

MODELO DE BULA

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA.

Flagyl® ginecológico metronidazol

Forma farmacêutica e apresentação

Geléia.

Cartucho com 1 bisnaga com 50 g de geléia, acompanhada de 10 aplicadores descartáveis.

Uso ginecológico

USO ADULTO

Composição

Cada 5 g de geléia contêm:

metronidazol..... 500 mg

excipientes q.s.p..... 5 g

(fosfato de sódio monobásico anidro, metilparabeno, propilparabeno, carmelose sódica e água purificada).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) é um antiinfecioso de uso local indicado no tratamento de tricomoníase.

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%.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) está indicado no tratamento de tricomoníase.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) não deve ser usado em pacientes com alergia anterior ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e aos demais componentes do produto.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

ADVERTÊNCIAS

Caso o tratamento com metronidazol, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, as pacientes deverão realizar regularmente testes

hematológicos, principalmente contagem leucocitária. As pacientes deverão também ser monitorizadas quanto ao aparecimento de reações adversas como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia (sensações cutâneas subjetivas como frio, calor, formigamento, pressão), ataxia (falta de coordenação dos movimentos), tontura e crises convulsivas.

As pacientes devem ser alertadas que metronidazol pode provocar escurecimento da urina devido aos metabólitos de metronidazol.

As pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, tontura, alucinações, convulsões ou alterações visuais transitórias e aconselhadas a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Durante a menstruação, o tratamento com FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) não é afetado. Se houver previsão de início do próximo ciclo menstrual antes do término do tratamento prescrito pelo médico, 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 não devem 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 efeito antabuse (aparecimento de rubor, vômito e taquicardia).

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, o uso deve ser somente ginecológico e conforme orientação do seu médico.

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.

Amamentação

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

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

PRECAUÇÕES

Pacientes idosas

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

Restrições a grupos de risco

Pacientes com encefalopatia hepática devem ter cautela quanto ao uso de FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol). Siga a orientação do médico.

Pacientes com doença grave, ativa ou crônica, do sistema nervoso central e periférico devem ter cautela ao aplicar FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol), devido ao risco de agravamento do quadro neurológico. Siga a orientação do médico.

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.

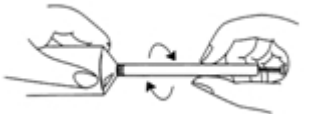
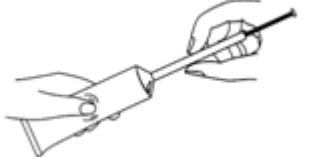
Fenitoína ou fenobarbital: aumento da eliminação de metronidazol, resultando em níveis plasmáticos reduzidos.

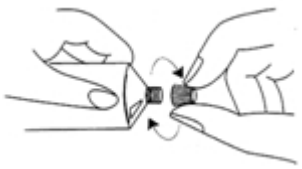
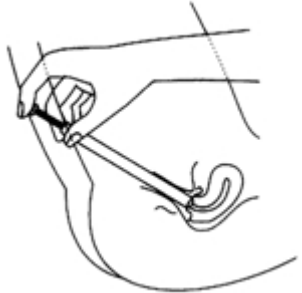
5-fluorouracil: diminuição do *clearance* do 5-fluorouracil, resultando em aumento da toxicidade do mesmo.

Bussulfano: os níveis plasmáticos de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de aplicação

1. Remover a tampa da bisnaga e rosqueá-la no aplicador (calibrado para 5 gramas).	
2. Pressionar a base da bisnaga até encher completamente o aplicador; excedendo apenas um pouco na ponta, para facilitar a aplicação.	

<p>3. Retirar a bisnaga e fechá-la novamente.</p>	
<p>4. 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.</p>	

POSOLOGIA

Fazer 1 aplicação de preferência à noite, ao deitar-se, durante 10 a 20 dias. Cada aplicação (5 g de geléia) contém 500 mg de metronidazol.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.

Caso esqueça de uma aplicação, faça-a assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da aplicação seguinte, espere por este horário respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca faça duas aplicações ao mesmo tempo.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

Geléia branca a creme.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Ver item ASPECTO FÍSICO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Efeitos gastrintestinais

- dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia;
- mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia (falta de apetite);
- casos excepcionais e reversíveis de pancreatite.

Reações alérgicas:

- rash, prurido, rubor, urticária;
- febre, angioedema, excepcionalmente choque anafilático;
- muito raramente erupções pustulosas.

Sistema nervoso central e periférico:

- neuropatia sensorial periférica;
- dores de cabeça, 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.

Alterações visuais:

- alterações visuais transitórias como diplopia e miopia.

Hematologia:

- foram relatados raros casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Sistema Hepático:

- foram relatados raros casos de alterações reversíveis nos testes de função hepática e hepatite colestática.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de Flagyl® ser vaginal 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.

Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

Não existe antídoto específico para superdose com metronidazol. Em caso de suspeita de superdose maciça, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) deve ser mantido em sua embalagem original e ao abrigo do calor excessivo (temperatura superior a 40°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**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 ($MIC \leq 4 \mu\text{g/mL}$) (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*, *Giárdia intestinalis*.

Propriedades farmacocinéticas

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.

- Dados de segurança pré-clínica

Carcinogênese e mutagênese

O metronidazol mostrou ser carcinogênico em camundongos e ratos. Contudo, estudos semelhantes em hamsters mostraram resultados negativos e estudos epidemiológicos extensivos em humanos não mostraram qualquer evidência de aumento do risco carcinogênico em humanos. 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 adequada evidência de efeito mutagênico do metronidazol.

Portanto, o uso de FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) durante um período maior do que o geralmente indicado 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 postcesarean 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

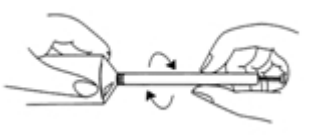
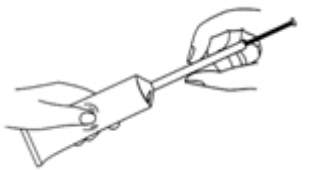
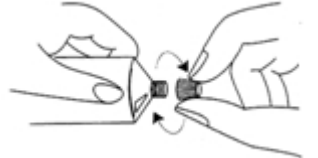
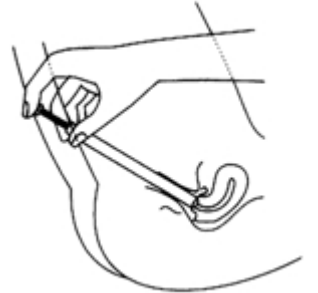
FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) é indicado para o tratamento de tricomoníase.

CONTRA-INDICAÇÕES

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade anterior ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e aos demais componentes do produto.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Modo de aplicação

1. Remover a tampa da bisnaga e rosqueá-la no aplicador (calibrado para 5 gramas).	
2. Pressionar a base da bisnaga até encher completamente o aplicador; excedendo apenas um pouco na ponta, para facilitar a aplicação.	
3. Retirar a bisnaga e fechá-la novamente.	
4. 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.	

Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original e ao abrigo do calor excessivo.

POSOLOGIA

Fazer 1 aplicação de preferência à noite, ao deitar-se, durante 10 a 20 dias. Cada aplicação (5 g de geléia) contém 500 mg de metronidazol.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.

Caso a paciente esqueça de uma aplicação, ela deverá fazê-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da aplicação seguinte a paciente deverá esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. **Nunca realizar duas aplicações ao mesmo tempo.**

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 a paciente deve ser monitorizada quanto ao aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura e crises convulsivas.

As pacientes devem ser alertadas que metronidazol pode provocar escurecimento da urina (devido aos metabólitos de metronidazol).

As pacientes devem ser alertadas sobre a possibilidade de confusão, tontura, alucinações, convulsões ou alterações visuais transitórias e aconselhadas a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

Durante a menstruação, o tratamento com FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) 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).

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, o uso deve ser somente ginecológico.

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.

USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosas

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

Restrições a grupos de risco

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença grave, 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

Efeitos gastrintestinais:

- dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia;
- mucosite oral, alterações no paladar incluindo gosto metálico, anorexia (falta de apetite);
- casos excepcionais e reversíveis de pancreatite.

Reações de hipersensibilidade:

- *rash*, prurido, rubor, urticária;
- febre, angioedema, excepcionalmente choque anafilático;
- muito raramente erupções pustulosas.

Sistema nervoso central e periférico:

- neuropatia sensorial periférica;
- cefaléia, 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.

Alterações visuais:

- alterações visuais transitórias como diplopia e miopia.

Hematologia:

- foram relatados raros casos de agranulocitose, neutropenia e trombocitopenia.

Sistema Hepático:

- foram relatados raros casos de alterações reversíveis nos testes de função hepática e hepatite colestática.

SUPERDOSE

Apesar de a correta via de administração desta apresentação de Flagyl® ser vaginal 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 superdosagem com metronidazol. Em caso de suspeita de superdosagem maciça, deve-se instituir tratamento sintomático e de suporte.

ARMAZENAGEM

FLAGYL® GINECOLÓGICO GELÉIA (metronidazol) deve ser mantido em sua embalagem original e ao abrigo do calor excessivo (temperatura superior a 40°C).

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

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

M.S. 1.1300.0078

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

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papais, 413
Suzano - São Paulo
Caixa Postal 20215 – CEP: 04035-990
C.N.P.J. 02.685.377/0008-23
® Marca Registrada
Indústria Brasileira

Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014
www.aventispharma.com.br

IB241104A

C.N.P.J nº 02.685.377/0001-57

Número do lote - Data de fabricação - Vencimento: vide cartucho.

Referências bibliográficas

C. D FREEMAN KLUTMAN N. E. AND LAMP K. C. Metronidazole – A therapeutic Review and Update. *Drugs*; 1997 54 (5): 679-708

J.A.RUIZ-MORENO, et al. Prevention of postcesarean infectious morbidity with a single dose of intravenous metronidazole. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1991., 34: (3)217-220

S.H. HILLER et al. Efficacy of intravaginal 0,75% metronidazole gel for the treatment of bacterial vaginosis. *Obstetrics and Gynecology*, 1993. Vol. 81, nº6,

P. BISTOLETTI et al. Comparison of oral and vaginal metronidazole therapy for nonspecific bacterial vaginosis. *Gynecol. Obst. Invest.* 1986, 21:144-149

J. Somera; Suárez G. Estudio multicêntrico nacional metronidazol-nistatin em infecciones vaginales mixtas (tricomona + Cândida). *Compendium de Investigaciones Clínicas Latinoamericanas*, 1987 Vol.7, nº2: 17-23.