

**METRONIDAZOL**

**BELFAR LTDA.**

GEL VAGINAL

100 mg/g

## **IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: METRONIDAZOL**

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

### **APRESENTAÇÃO**

Embalagem contendo 1 bisnaga com 50 g de gel, acompanhada de 10 aplicadores descartáveis.

Embalagens hospitalares contendo 25 bisnagas com 50 g de gel + 250 aplicadores descartáveis ou 50 bisnagas com 50 g de gel + 500 aplicadores descartáveis.

### **USO GINECOLÓGICO USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada 1g de gel contém:

Metronidazol ..... 100mg

Excipiente q.s.p. .... 1g

Excipientes: propilenoglicol, carboximetilcelulose (carmelose) sódica, hidroxietilcelulose (hietelose), polissorbato 80, álcool etílico, metilparabeno, propilparabeno, citrato de sódio di hidratado, ácido cítrico, água purificada.

### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

#### **1. INDICAÇÕES**

METRONIDAZOL Gel 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 Gel 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 $\mu$ 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*, *Giardia 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**

METRONIDAZOL Gel 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 METRONIDAZOL Gel 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 a paciente deve ser monitorizada 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 METRONIDAZOL Gel 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 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 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 METRONIDAZOL Gel deve ser imediatamente interrompido.

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

#### **Gravidez 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.

METRONIDAZOL Gel deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

METRONIDAZOL Gel 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, tontura, 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 com 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 METRONIDAZOL Gel 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 METRONIDAZOL Gel em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

### **Interferência com exames laboratoriais**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

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

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

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

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

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

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

**Bussulfano:** os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a

uma severa toxicidade do bussulfano.

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

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

METRONIDAZOL Gel deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

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.**

### Características físicas e organolépticas

Gel branco a amarelo claro homogêneo.

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

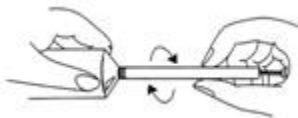
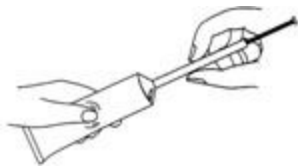
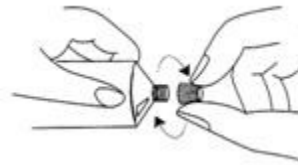
**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

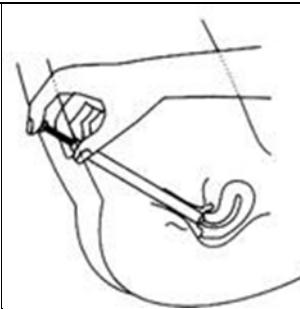
Para a segurança da paciente, a bisnaga está hermeticamente lacrada. Esta embalagem não requer uso de objetos cortantes, portanto, perfure o lacre da bisnaga introduzindo o pino perfurante da tampa.

A bisnaga contém quantidade suficiente para 10 aplicações. O aplicador preenchido até a trava do êmbolo consome, por dose, a quantidade máxima de 5 g do produto, considerando-se inclusive a quantidade de medicamento que permanece no aplicador após a administração. O conteúdo de METRONIDAZOL Gel é calculado para dez dias de tratamento contínuos ou a critério médico.

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

1. Remover a tampa da bisnaga e rosquear completamente o aplicador ao bico da bisnaga, garantindo o alcance até o final do bocal.	
2. Segurar a bisnaga com uma das mãos, e com a outra puxar o êmbolo do aplicador até encostar ao final da cânula.  3. Com o êmbolo puxado e em posição horizontal, apertar vagarosamente a base da bisnaga com os dedos, de maneira a empurrar o gel e preencher a cânula do aplicador até a trava. Cuidar para que o gel não extravase a posição em que o êmbolo travou. Para facilitar a aplicação, exceder apenas um pouco do produto na ponta. <b>Atenção: apertar a bisnaga com cuidado para o gel não extravasar o êmbolo.</b>	
4. Retirar o aplicador e fechar imediatamente a bisnaga.	

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.



A cada aplicação, utilizar um novo aplicador e após o uso, inutiliza-lo.

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 METRONIDAZOL Gel 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  $\leq 1/10$ ).

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

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

Reação muito rara ( $\leq 1/10.000$ ).

### Distúrbios gastrintestinais:

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

### Distúrbios do sistema imunológico:

Rara: choque anafilático.

Desconhecida: angioedema.

### Distúrbios do sistema nervoso:

Muito rara: relatos de encefalopatia (por exemplo, confusão, vertigem) e síndrome cerebelar subaguda (por exemplo, ataxia, disartria, alteração da marcha, nistagmo e tremor), que podem ser resolvidos com a descontinuação do medicamento; cefaleia, convulsões, tontura.

**Desconhecida: neuropatia sensorial periférica, meningite asséptica.**

### Distúrbios psiquiátricos:

Muito rara: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações.

Desconhecida: humor depressivo.

### Distúrbios visuais:

Muito rara: alterações visuais transitórias como diplopia, miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores.

Desconhecida: neuropatia óptica/neurite.

### Distúrbios do ouvido e labirinto:

Desconhecida: deficiência auditiva/perda da audição (incluindo neurossensorial), tinido.

### Distúrbios cardíacos:

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

### Distúrbios no sangue e no sistema linfático:

Muito rara: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

### Distúrbios hepatobiliares:

Muito rara: foram relatados casos de aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite colestática ou mista e lesões hepatocelular, algumas vezes com icterícia. Foram relatados casos de falência hepática necessitando de transplante hepático em pacientes tratadas com metronidazol em associação com outros

medicamentos antibióticos.

**Distúrbios na pele e tecido subcutâneo:**

Muito rara: “rash”, erupções pustulosas, pustulose exantemática generalizada aguda, prurido, rubor, urticária.  
Desconhecida: erupção fixa medicamentosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

**Distúrbios gerais:**

Desconhecida: febre.

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

**10. SUPERDOSE**

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de 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 superdosagem 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**

Registro 1.0571.0140

Registrado e produzido por: BELFAR LTDA.

CNPJ: 18.324.343/0001-77

Rua Alair Marques Rodrigues, 516 - Belo Horizonte/MG - CEP: 31.560-220

SAC: 0800 031 0055

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 30/08/2022.**



**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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/11/2014	1032322/14-8	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.		VPS	GEL 100 mg/g
21/01/2019	0057248/19-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	APRESENTAÇÃO 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VPS	100 MG/G GEL VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC
21/02/2020	0540780/20-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	APRESENTAÇÃO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	100 MG/G GEL VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC 100 MG/G GEL VAG CT 25 BG AL X 50G + 250 APLIC 100 MG/G GEL VAG CT 50 BG AL X 50G + 500 APLIC
26/07/2023	Gerado no momento do peticionamento.	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	Não se aplica.	1.INDICAÇÕES 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS SÍMBOLO DE RECICLAGEM	VPS	100 MG/G GEL VAG CT BG AL X 50G + 10 APLIC 100 MG/G GEL VAG CT 25 BG AL X 50G + 250 APLIC 100 MG/G GEL VAG CT 50 BG AL X 50G + 500 APLIC