

**Pletil®
tinidazol**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Pletil®

Nome genérico: tinidazol

APRESENTAÇÕES

Pletil® 500 mg em embalagens contendo 4 ou 8 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Pletil® 500 mg contém o equivalente a 500 mg de tinidazol.

Excipientes: amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, povidona, celulose microcristalina, Opadry® clear e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Pletil® (tinidazol) é indicado nos seguintes casos:

Profilaxia:

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

Tratamento das seguintes infecções:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

Referências

1. SCRAGG, J. N.; RUBIDGE, C. J. & PROCTOR, E. M. Tinidazole in treatment of acute amoebic dysentery in children. *Arch Dis Childhood*, v. 51 p. 385-387, 1976.
2. ABIOSE, P. A.; OLUPITAN, S. B. & YOUSUF, M. Tinidazole in the treatment of amoebic liver abscess. *Curr Ther Res*, v. 20 p. 32-35, 1976.
3. CARMONA, O.; SILVA, H. & ACOSTA, H. Vaginitis due to Gardnerella vaginalis treatment with tinidazole. *Curr Ther Res*, a v. 33 p. 898-904, 1983.
4. EKGREN, J.; NORLING, B. K.; & DEGRE, M. Comparison of tinidazole given as a single dose and on 2 consecutive days for the treatment of nonspecific bacterial vaginosis. *Gynecol Obstet Invest*, v. 26 p. 313-317, 1988.
5. MASRY, NAE.; FARID, Z.; & MINER, F. Treatment of giardiasis with tinidazole. *Am J Trop Med Hyg*, v. 27, p. 201-202, 1978.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

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

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

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

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: o tinidazol é rápida e completamente absorvido após administração oral. A absorção sistêmica da forma farmacêutica vaginal é mínima em 10% quando comparado com a administração oral.

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

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

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

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

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

Estudos em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 22 mL/min) indicam que não existe alteração estatisticamente significativa nos parâmetros farmacocinéticos de tinidazol nestes pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Toxicidade de dose repetida

Um estudo de toxicologia de dose repetida foi realizado em cães beagle usando dosagem oral de tinidazol a 100 mg/kg/dia, 300 mg/kg/dia e 1000 mg/kg/dia por 28 dias. No dia 18 do estudo, a dose mais elevada foi reduzida para 600 mg/kg/dia devido a sinais clínicos graves. Os dois efeitos relacionados com o composto observados nos cães tratados com tinidazol foram aumento da atrofia do timo em ambos os sexos a médias e altas doses, e atrofia da próstata em todas as doses nos machos. Foi determinado um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 100 mg/kg/dia para as fêmeas. Não foi identificado NOAEL para os homens devido à atrofia mínima da próstata a 100 mg/kg/dia (aproximadamente 0,9 vezes a dose humana mais elevada com base nas comparações da AUC plasmáticas).

Mutagenicidade/carcinogenicidade

O tinidazol mostrou alguma evidência de potencial mutagênico. Em um ensaio de mutagenicidade *in vitro*, o tinidazol foi mutagênico em TA 100, teste de cepa *S. typhimurium* com e sem o sistema de ativação metabólica. O tinidazol foi negativo para mutagenicidade em um sistema de cultura de células de mamíferos utilizando células pulmonares de hamster chinês V79 (HGPRT sistema de teste) e negativo para genotoxicidade no ovário de hamster chinês (CHO) teste de troca de cromátides irmãs. O tinidazol foi positivo para genotoxicidade *in vivo* no teste de micronúcleo do rato.

Os estudos de carcinogenicidade do tinidazol em ratos, camundongos ou hamsters não foram relatados. No entanto, o metronidazol, um nitroimidazol quimicamente relacionado, tem sido relatado como carcinogênico em camundongos e ratos, mas não em hamsters. Em vários estudos, o metronidazol mostrou evidência de tumorigênese pulmonar, hepática e linfática em camundongos e tumores mamários e hepáticos em ratas.

Toxicidade reprodutiva

O tinidazol não causou malformações em camundongos ou ratos. Um estudo de toxicidade de desenvolvimento embrionário-fetal em camundongas grávidas não indicou toxicidade embriofetal no nível de dose mais elevado de 2.500 mg/kg (aproximadamente 6 vezes a dose terapêutica humana mais elevada com base nas conversões da área de superfície corporal). Num estudo de toxicidade de desenvolvimento embrio-fetal em ratas grávidas, observou-se uma viabilidade embrio-fetal reduzida a 500 e 2000 mg/kg/dia e observou-se atraso de crescimento (redução do peso fetal e aumento das variações esqueléticas) a 500 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a dose terapêutica humana mais alta com base nas conversões da área de superfície corporal). Num estudo de toxicidade de desenvolvimento em ratas prenhes com doses de GD 1-21 as quais foram permitidas parir e criar sua prole, foi observada uma maior incidência de mortalidade fetal a 600 mg/kg; o NOAEL para toxicidade no desenvolvimento foi de 300 mg/kg.

Num estudo de fertilidade masculina em ratos tratados com tinidazol, a fertilidade masculina foi reduzida para 600 mg/kg/dia. A degeneração dos túbulos seminíferos nos testículos nos testes com efeitos correspondentes nas medidas espermatogênicas foi observada nos níveis de dose de 300 e 600 mg/kg/dia. O NOAEL para efeitos testiculares e espermatogênicos foi de 100 mg/kg/dia (aproximadamente 0,5 vezes a dose terapêutica humana mais elevada com base nas conversões da área de superfície corporal). Em outro estudo de fertilidade, observou-se uma redução da fertilidade em ratos a 300 mg/kg/dia e em ratas a 150 e 300 mg/kg/dia após 20 dias de administração da dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Fármacos com estrutura química similar, incluindo o tinidazol, foram associados a vários distúrbios neurológicos como tonturas, vertigem, ataxia, neuropatias periféricas e raramente convulsões. Se houver o desenvolvimento de qualquer um destes sinais neurológicos durante o tratamento com tinidazol, o mesmo deve ser descontinuado. A carcinogenicidade foi observada em camundongos e ratos tratados de maneira crônica com metronidazol, um outro agente nitroimidazólico. Apesar dos dados de carcinogenicidade não estarem disponíveis para o tinidazol, os dois fármacos são estruturalmente relacionados e, portanto, existe um potencial para efeitos biológicos similares. Os resultados de mutagenicidade com tinidazol foram variados (positivo e negativo) (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos). O uso de tinidazol para tratamento mais longo do que o usual deve ser cuidadosamente considerado.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Gravidez

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos). O tinidazol atravessa a barreira placentária. Uma vez que os efeitos de compostos desta classe no desenvolvimento fetal ainda não são definitivamente conhecidos, tinidazol é contraindicado no primeiro trimestre da gravidez.

Não existem evidências de que tinidazol seja prejudicial durante os últimos estágios da gravidez, mas este deve ser usado no segundo e terceiro trimestres somente nos casos em que seu uso é absolutamente necessário, quando os benefícios do tratamento superarem os possíveis riscos para a mãe e para o feto (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Pletil® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

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

Fertilidade

A fertilidade masculina e feminina pode ser afetada com base em estudos em animais que demonstraram efeitos adversos na fertilidade masculina e feminina (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pletil® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade e pode ser utilizado por 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos circulares de cor branca, biconvexos e superfícies lisas.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A) Profilaxia

Prevenção de infecções pós-operatórias

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

B) Tratamento

Infecções anaeróbias

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

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

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

Vaginite inespecífica

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

Tricomoniase urogenital

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

Dose oral única de 2 g.

Giardiase

Dose oral única de 2 g.

Amebíase intestinal

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

Amebíase extra intestinal

Dose única diária de 2 g durante 3 dias consecutivos.

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

Uso na Insuficiência Renal

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

MODO DE USAR

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Tabela de Reações Adversas

Classe de sistemas de órgãos	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo		Leucopenia
Distúrbios do sistema imunológico		Hipersensibilidade a medicamentos
Distúrbios de nutrição e metabolismo	Diminuição de apetite	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Convulsões Neuropatia periférica Parestesia Hipoestesia Distúrbios sensoriais Ataxia Tontura Disgeusia
Distúrbios no labirinto e ouvido	Vertigem	
Distúrbios vasculares		Rubor
Distúrbios gastrintestinais	Vômito Diarreia Náusea Dor abdominal	Glossite Estomatite Descoloração da língua
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	Dermatite alérgica Prurido	Angioedema Urticária
Distúrbios urinário e renal		Cromatúria
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Pirexia Fadiga

Tabela de Reações Adversas

Classe de sistemas de órgãos	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
------------------------------	-------------------------------	--

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

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

Tratamento

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

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



III - DIZERES LEGAIS

MS – 1.2110.0378

Farmacêutica Responsável: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167

Registrado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 - São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado e Embalado por:

Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/12/2020.

PLECOR_10

S@C
0800-0160625
www.wyeth.com.br

A Wyeth é uma empresa do Grupo



Wyeth®

