazol são a porcentagem de anaeróbios Gram negativos sensíveis, sua disponibilidade como formas de dosagem oral e intravenosa, sua rápida morte bacteriana, boa penetração tecidual. O metronidazol tem eficácia notável no tratamento de abscessos cerebrais anaeróbicos.

Ruiz Moreno A eficácia do metronidazol intravenoso para a prevenção da morbidade infecciosa da seção pós-cesárea foi estudada em 100 mulheres saudáveis, administradas aleatoriamente pelo medicamento ou pelo placebo. O grupo metronidazol recebeu 1,0 g por via intravenosa, imediatamente após o aperto do cordão. Entre os 50 pacientes que receberam metronidazol, a endometrite desenvolveu-se em 7, assim como em 15 do grupo placebo. A infecção da ferida foi encontrada em 1 e 4 respectivamente. Se ambas as complicações infecciosas forem comparadas entre si, a diferença (16% contra 38%). O metronidazol foi bem tolerado pela mãe e com este tipo de regime de administração, o feto não está exposto ao medicamento. Conclui-se que o metronidazol, é efetivo na redução da frequência de endometrite na seção pós-regional e infecção da ferida com os conseqüentes impactos clínicos e econômicos. Biostoletti conclui que a aplicação vaginal de 500 mg de metronidazol por 7 dias é igualmente eficaz como a administração oral no tratamento da vaginose bacteriana. Somera conclui-se que o metronidazol 500 mg em óvulo durante 10 dias é eficaz para o tratamento de tricomoníase ou candidíase vaginal.

Referências Bibliográficas:

- Corder AP, et al. Metronidazole v. cefoxitin in severe appendicitis a trial to compare a single intraoperative dose of two antibiotics given intravenously. Postgrad Med J. 1983 Nov; 59 (697): 720-3.
- Lansade A, et al. Antibiotic prevention with a single dose of metronidazole in appendectomy in children. Ann Chir. 1989; 43(3):207-9.
- Saario I, et al. Metronidazole prophylaxis against wound infection in patients undergoing appendicectomy. ann chir gynaecol. 1981; 70(2): 71-4.
- Freeman, C. D. Metronidazole- A therapeutic review and update.1997; 54(5): 679-708.
- RUIZ-MORENO, J.A. Prevention of postcesaren infectious morbidity with a single dose of intracenus metronidazole. 1991; 34(3): 217-20.
- HILLER, S.A. Efficacy of intravaginal 0,75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. 1993
- BISTOLETTI, P. Comparison of oral and vaginal metronidazole

therapy for nonspecific bacterial vaginosis gynecol. 1986; 21(3): 144-9.

8. "Estudio multicêntrico nacional metronidazol-nistatin em infecciones vaginales mixtas (Tricomona + Cândida) (Somera, J. 1987).

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS
O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta os seguintes espectros de atividade antimicrobiana:

- Espécies habitualmente sensíveis (mais do que 90% das cepas da espécie são sensíveis): ***Peptostreptococcus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Clostridium sp. Bacteróides 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 das espécies são resistentes): ***Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.***
- Atividade antiparasitária: ***Entamoeba histolytica, Tricomonas vaginalis, Giárdia intestinalis.***

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre no final da infusão

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, considerado 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.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção implicará apenas na cessação de seu efeito terapêutico.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

O metronidazol é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outros derivados nitro imidazólicos, em pacientes que estejam tomando corticosteroides e soluções que contenham sódio em pacientes com pré-disposição à edemas.

Gravidez: Categoria de risco B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Não use se houver turvação, depósito ou violação do recipiente. Uma vez aberta, a bolsa de Metronidazol injetável deve ser utilizada imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento em geladeiras para ser novamente reutilizado em pacientes. Não reutilizar a embalagem. O uso do metronidazol para tratamento de duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado pelo seu médico (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 e crises convulsivas. Os pacientes devem ser alertados que o Metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos do Metronidazol). Os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de confusão, tontura, 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 a 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 de tratamento, em pacientes com Síndrome de Cockayne usando medicamentos contendo metronidazol para uso sistêmico. Portanto, nessa população, o metronidazol, deve ser utilizado após uma cuidadosa avaliação de risco – benefício, e apenas se não 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 até que os valores basais sejam atingidos. Se o teste de função hepática se tornar acentuadamente elevados durante o tratamento, o medicamento deve ser descontinuado. Os pacientes em 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 para de utilizar metronidazol.

Gravidez e amamentação

O uso de metronidazol durante a gravidez deve ser cuidadosamente avaliado visto que atravessa a barreira placentária e seu efeito sobre a organogênese fetal humana ainda é desconhecido.

Gravidez: Categoria de risco B Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

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

Populações especiais
Uso Em Idosos: Não há advertências e recomendações especiais

sobre o uso adequado desse medicamento em pacientes idosos. O metronidazol deve ser administrado com cautela e, pacientes com encefalopatia hepática. O 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 e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (ver item 9. REAÇÕES ADVESAS).

Carcinogenicidade
O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, os estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos em humanos não demonstram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos.

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*, não houve evidência adequada de efeito mutagênico do metronidazol, com alguns estudos reportando efeitos mutagênicos enquanto outros não. Portanto, o uso de metronidazol em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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 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.

- **Interação com alimentos:** a absorção do Metronidazol não é afetada pela ingestão de alimentos. Evitar administração simultânea

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE DO MEDICAMENTO?**

O metronidazol deve ser mantido em temperatura ambiente (15 - 30°C). Proteger da luz e umidade. Manter o produto em sua embalagem original. Manipule com cuidado. Produto frágil.

Prazo de validade: O produto deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 - 30°C). O prazo de validade é de 24 meses após a data de fabricação.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original. Após aberto, use-o imediatamente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Aspectos físicos e características organolépticas do produto: Solução límpida, incolor, inodora, livre de partículas estranhas e turbidez.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DE ALCENCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Metronidazol pode ser administrado isolado ou concomitantemente (mas separadamente) com outros agentes antibacterianos. A perfusão deve ser feita à razão de 5,0 mL por minutos.

Posologia para Tratamento: Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 bolsa plástica de 100,0 mL (500,0 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa a cada 8 horas ou 3 bolsas de 100,0 mL em dose única.

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

Posologia para Prevenção: Adultos e crianças maiores de 12 anos: 3 bolsas de 100,0 mL (500,0 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: menos esquema utilizado no adulto, sendo que a dose é de 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por quilograma de peso.

Por ser de caráter estéril, não se procede em hipótese alguma à guarda e conservação de volumes restantes das soluções utilizadas, devendo as mesmas ser descartadas.

Antes de serem administradas as soluções parenterais devem ser inspecionadas visualmente para se observar a presença de partículas, turvação na solução, fissuras e quaisquer violações na embalagem primária.

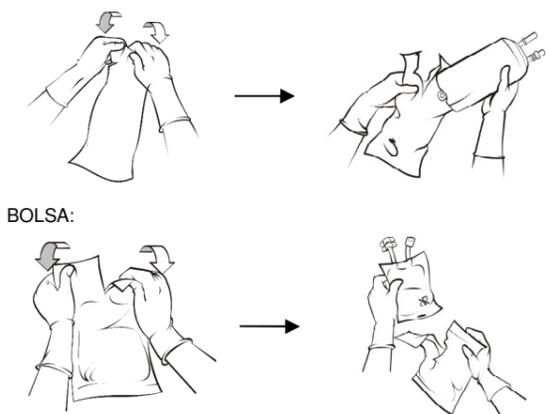
tenção: não usar embalagens primárias em conexões em série. Tal procedimento pode causar embolia gasosa devido ao ar residual aspirado da primeira embalagem antes que a administração de fluido da segunda embalagem seja completada.

**NÃO PERFURAR A EMBALAGEM, POIS HÁ COMPROMETIMENTO DA ESTERILIDADE DO PRODUTO E RISCO DE CONTAMINAÇÃO.**

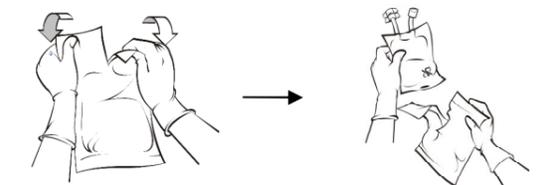
Para abrir:

Segurar o invólucro protetor com ambas as mãos, rasgar a embalagem e retirar a bolsa ou frasco.

FRASCO:



BOLSA:



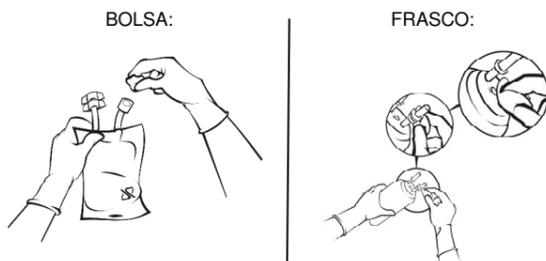
Verificar se existe vazamentos mínimos, comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.

No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP) devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto à:

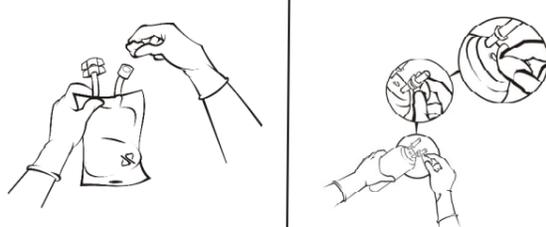
- desinfecção do ambiente e de superfícies; higienização das mãos; uso de EPI's e

- desinfecção de frascos, bolsas, pontos de conexões das linhas de infusão. Evitar o uso quando constatado odor desagradável ou corpos estranhos no produto. A Solução é acondicionada em bolsas ou frascos em **SISTEMA FECHADO** para administração via intravenosa.

1 – Fazer a assepsia das conexões das linhas de infusão da embalagem primária (bolsa ou frasco) utilizando álcool 70%;



BOLSA:



FRASCO:



BOLSA:

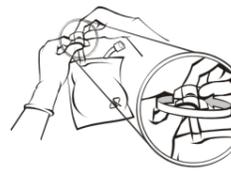


FRASCO:

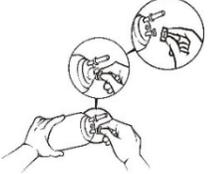


2 – Girar o twist-off até rompê-lo completamente;

BOLSA:



FRASCO:



3 – Suspender pela alça de sustentação;

4 – Conectar o equipo de irrigação da solução. Consultar as instruções de uso do equipo;

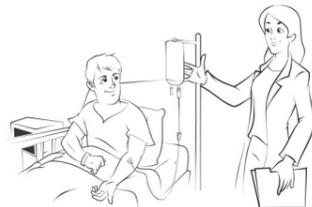
BOLSA:



FRASCO:



5 – Administrar a solução, por gotejamento, conforme prescrição médica.

**9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

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)

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



Reações de hipersensibilidade: rash, prurido, rubor, urticária; febre, angioedema, excepcionalmente choque anafilático; muito raramente erupções pustulosas, erupção fixa medicamentosa. Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica

Sistema nervoso central e periférico: neuropatia sensorial periférica; cefaleia, convulsões, tontura; muito raramente 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 da droga.

Alterações psiquiátricas: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

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

Hematologia: foram relatados raros casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Alterações 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 antibióticos.

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

Distúrbios gerais: febre

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

10. SUPERDOSE

Na eventualidade, adotar medidas habituais de apoio e controle das funções vitais. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Apesar de a correta via de administração desta apresentação 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 12,0 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.

Número do Lote, Data de Fabricação e Validade: VIDE EMBALAGEM PRIMÁRIA.

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

DIZERES LEGAIS

Registro ANVISA:

Bolsa 100 mL – MS nº 1.0491.0064.002-6

Frasco 100 mL – MS nº 1.0491.0064.003-4

Farmacêutico Responsável:

João Júnio P. Melo CRF SP nº 63.775

Fabricado por:

JP Indústria Farmacêutica S.A.

Av. Presidente Castelo Branco, 999, Lagoinha – Ribeirão Preto – SP

Fone: (16) 3512 3500 – Fax (16) 3512-3555

CNPJ: 55.972.087/0001-50

Indústria Brasileira



Esta bula foi atualizada em 15/12/2020.