



NIDAZOFARMA

metronidazol

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense LTDA

Solução Injetável

5 mg/mL



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NIDAZOFARMA

metronidazol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

-Nidazofarma 5,0mg/mL: caixa com 60 frascos-ampola de plástico transparente 100mL – sistema fechado à 0,5% (500mg) de metronidazol.

-Nidazofarma 5,0mg/mL: caixa com 70 frascos-ampola de plástico transparente 100mL – sistema fechado à 0,5% (500mg) de metronidazol.

USO INTRAVENOSO.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de plástico transparente 100mL – sistema fechado à 0,5%, contém 500mg de metronidazol

Excipientes: cloreto de sódio, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, ácido cítrico e água para injetáveis.

Cada 1 mL de solução, contém 5,0 mg de metronidazol.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

NIDAZOFARMA 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.

NIDAZOFARMA injetável deve ser administrado em pacientes para os quais a via oral está contraindicada ou impossibilitada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de NIDAZOFARMA 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 cefoxitina, 97 pacientes divididos em 2 grupos (48 pacientes no grupo tratado com metronidazol e 49 pacientes no grupo tratado com cefoxitina). Nesse estudo randomizado, o resultado final apresentado foi além de que o metronidazol, na apendicite grave se apresentou mais eficaz do que a cefoxitina, sendo também sua meia-vida maior em comparação a cefoxitina¹.

Outro estudo realizado por Lansade confirmou a eficácia de 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 profilática. O resultado foi de que a eficácia de metronidazol foi confirmada com índice de complicações de 1% e no grupo que não recebeu antibioticoterapia profilática foi de 9%².

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, antibioticoterapia 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 injetável³.

Referências Bibliográficas

1. 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.
2. Lansade A, et al. Antibiotic prevention with a single dose of metronidazole in appendectomy in children. Ann Chir. 1989;43(3):207-9.
3. Saario I, et al. Metronidazole prophylaxis against wound infection in patients undergoing appendectomy. Ann Chir Gynaecol. 1981;70(2):71-4.

3. 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* e *Veillonella*.

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

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

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

Propriedades farmacocinéticas

A absorção máxima ocorre ao 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, 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NIDAZOFARMA 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 NIDAZOFARMA 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 um 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 tomarem 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, com 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 NIDAZOFARMA 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.

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

NIDAZOFARMA 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.

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 NIDAZOFARMA 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.

Fluoracila: 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

NIDAZOFARMA deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade NIDAZOFARMA Solução Injetável: 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.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente. Não é recomendado o reaproveitamento do seu conteúdo ou seu armazenamento em geladeiras para ser novamente reutilizado em pacientes.

Características físicas e organolépticas

NIDAZOFARMA é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada, acondicionada em recipiente plástico, protegida com invólucro opaco.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NIDAZOFARMA 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.

- Tratamento

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 frasco-ampola de plástico transparente de 100mL (500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa a cada 8 horas ou 3 frascos-ampola de plástico transparente de 100mL (1500 mg de metronidazol) em dose única. A medicação oral com metronidazol 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 frascos-ampola de plástico transparente de 100 mL (1500 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.

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

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 e descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios do sistema imunológico: angioedema e choque anafilático.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaleia, convulsões, vertigem, síndrome cerebelar subaguda (por exemplo: ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor) e relatos de encefalopatia (por exemplo confusão), 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) e 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 e 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 enxatêmica generalizada aguda, erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson e 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, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de NIDAZOFARMA ser intravenosa 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 maciça, 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

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

M.S.: 110850014
Farm. Resp.: Dr. A. F. Sandes
CRF-CE nº 2797

Farmace Indústria Químico-Farmacêutica Cearense Ltda.
Rod. Dr. Antônio Lírio Callou, KM 02.
Barbalha - CE - CEP 63.180-000
CNPJ. 06.628.333/0001-46
Indústria Brasileira

SAC: 0800-2802828

Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 31/08/2018.



BU011-PR.e

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/V PS)	Apresentações relacionadas
24/07/2014	0599500141	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos (Submissão Inicial do texto de bula em adequação a RDC 47/2009)	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.
27/01/2015	0074683155	10756 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula para Adequação Intercambialidade	-	-	-	-	Inclusão da informação referente à Intercambialidade do Medicamento no campo “Identificação do Medicamento” em adequação a RDC 58/2014	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.
01/07/2017	1337284170	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Alteração de texto de bula para harmonização com a sua Bula Padrão 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 5. Advertências e precauções. 9.Reações adversas.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.

11/06/2018	0463226185	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	-	-	-	-	Alteração de texto de bula para harmonização com a sua Bula Padrão 4.O que devo saber antes de usar este medicamento? 8.Quais os males que este medicamento pode me causar? 5.Advertências e precauções.	Bula VP e Bula VPS	Solução injetável: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol
--	--	10450 – SIMILAR Notificação de Alteração de Texto de Bula	--	--	--	--	VP: 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	Bula VP e Bula VPS	(Solução injetável: Caixa com 60 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Caixa com 70 frascos ampola de plástico transparente sistema fechado com 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol