

***Baxter***

# Metroniflex

Baxter Hospitalar Ltda

Solução Injetável

metronidazol 5mg/mL

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Metroniflex metronidazol

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

#### APRESENTAÇÕES

Solução Injetável

Bolsa plástica de 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol. Viaflex. SISTEMA FECHADO

#### USO INTRAVENOSO.

#### SOLUÇÃO INJETÁVEL.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO. COMPOSIÇÃO

Cada bolsa plástica de 100mL de solução a 0,5% contém 500mg de metronidazol: metronidazol 500mg

Excipientes q.s.p.....100mL

Excipientes: fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, água para injetáveis. Cada 1 mL de solução, contém 5,0 mg de metronidazol.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Metroniflex (metronidazol) solução injetável está indicado na profilaxia e tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteróides 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.

Metroniflex (metronidazol) solução injetável deve ser administrado em pacientes para os quais as vias oral está contraindicada ou não ou impossibilitada.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Metroniflex (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 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 cefoxitina<sup>1</sup>.

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%<sup>2</sup>.

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 injetável<sup>3</sup>.

#### 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 antiinfecioso 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*, *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 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

Metroniflex (metronidazol) é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade ao metronidazol ou outro derivado imidazólico e/ou aos demais componentes do produto.

**Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).**

**Categoria de risco na gravidez: B.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O uso de Metroniflex (metronidazol) 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 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 Metroniflex (metronidazol) deve ser imediatamente interrompido.

Casos de ideação suicida com ou sem depressão têm sido relatados durante o tratamento com Metroniflex. 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 ou do cirurgião-dentista**

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. Metroniflex

(metronidazol) deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

Metroniflex (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, tontura, 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 Metroniflex (metronidazol) 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 absorbância ultravioleta, fato que ocorre quando a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) é oxidada em dinucleótido 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.

**5-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**

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

**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: Líquido límpido apresentando uma ligeira coloração amarela e isento de partículas.

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

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Metroniflex (metronidazol) pode ser administrado isolado ou concomitantemente (mas separadamente) com outros agentes antibacterianos, por via intravenosa. A perfusão deve ser feita à razão de 5mL por minuto.

#### **Tratamento**

Adultos e crianças maiores de 12 anos: 1 bolsa plástica de 100 mL (500 mg de metronidazol) em perfusão intravenosa a cada 8 horas ou 3 bolsas plásticas de 100 mL (1500 mg de metronidazol) em dose única.

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 bolsas plásticas 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 Metroniflex (metronidazol) administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

**Modo de usar**

Usar somente se a solução estiver límpida, sem partículas visíveis e se a embalagem não estiver danificada. Administrar imediatamente após a inserção do equipo de administração.

Não remover a bolsa da sobrebolsa até que esteja pronta para uso. A sobrebolsa mantém a esterilidade do produto.

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.

A solução deve ser administrada com equipo estéril usando técnica asséptica. O equipo deve ser preenchido com a solução a fim de impedir que o ar entre no sistema.

Adição de outros medicamentos ou uso de uma técnica de administração incorreta pode causar o aparecimento de reações febris, devido à possível introdução de pirogênicos. No caso de reação adversa, a infusão deve ser interrompida imediatamente.

Descartar após o uso único.

Descarte qualquer porção não utilizada.

Não reconectar bolsas parcialmente utilizadas.

**Para abrir:**

1. Segurar o invólucro protetor (sobrebolsa) com ambas as mãos, rasgando-o no sentido do picote, de cima para baixo, e retirar a bolsa contendo solução. Pequenas gotículas entre a bolsa e a sobrebolsa podem estar presentes e é característica do produto e processo produtivo. Alguma opacidade do plástico da bolsa pode ser observada devido ao processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente.



2. Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza.
3. Se for observado vazamento de solução descartar a bolsa, pois a sua esterilidade pode estar comprometida.
4. No preparo e administração das soluções parenterais, devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a: desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e desinfecção de ampolas, frascos, pontos de adição dos medicamentos e conexões das linhas de infusão.

**Preparação para administração:**

Utilizar material estéril.

1. Suspender a embalagem pela alça de sustentação.
2. Remover o protetor de plástico do tubo de saída da solução no fundo da embalagem.

Utilizar técnica asséptica para preparar a infusão.

Conectar o equipo de infusão da solução. Consultar as instruções de uso do equipo.

**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), tinnitus.

**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 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:**

**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 da 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 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.**

### III - DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.0683.0115

**Registrado e produzido por:**

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engº Eusébio Stevaux, 2555 - São Paulo - SP - Brasil CNPJ. 49.351.786/0002-61

Indústria Brasileira

SAC 0800 012 5522

www.baxter.com.br

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

**Essa bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 23/02/2024**



### Histórico de Alterações de 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
20/01/2017	0103307/17-7	10461 -ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Modo de usar	VP S	Metronifelx (metronidazol) 100mL
03/07/2018		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP S	Metronifelx (metronidazol) 100mL
23/11/2021	4633784/21-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Advertências e Precauções  Reações Adversas  Dizeres Legais	VPS	Metronifelx (metronidazol) 100mL
14/03/2025		10450 –SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do medicamento  Interações medicamentosas  Reações adversas  Dizeres Legais	VPS	Metronifelx (metronidazol) 100mL