

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.

PERIODONTIL®

espiramicina/metronidazol

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 750.000 UI de espiramicina + 125 mg de metronidazol.

Excipientes: amido de trigo, hidróxido de alumínio, dextrina, estearato de magnésio, gelatina, sorbitol, ácido cítrico monoidratado, hipromelose, macrogol 20000, dióxido de titânio, corante nova coccina.

1. INDICAÇÕES

Como coadjuvante nas cirurgias periodontais, tais como: gengivectomias e operações de retalho, nas afecções estomatológicas agudas (abcessos gengivais), localizadas ou generalizadas, acompanhadas de fenômenos infecciosos.

- Estomatites
- Gengivites
- Periodontites

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Rotzetter et al. estudaram em 12 voluntários sadios a farmacocinética da associação espiramicina + metronidazol no fluido gengival saliva e sangue e demonstrou que a concentração no fluido gengival da associação espiramicina + metronidazol apresentou níveis mais que suficientes para inibir o crescimento de bactérias periodontopáticas, além do que essa concentração elevada persiste por um longo período de tempo, o que sugere um elevado potencial deste composto no tratamento de casos graves de periodontite. (ROTZETTER, 1994)

Quee et al. demonstraram a eficácia da associação espiramicina + metronidazol em um estudo clínico duplo-cego, paralelo, placebo controlado onde 56 pacientes com periodontite avançada foram tratados com a associação proposta ou placebo por 2 semanas. O grupo tratado com a associação espiramicina + metronidazol demonstrou melhora clínica significativa no parâmetro avaliado e redução na proporção de espiroquetas após 14 dias de tratamento em relação ao grupo placebo. (QUEE, 1987).

Sixou et al. avaliaram a flora pericoronal do 3º. molar e identificaram que há um predomínio de bactérias anaeróbias, sendo que a associação espiramicina + metronidazol mostrou-se efetiva contra essa bactéria. (SIXOU, 2003).

Franchini et al. avaliaram o uso da associação espiramicina + metronidazol na prática clínica com pacientes apresentando infecção bucodental. Tanto os casos de gengivites, periodontites e abcessos periapicais responderam bem à administração da associação por 5 dias. (FRANCHINI, 1985).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

PERIODONTIL é um anti-infeccioso específico em estomatologia, composto pela associação de espiramicina e de metronidazol, cujas propriedades terapêuticas decorrem de certas características particulares de seus componentes. Devido à elevada eliminação da espiramicina pelas glândulas salivares, a mesma atinge importantes e prolongadas concentrações na saliva, tendo, portanto, relevante ação em patologias estomatológicas.

Seu espectro antibacteriano abrange:

- Espécies habitualmente sensíveis (CMI \leq 2 mg/L): estreptococos, estafilococos meticilina-sensíveis, *Rhodococcus equi*, *Branhamella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Moraxella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, *Chlamydiae*, *Treponema*

pallidum, Borrelia burgdorferi, leptospiros, Propionibacterium acnes, Actinomyces, Eubacterium, Porphyromonas, Mobiluncus, Mycoplasma hominis e Toxoplasma gondii;

- Espécies moderadamente sensíveis: *Neisseria gonorrhoeae, Vibrio, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila.*

- Espécies infreqüentemente sensíveis: *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus, Campylobacter coli, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens.*

- Espécies resistentes (CMI > 4 µg/mL): estafilococos meticilina-resistentes, enterobactérias, *Pseudomonas, Acinetobacter, Nocardia, Fusobacterium, Bacteroides fragilis, Haemophilus influenza e H. parainfluenza.*

Como para uma determinada espécie não foi estabelecida a sensibilidade constante das cepas, somente um estudo da cepa *in vitro* poderá confirmar se ela é sensível, intermediária ou resistente.

O metronidazol, mais conhecido por sua atividade sobre algumas espécies de protozoários flagelados, revelou *in vitro* e *in vivo*, notável ação sobre certos germes (clostrídios, espiroquetas, fusiformes), responsáveis por numerosas afecções estomatológicas.

Em pacientes com insuficiência na função renal, praticamente não ocorre eliminação do fármaco ativo inalterado pela via renal.

- 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 espiramicina atinge seu pico plasmático em 2 a 4 horas após administração oral (Brook, 1998, Reynolds, 1996; Sin-Lin et al, 1994; Frydman et al, 1988a, Kavi et al, 1988), sendo o pico de concentração de 1 mcg/mL após este período. Possui biodisponibilidade oral de 36% (Frydman et al 1988a), sendo incompletamente absorvida pelo trato gastrintestinal. Ligação a proteínas de 17% e volume de distribuição de 400 L (Frydman et al, 1988a). A metabolização da espiramicina é hepática e 4 a 20% tem excreção urinária. Após uso oral, a meia-vida de eliminação é de 4 a 8 horas.

O metronidazol atinge seu pico plasmático em 1 a 2 horas após uso oral (Fredericson et al, 1987) (Ralph et al, 1974); Wood & Monroe, 1975. Sua biodisponibilidade oral é de 100% e sua ligação às proteínas é de 20%. O volume de distribuição é de 0,25 a 0,95 litros/Kg (Benneth et al, 1994). A metabolização do metronidazol é hepática e sua excreção renal é de 60 a 80%. A meia vida de eliminação é de 6 a 14 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PERIODONTIL é contraindicado nos casos de hipersensibilidade aos derivados imidazólicos (entre eles, o metronidazol) e/ou espiramicina ou em associação com dissulfiram.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram relatados casos muito raros de hemólise aguda em pacientes com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase, portanto, o uso de espiramicina nestes pacientes não é recomendado.

Evitar a utilização de Periodontil em pacientes com antecedentes de discrasia sanguínea.

Caso o tratamento, por razões especiais, necessite de uma duração maior do que a geralmente recomendada, deve-se realizar testes hematológicos regularmente, principalmente contagem de leucócitos, monitorar o aparecimento de reações adversas, como neuropatia central ou periférica, por exemplo: parestesia, ataxia, tontura e convulsões. O tratamento com Periodontil deve ser interrompido em caso de vertigem, incoordenação ou confusão mental.

O paciente não deve 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 e para prevenir o possível aparecimento de náusea

Periodontil pode provocar escurecimento da urina devido aos metabólitos de metronidazol.

Gravidez e lactação

A segurança da espiramicina durante a gravidez não foi estabelecida em estudos clínicos controlados. Entretanto, vem sendo utilizada com segurança há muitos anos durante a 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.

A espiramicina e o metronidazol são excretados no leite materno, portanto, o seu uso em lactantes não é recomendado.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Populações especiais

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

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

Periodontil 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 alterações visuais 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 Periodontil em tratamento com duração prolongada deve ser cuidadosamente avaliado.

Atenção diabéticos: contém dextrina 0,9 mg/comprimido.

Atenção portadores de Doença Celíaca ou Síndrome Celíaca: contém Glúten.

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. 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 no plasma 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 no plasma 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 no plasma reduzidos.

5-fluorouracil: O uso concomitante com metronidazol aumenta a sua toxicidade.

Bussulfano: os níveis no plasma de bussulfano podem ser aumentados pelo metronidazol, o que pode levar a uma severa toxicidade do bussulfano.

Levodopa: inibição da absorção da carbidopa com diminuição dos níveis plasmáticos de levodopa. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados, devendo-se realizar ajuste posológico da levodopa quando necessário.

Alimentos

Não há interações significativas na administração concomitante entre alimentos e Periodontil.

Interferência em exames de laboratório

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Periodontil em exames de laboratório.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PERIODONTIL deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 – 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido, redondo de coloração rosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Recomenda-se que os comprimidos sejam deglutidos sem mastigar e com líquido suficiente (aproximadamente ½ a 1 copo).

A posologia recomendada é de 4 a 6 comprimidos por dia, durante 5 a 10 dias. A dose diária poderá ser fracionada em 3 ou 4 tomadas, de preferência às refeições.

Não há estudos dos efeitos de Periodontil 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.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.

Caso o paciente esqueça de tomar uma dose, deve tomá-la assim que possível, no entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte esperar por este horário. Nunca tome duas doses ao mesmo tempo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

Periodontil geralmente é bem tolerado pelo organismo, porém dependendo da sensibilidade de cada paciente, poderá ocorrer:

Distúrbios gastrintestinais:

- dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia e casos muito raros de colite pseudomembranosa;
- mucosite oral, alterações no paladar incluindo sensação de boca seca, gosto metálico, anorexia;
- casos reversíveis de pancreatite.
- descoloração da língua/sensação de língua áspera (devido ao crescimento de fungos, por exemplo).

Distúrbios no sistema imune:

- casos muito raros de angioedema, glossite, estomatite, excepcionalmente choque anafilático;
- raramente, e relacionada com a duração do tratamento: vertigem, fenômenos de incoordenação e polineurites sensitivomotoras;
- casos isolados de vasculite, incluindo púrpura de Henoch-Schonlein;
- coloração marrom-avermelhada na urina devido à presença de pigmentos solúveis derivados do metabolismo do medicamento.
- Em altas doses ou com tratamento prolongado pode ocorrer o aparecimento de:
 - leucopenia que pode causar aumento de temperatura associada à amigdalite. Caso isto ocorra, procure orientação médica.
 - alterações sensoriais, que tem sempre diminuído com a interrupção do tratamento.

Distúrbio no sistema nervoso:

- neuropatia sensorial periférica;
- dores de cabeça, convulsões, tontura;
- casos ocasionais de parestesia transitória;
- 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;
- 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, alteração na visualização de cores;
- neuropatia óptica, neurite.

Distúrbios hepatobiliar:

- 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 no sangue e sistema linfático:

- foram relatados casos de agranulocitose, neutropenia, trombocitopenia e hemólise aguda.

Distúrbios na pele e tecido subcutâneo:

- rash, rubor, urticária, prurido;
- 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

Não há antídoto específico para superdosagem de espiramicina. Em caso de suspeita relevante de superdosagem, recomenda-se tratamento sintomático e de suporte.

Foram relatadas ingestões orais únicas de doses de até 12 g de metronidazol em tentativas de suicídio e superdoses accidentais. 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 DE CIRURGIÃO DENTISTA – SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS 1.1300.0317

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

Fabricado por:

Famar Health Care Services Madrid, S.A.U.

Avenida Leganés, 62

Alcorcón - Madrid

Espanha

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

® 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	1068569/13-3	10258 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	19/12/2013	1068569/13-3	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	750.000 UI + 125 MG COM REV CT BL AL PVC X 20
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	Composição Dizeres legais	VP/VPS	750.000 UI + 125 MG COM REV CT BL AL PVC X 20