



**AMPLIUM[®]
(tinidazol)**

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido revestido

500mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

AMPLIUM®
tinidazol

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido
Embalagens contendo 4 ou 8 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

tinidazol.....500mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido
(lactose monidratada, sacarose, amido, povidona, talco, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, copolímero metacrilato, ácido cítrico, dióxido de titânio, corante amarelo laca n° 5, macrogol 6000 e simeticona).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Amplium® (tinidazol) é indicado nos seguintes casos:

Profilaxia:

Profilaxia de infecções pós-operatórias causadas por bactérias anaeróbias, especialmente aquelas associadas a cirurgias colônicas, gastrointestinais e ginecológicas.

Tratamento das seguintes infecções:

- Infecções anaeróbias, tais como:
 - infecções intraperitoneais: peritonite, abscessos;
 - infecções ginecológicas: endometrite, endometriose, abscesso tubo-ovariano;
 - septicemia bacteriana;
 - infecções de cicatrizes no pós-operatório;
 - infecções da pele e tecidos moles;
 - infecções do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, empiemia, abscesso pulmonar.
- Vaginite inespecífica.
- Tricomoníase urogenital (masculina e feminina).
- Giardíase.
- Amebíase intestinal.
- Amebíase extra intestinal, especialmente abscesso hepático amebiano.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tinidazol apresenta eficácia no tratamento da amebíase causada pela *Entamoeba histolytica*.

O tinidazol mostrou eficácia no tratamento de 18 de 20 pacientes com abscesso amebiano no fígado que apresentaram cura sem eventos adversos sérios.

A eficácia do tinidazol foi demonstrada em estudos randomizados controlados por placebo no tratamento das vaginoses bacterianas.

O tinidazol mostrou eficácia no tratamento de pacientes com giardíase em estudos comparativos com placebo.

A porcentagem de cura para vaginite inespecífica e tricomoníase urogenital é de 95%, para giardíase é de 92,8%, para amebíase intestinal é de 96,5% e para abscesso hepático amebiano é de 96%.

Referências bibliográficas

SCRAGG, J. N.; RUBIDGE, C. J. & PROCTOR, E. M. Tinidazole in treatment of acute amoebic dysentery in children. *Arch Dis Childhood*, v. 51 p. 385-387, 1976.

ABIOSE, P. A.; OLUPITAN, S. B. & YOUSUF, M. Tinidazole in the treatment of amoebic liver abscess. *Curr Ther Res*, v. 20 p. 32-35, 1976.

CARMONA, O.; SILVA, H. & ACOSTA, H. Vaginitis due to Gardnerella vaginalis treatment with tinidazole. *Curr Ther Res*, a v. 33 p. 898-904, 1983.

EKGREN, J.; NORLING, B. K.; & DEGRE, M. Comparison of tinidazole given as a single dose and on 2 consecutive days for the treatment of nonspecific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest*, v. 26 p. 313-317, 1988.

MASRY, NAE.; FARID, Z.; & MINER, F. Treatment of giardiasis with tinidazole. *Am J Trop Med Hyg*, v. 27, p. 201-202, 1978.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O tinidazol é o 5-nitroimidazol derivado de um composto imidazólico substituído e possui atividade antimicrobiana contra bactérias anaeróbias e protozoários. Acredita-se que o mecanismo de ação do tinidazol contra bactérias anaeróbias e protozoários envolve a penetração do fármaco no interior da célula do micro-organismo com subsequente destruição da cadeia de DNA ou inibição de sua síntese.

O tinidazol é ativo contra protozoários e bactérias anaeróbias obrigatórias. A atividade contra protozoários inclui *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*.

O tinidazol é ativo contra *Gardnerella vaginalis* e a maioria das bactérias anaeróbias incluindo: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Veillonella* spp.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o tinidazol é rápida e completamente absorvido após administração oral.

A absorção sistêmica da forma farmacêutica vaginal é mínima em 10% quando comparado com a administração oral.

Em estudos em voluntários sadios recebendo 2g de tinidazol oral, foram alcançados níveis de pico plasmático de 40-51mcg/mL dentro de 2 horas e diminuíram para 11-19mcg/mL em 24 horas.

Voluntários sadios que receberam 800mg e 1600mg de tinidazol intravenoso durante 10-15 minutos, alcançaram concentrações de picos plasmáticos entre 14 a 21mcg/mL para a dose de 800mg e uma média de 32mcg/mL para a dose de 1600mg. Após 24 horas da infusão, níveis plasmáticos de tinidazol diminuíram para 4 a 5mcg/mL e 8,6mcg/mL, respectivamente, justificando a posologia de dose única diária.

Os níveis plasmáticos diminuem lentamente e o tinidazol pode ser detectado no plasma em concentrações de 0,5mcg/mL 72 horas após infusão e até 1mcg/mL 72 horas após administração oral. A meia-vida de eliminação plasmática de tinidazol está entre 12-14 horas.

Distribuição: o tinidazol é amplamente distribuído em todos os tecidos corporais e atravessa a barreira encefálica, obtendo concentrações clinicamente eficazes em todos os tecidos. O volume aparente de distribuição é de aproximadamente 50 litros. Cerca de 12% de tinidazol plasmático está ligado a proteínas plasmáticas.

Eliminação: o tinidazol é excretado pelo fígado e rins. Estudos em voluntários sadios demonstraram que após 5 dias, 60 a 65% de uma dose administrada é excretada pelos rins, sendo 20 a 25% da dose excretada como fármaco inalterado. Até 5% da dose administrada é excretada nas fezes.

Estudos em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 22mL/min) indicam que não existe alteração estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos de tinidazol nestes pacientes (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Estudos de fertilidade conduzidos em ratos recebendo 100mg/kg ou 300mg/kg de tinidazol não demonstraram efeitos na fertilidade, no peso de adultos e filhotes, na gestação, capacidade de fertilização ou lactação. Houve um leve aumento, porém não significativo, na taxa de reabsorção na dose de 300mg/kg. No estudo com 60 dias de duração, o nível de efeito adverso não observado relacionado com efeitos adversos testiculares e espermatogênese foi de 100mg/kg.

Em estudos agudos realizados em ratos e camundongos, a DL50 para camundongos foi > 3600mg/kg e > 2300mg/kg para as administrações oral e intraperitoneal, respectivamente. Para ratos, a DL50 foi > 2000mg/kg para as administrações oral e intraperitoneal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de Amplium® é contraindicado a mulheres durante o primeiro trimestre da gravidez, lactantes (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso durante a Gravidez e Lactação), a pacientes portadores de distúrbios neurológicos e a pacientes com conhecida hipersensibilidade ao tinidazol ou a qualquer um dos componentes do produto. Assim como ocorre com outros fármacos de estruturas similares, tinidazol também é contraindicado a pacientes que apresentam ou tenham histórico de discrasia sanguínea, embora não se tenha notado alterações hematológicas persistentes nos estudos clínicos em animais.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Assim como ocorre com outros compostos relacionados, deve-se evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento ou no mínimo 72 horas após o término do tratamento com Amplium®, devido à possibilidade de ocorrer reações do tipo dissulfiram (rubor, câibras abdominais, vômito e taquicardia).

Fármacos com estrutura química similar, incluindo o tinidazol, foram associados a vários distúrbios neurológicos como tonturas, vertigem, ataxia, neuropatias periféricas e raramente convulsões. Se houver o desenvolvimento de qualquer um destes sinais neurológicos durante o tratamento com Amplium®, o mesmo deve ser descontinuado.

Esses mesmos fármacos podem ainda produzir leucopenia e neutropenia transitórias. Assim, recomenda-se a contagem de leucócitos total e diferencial, antes e após o tratamento com a substância, especialmente se um segundo esquema for necessário.

A carcinogenicidade foi observada em camundongos e ratos tratados de maneira crônica com metronidazol, um outro agente nitroimidazólico. Apesar de os dados de carcinogenicidade não estarem disponíveis para o tinidazol, os dois fármacos são estruturalmente relacionados e, portanto, existe um potencial para efeitos biológicos similares. Os resultados de mutagenicidade com tinidazol foram variados (positivo e negativo) (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos). O uso de Amplium® para tratamento mais longo do que o usual deve ser cuidadosamente considerado.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Gravidez

O tinidazol atravessa a barreira placentária. Uma vez que os efeitos de compostos desta classe no desenvolvimento fetal ainda não são definitivamente conhecidos, o produto é contraindicado durante o primeiro trimestre da gravidez. Embora não existam evidências de que Amplium® seja prejudicial durante os últimos estágios da gravidez, seu uso nos dois últimos trimestres requer que os potenciais benefícios do tratamento sejam avaliados contra os possíveis riscos para a mãe e para o feto (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Lactação

O tinidazol é distribuído para o leite materno. O tinidazol pode ser encontrado no leite materno por mais de 72 horas após sua administração. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento e no mínimo 3 dias após descontinuação de Amplium®.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não foi estudado o efeito de tinidazol na habilidade de dirigir e usar máquinas. Não existe evidência que sugira que Amplium® possa afetar estas habilidades.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes: medicamentos com estrutura química similar ao Amplium® mostrou potencializar os efeitos dos anticoagulantes orais. O tempo de protrombina deve ser cuidadosamente monitorado e o ajuste da dose do anticoagulante deve ser feito se necessário.

Álcool: o uso concomitante de tinidazol e álcool pode produzir reações do tipo dissulfiram e deve ser evitado (vide item 5. Advertências e Precauções).

dissulfiram: evitar o uso com dissulfiram, pois podem ocorrer efeitos confusionais e delírios.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Proteger da luz, c umidade e calor.

O prazo de validade do medicamento é de 48 meses, a partir da data de sua 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.

Amplium® apresenta-se como comprimido circular, biconvexo, com a gravação FARMASA em um dos lados e sulcado do outro lado, revestido de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Profilaxia

A) Prevenção de infecções pós-operatórias

Dose única de 2g, cerca de 12 horas antes da cirurgia.

B) Tratamento

Infecções anaeróbias

Dose inicial de 2g no primeiro dia, seguida de 1g/dia em dose única, ou 500mg duas vezes ao dia.

A duração do tratamento de 5 a 6 dias é geralmente adequada, no entanto, de acordo com o critério médico, a duração da terapêutica poderá variar, particularmente quando a erradicação da infecção em certas áreas for mais difícil.

A observação clínica e laboratorial regular é recomendada e considerada necessária quando a terapia durar mais de 7 dias.

Vaginite inespecífica

Vaginite inespecífica foi tratada com sucesso com dose única oral de 2g. Maiores taxas de cura são obtidas com doses únicas diárias de 2g durante 2 dias consecutivos (dose total de 4g).

Tricomoníase urogenital

Quando a infecção por *Trichomonas vaginalis* for confirmada, é recomendado tratamento simultâneo do parceiro sexual.

Dose oral única de 2g.

Giardiase

Dose oral única de 2g.

Amebíase intestinal

Dose oral única diária de 2g por 2 a 3 dias. Ocasionalmente, quando as três doses únicas diárias forem ineficientes, o tratamento pode ser continuado por até 6 dias.

Amebíase extra intestinal

Dose única diária de 2g durante 3 dias consecutivos.

Em casos de abscesso hepático amebiano pode ser necessária a aspiração do pus, além do tratamento com Amplium®. A dosagem total varia de 4,5 a 12g, dependendo da virulência da *Entamoeba histolytica*. O tratamento deve ser iniciado com dose oral única diária de 1,5 a 2g durante 3 dias. Ocasionalmente, quando as três doses únicas diárias forem ineficientes, o tratamento pode ser continuado por até 6 dias.

Uso na Insuficiência Renal

O ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal geralmente não é necessário. No entanto, pelo tinidazol ser facilmente removido por hemodiálise, os pacientes podem necessitar de uma dose adicional de tinidazol para compensar.

MODO DE USAR

Recomenda-se que Amplium® oral seja administrado durante ou após as refeições.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Todas as reações adversas listadas no CDS constam no MedDRA SOC. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem de importância clínica.

Tabela de Reações Adversas

Classe de sistemas de órgãos	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo		Leucopenia
Distúrbios do sistema imunológico		Hipersensibilidade a medicamentos
Distúrbios de nutrição e metabolismo	Diminuição de apetite	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Convulsões

		Neuropatia periférica Parestesia Hipoestesia Distúrbios sensoriais Ataxia Tontura Disgeusia
Distúrbios no labirinto e ouvido	Vertigem	
Distúrbios vasculares		Rubor
Distúrbios gastrointestinais	Vômito Diarreia Náusea Dor abdominal	Glossite Estomatite Descoloração da língua
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	Dermatite alérgica Prurido	Angioedema Urticária
Distúrbios urinários e renais		Cromatúria
Distúrbios gerais		Pirexia Fadiga

Categorias CIOMS III: Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), Desconhecida: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Interações em Testes Laboratoriais: substâncias de estrutura similar (nitroimidazólicos) podem interferir em certas análises químicas, tal como a da transaminase glutâmico-oxalacética.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Relatos de superdose em humanos com tinidazol são poucos e não fornecem dados consistentes dos sinais e sintomas da superdose.

Tratamento

Não há um antídoto específico para o tratamento da superdose com o tinidazol. O tratamento é sintomático e de suporte. Pode ser útil lavagem gástrica. O tinidazol é facilmente dialisável.

Em caso de intoxicação ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



II – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0056

Farm. Responsável: Fernando Costa Oliveira - CRF-GO nº 5.220

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.
Avenida Ceci, nº 282, Módulo I - Tamboré - Barueri - SP - CEP 06460-120
C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.
VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



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
30/04/2014	0329181/14-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	0329181/14-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	Versão inicial	VP/VPS	Comprimido revestido 500mg
20/07/2016	2108858/16-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2016	2108858/16-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2016	III – DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido revestido 500mg
22/02/2017		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017		10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/02/2017	II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE 3. Características Farmacológicas; 3. Quando não devo usar este medicamento?/ 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?/ 5. Advertências e Precauções 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?/ 7. Cuidados de armazenamento do medicamento; 6. Interações Medicamentosas; 6. Como devo usar este medicamento?/ 8. Posologia e modo de usar.	VP/VPS	Comprimido revestido 500mg