

FLAGYL[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

250 mg e 400 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FLAGYL®
metronidazol

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 250 mg: embalagem com 20.
Comprimidos revestidos de 400 mg: embalagem com 24.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

FLAGYL 250 mg:

Cada comprimido revestido contém 250 mg de metronidazol.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido de milho, estearato de magnésio, povidona K30, hipromelose, macrogol 20.000.

FLAGYL 400 mg:

Cada comprimido revestido contém 400 mg de metronidazol.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, amido de milho, sorbitol, povidona K30, hipromelose, macrogol 400 e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Flagyl é indicado em:

- tricomoníase;
- vaginites por *Gardnerella vaginalis*;
- giardíase;
- amebíase e
- tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteróides, *Fusobacterium sp*, *Clostridium sp*, *Eubacterium sp* e cocos anaeróbios.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O tratamento com metronidazol para tricomoníase se mostrou eficaz no estudo de Aubert M. J. e Sesta H.J., onde 263 mulheres que apresentavam tricomoníase, após o tratamento com 2g dose única, 93.8% se apresentaram curadas (AUBERT, 1982).

Lossick JG em seu estudo confirmou também a eficácia de metronidazol no tratamento da tricomoníase vaginal, envolvendo 237 pacientes tratadas com dose única de metronidazol oral, apresentaram índice de cura de 97% (LOSSICK, 1980).

O estudo randomizado aberto de Bouchet L. et al. também confirma a eficácia de metronidazol via oral por 7 dias, na tricomoníase, apresentou índice de cura de 100% (DUBOUCHET, 1998).

No estudo de Lossick JG em relação ao tratamento de vaginite/vaginose, descreve que podem ser tratadas com metronidazol 2g via oral por 3-7 dias mostrando alta eficácia (LOSSICK, 1990).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O metronidazol é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta espectro de atividade antimicrobiana que abrange exclusivamente microorganismos anaeróbios.

- 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 entre 1 a 2 horas.

Absorção

Após administração oral, o metronidazol é rapidamente absorvido, no mínimo 80% em menos de 1 hora. O pico sérico obtido após administração oral é semelhante ao obtido após administração de doses equivalentes por via intravenosa. A biodisponibilidade oral é de 100% e não é modificada pela ingestão de alimentos.

Distribuição

Após a administração de uma dose única de 500 mg de metronidazol, o nível plasmático médio é de 10 µg/ml, uma hora após a administração. A meia-vida plasmática é de 8 -10 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa: menor que 20%. O volume de distribuição é alto, em média 40 litros (0,65 L/kg).

A distribuição é rápida e as concentrações teciduais são semelhantes à concentração sérica, nos seguintes tecidos: pulmões, rins, fígado, pele, bile, LCR, saliva, líquido seminal e secreções vaginais. O metronidazol atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

Biotransformação

O metronidazol é metabolizado no fígado por oxidação em dois metabólitos. O principal metabólito é o alcoólico que possui atividade bactericida sobre microorganismos anaeróbios, de aproximadamente 30% quando comparado ao metronidazol, e uma meia-vida de eliminação de 11 horas. O metabólito ácido tem uma atividade bactericida de 5%.

Excreção

As concentrações hepática e biliar são altas, enquanto as concentrações no cólon e fecal são baixas. A excreção do metronidazol e seus metabólitos é principalmente urinária e representa 35 a 65% da dose ingerida.

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

Flagyl 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

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).

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.

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

Flagyl 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 e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (vide REAÇÕES ADVERSAS).

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.

Portanto, o uso de Flagyl em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (Vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

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 Flagyl 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.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Flagyl deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade Flagyl 250 mg: 36 meses a partir da data de fabricação.

Prazo de validade Flagyl 400 mg: 36 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

Flagyl comprimidos - 250 mg

Comprimidos revestidos redondos de coloração branca a creme.

Flagyl comprimidos - 400 mg

Comprimidos revestidos redondos de coloração branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente 1 copo d' água).

- Infecções parasitárias

Tricomoníase:

- 2 g, em dose única ou
- 250 mg, 2 vezes ao dia, durante 10 dias ou
- 400 mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias.

O esquema a ser utilizado deve ser individualizado.

Esta posologia pode ser aumentada, a critério do médico, e o tratamento repetido, se necessário, depois de 4 a 6 semanas.

Como coadjuvante do tratamento por via oral, poderá ser utilizado o tratamento local.

Os parceiros sexuais também devem ser tratados com 2 g em dose única, a fim de prevenir recidivas e reinfecções recíprocas.

Vaginites e uretrites por *Gardnerella vaginalis*:

- 2 g, em dose única, no primeiro e terceiro dias de tratamento ou
- 400 a 500 mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias.

O parceiro sexual deve ser tratado com 2 g, em dose única.

Giardíase:

- 250 mg, 3 vezes ao dia, por 5 dias.

Amebíase:

- Amebíase intestinal: 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 5 a 7 dias ou
- Amebíase hepática: 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 7 a 10 dias.

- Infecções por bactérias anaeróbias

Adultos e crianças maiores de 12 anos

400 mg (1 comprimido de Flagyl comprimidos 400 mg três vezes ao dia, durante 7 dias ou à critério médico).
Tomar após as refeições.

Para crianças, Flagyl deve ser usado preferencialmente na forma de suspensão - Flagyl® Pediátrico (benzoilmetronidazol).

Para o tratamento das infecções anaeróbias, Flagyl também é apresentado na forma de solução injetável - Flagyl® injetável (metronidazol).

Não há estudos dos efeitos de Flagyl administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

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 ≤ 1.000).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Distúrbios gastrointestinais: 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: angioedema, choque anafilático.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaléia, convulsões, vertigem, 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 do medicamento, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

Distúrbios visuais: alterações visuais transitórias como diplopia e miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores, neuropatia óptica /neurite.

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, 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 outras drogas antibióticas.

Distúrbios na pele e tecido cutâneo: rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios gerais: febre.

Em caso 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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

M.S. 1.1300.0078

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

Indústria Brasileira

FLAGYL 400 mg

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

FLAGYL 250 mg

Fabricado por:

Sanofi-Aventis de México SA de C.V.

Acueducto Del Alto Lerma nº 2, Zona Industrial
Ocoyoacac - Estado de México

Importado e Embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

IB 260913A

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



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
19/12/2013	1068368/13-2	10258 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	1068368/1 3-2	10258 – MEDICAM ENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg: embalagem com 20. Comprimidos revestidos de 400 mg: embalagem com 24.
20/03/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2014		(10451) - MEDICAME NTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 250 mg: embalagem com 20. Comprimidos revestidos de 400 mg: embalagem com 24.

FLAGYL[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Geléia vaginal

100 mg/g

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FLAGYL® Ginecológico
metronidazol

APRESENTAÇÃO

Geleia vaginal 100mg/g embalagem com: 1 bisnaga com 50 g de geleia, acompanhada de 10 aplicadores descartáveis.

USO GINECOLÓGICO. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada 5 g de geleia contém 500 mg de metronidazol.

Excipientes: fosfato de sódio monobásico anidro, metilparabeno, propilparabeno, carmelose sódica e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Flagyl Ginecológico é indicado para o tratamento de tricomoníase.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Flagyl Geleia 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 (HILLIER, 1993).

Outro estudo que mostra ser eficaz o tratamento de vaginose bacteriana inespecífica com Flagyl é o de Bistoletti et al. envolvendo 38 mulheres após 7 dias de uso de Flagyl gel (BISTOLETTI, 1986).

O tratamento de tricomoníase vaginal foi comprovado eficaz no estudo de Netto C.G. e Miyata C.C., onde 21 pacientes foram tratadas com Flagyl gel por 10 dias e apresentaram índice de cura de 66.6% após 30 dias do tratamento (NETTO, 1966).

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

Flagyl Ginecológico 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

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, tontura e convulsões.

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

Durante a menstruação, o tratamento com Flagyl Ginecológico 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).

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.

Flagyl Ginecológico deve ser administrado com cautela em pacientes com encefalopatia hepática.

Flagyl Ginecológico 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, alucinações, convulsões ou distúrbios visuais e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (vide reações adversas).

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.

Portanto, o uso de Flagyl em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado (Vide advertências e precauções).

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 Flagyl 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.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Flagyl Ginecológico 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: 36 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

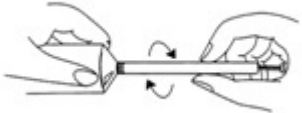

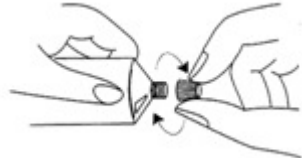
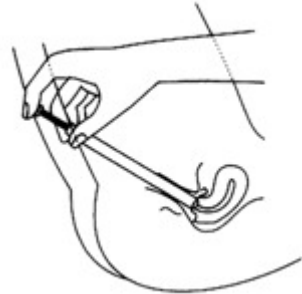
Geleia branca a creme.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR.

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

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.	

Não há estudos dos efeitos de Flagyl Ginecológico 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 ≤ 1.000).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Distúrbios gastrintestinais: 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: angioedema, choque anafilático.

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica, cefaleia, convulsões, vertigem, 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 do medicamento, meningite asséptica.

Distúrbios psiquiátricos: alterações psicóticas incluindo confusão e alucinações, humor depressivo.

Distúrbios visuais: alterações visuais transitórias como diplopia e miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores, neuropatia óptica /neurite.

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, 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 outras drogas antibióticas.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo: rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, síndrome de Stevens-Johnson, 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 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 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

M.S. 1.1300.0078

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

Atendimento ao Consumidor
 **0800-703-0014**
sac.brasil@sanofi.com



IB260913A

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
19/12/2013	1068368/13-2	10258 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	1068368/13 -2	10258 – MEDICAME NTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas	VP/VPS	Geleia vaginal 100mg/g embalagem com: 1 bisnaga com 50 g de geleia.
20/03/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2014		(10451) - MEDICAMEN TO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Geleia vaginal 100mg/g embalagem com: 1 bisnaga com 50 g de geleia.

FLAGYL[®]

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Solução injetável

0,5%

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FLAGYL®
metronidazol

APRESENTAÇÃO

Solução injetável: 1 bolsa plástica de 100 mL de solução a 0,5% (500 mg) de metronidazol.

Viaflex

SISTEMA FECHADO

USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

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

Excipientes: fosfato de sódio dibásico dodeca-hidratado, ácido cítrico anidro, cloreto de sódio, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

Flagyl está indicado na profilaxia e tratamento das infecções causadas por bactérias anaeróbias como *Bacteroides fragilis* e outros bacteróides, *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.

Flagyl injetável deve ser administrado em pacientes para os quais a via oral está contraindicada ou não são possíveis.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Flagyl 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 (CORDER, 1983).

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 antibióticoterapia profilática. O resultado foi de que a eficácia de metronidazol foi confirmada com índice de complicações de 1% e no grupo que não recebeu antibióticoterapia profilática foi de 9% (LANSADE, 1989).

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, antibióticoterapia 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 (SAARIO, 1981).

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*, *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

Flagyl 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

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).

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.

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

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

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

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

Flagyl 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 e aconselhados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

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 Flagyl 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.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade Flagyl Solução Injetável (Bolsa): 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

Flagyl 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 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. A medicação oral com Flagyl® 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 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 Flagyl 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 $\leq 1/10$).

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

Reação rara ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000).

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$).

Distúrbios gastrintestinais: 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: angioedema, 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). Essas reações 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 e miopia, visão borrada, diminuição da acuidade visual e alteração da visualização das cores; neuropatia óptica /neurite.

Distúrbios no sangue e no sistema linfático: foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia, trombocitopenia.

Distúrbios hepatobiliares:

- 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 outras drogas antibióticas.

Distúrbios na pele e tecido cutâneo: rash, prurido, rubor, urticária, erupções pustulosas, síndrome de Stevens-Johnson, 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 Flagyl 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.

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

M.S. 1.1300.0078

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engenheiro Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo - SP

CNPJ 49.351.786/0002-61

Embalado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



IB260913A

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
19/12/2013	1068368/13-2	10258 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	1068368/13-2	10258 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas	VP/VPS	Solução injetável: 1 bolsa plástica de 100 mL de solução a 0,5% (500 mg).
20/03/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2014		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/03/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Solução injetável: 1 bolsa plástica de 100 mL de solução a 0,5% (500 mg).