

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO (DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL)
CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA.**

METRONIDAZOL 500mg
TABLETAS

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Tableta contiene:
Metronidazol..... 500 mg
Excipientes..... c.s.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la lactosa, malabsorción de lactosa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene colorante tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

3. INFORMACION CLINICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Las indicaciones terapéuticas proceden de la actividad antiparasitaria y antibacteriana de metronidazol y sus características farmacocinéticas.

Se limita el uso a infecciones causadas por gérmenes definidos como sensibles:

- ✓ Amebiasis
- ✓ Tricomoniasis urogenitales
- ✓ Vaginitis no especificada
- ✓ Giardiasis
- ✓ Tratamiento curativo de infecciones médico-quirúrgicas causadas por bacterias anaerobias sensibles.
- ✓ Tratamiento curativo concomitante después de regímenes parenterales para infecciones causadas por bacterias anaerobias sensibles.

Debe tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

• **Amebiasis**

- ✓ Adultos: 1,50 g por día en tres tomas.
- ✓ Niños: 30 a 40 mg/kg/día en tres tomas.

En caso de absceso hepático amebiano, se debe realizar el drenaje o aspiración del pus conjuntamente con el tratamiento con metronidazol.

La duración del tratamiento es de 7 días consecutivos.

• **Tricomoniasis**

- ✓ En la mujer (Uretritis y vaginitis por Trichomonas), tratamiento con dosis única de 2 g en una sola toma (4 tabletas).

Es importante que la pareja sea tratada en simultáneo, aún si no presenta síntomas o si se obtuvieron resultados negativos en las pruebas de laboratorio.

- **Giardiasis**
 - ✓ Adultos: 750 mg a 1 g por día durante cinco días consecutivos.
 - ✓ Niños: de 10 a 15 años: 500 mg/día.
- **Vaginitis no especificada**
 - ✓ 500 mg dos veces al día durante 7 días.

El tratamiento también deberá ser realizado por la pareja, en simultáneo.
- **Tratamiento de infecciones de gérmenes anaerobios sensibles**
(Tratamiento principal o como tratamiento alternativo)
 - ✓ Adultos: 1 a 1,5 g/día.
 - ✓ Niños: 20 a 30 mg/kg/día.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- ✓ Hipersensibilidad al metronidazol o a la familia de imidazoles o alguno de los excipientes mencionados en la sección 5.1.
- ✓ Pacientes con alergia al maíz (distinta de la enfermedad celíaca) (ver sección 3.4)
- ✓ Niños menores de 6 años, debido a la forma de dosificación (ver sección 3.4)

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad / piel y tejido subcutáneo

Reacciones alérgicas, incluyendo shock anafiláctico pueden ocurrir y ser potencialmente mortales (ver sección 3.8) En ese caso, el metronidazol deberá ser interrumpido y deberá reemplazarse por un tratamiento médico apropiado.

La aparición de un eritema febril generalizado con pústulas, al inicio del tratamiento, sugiere la posibilidad de una pustulosis exantemática aguda generalizada (ver sección 3.8); la cual requiere la interrupción del tratamiento y la contraindicación de toda nueva administración de metronidazol solo o asociado.

Se han reportado reacciones severas en la piel con metronidazol, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson, síndrome de Lyell, Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG). Los pacientes deben estar informados de los signos y síntomas, y debe realizarse una estricta vigilancia de la piel.

La aparición de signos o síntomas del síndrome de Stevens Johnson, síndrome de Lyell (por ejemplo, erupción progresiva a menudo acompañada de ampollas o lesiones de las membranas mucosas) o PEAG (eritema febril generalizado asociado con pústulas) (ver sección 3.8) implica la interrupción del tratamiento y la contraindicación de cualquier nueva administración de metronidazol solo o en combinación.

Sistema nervioso central

Si aparecen síntomas sugestivos de encefalopatía o síndrome cerebeloso, la atención al paciente deberá ser reevaluado de inmediato y el tratamiento con metronidazol deberá interrumpirse.

Casos de encefalopatía se han reportado durante la monitorización del fármaco después de la comercialización. También se han observado cambios en el IRM asociados a una encefalopatía (ver sección 3.8) Las lesiones observadas son localizadas frecuentemente en el cerebelo (particularmente en el núcleo dentado) y en el esplenio del cuerpo calloso. En gran parte los casos de encefalopatía y de

cambios del IRM son reversibles al fin del tratamiento. Excepcionalmente se reportaron casos mortales.

Monitorizar la aparición de signos que sugieran encefalopatía o empeoramiento de los pacientes que padecen condiciones neurológicas centrales.

En caso de meningitis aséptica con metronidazol, la reintroducción al tratamiento no se recomienda o deberá ser objeto de una evaluación de la relación riesgo-beneficio en caso de infecciones graves.

Sistema nervioso periférico

Monitorizar los signos sugestivos de neuropatía periférica, especialmente durante la terapia prolongada o en pacientes con trastornos neurológicos graves, crónicos o evolutivos.

Trastornos psiquiátricos

Reacciones psicóticas con un posible comportamiento de riesgo para el paciente, pueden ocurrir después de la primera toma del tratamiento, especialmente en el caso de historia psiquiátrica (ver sección 3.8). El metronidazol deberá ser suspendido y se deberán tomar inmediatamente medidas terapéuticas.

Trastornos sanguíneos

Si hay antecedentes de trastornos hematológicos, tratamiento con dosis altas o tratamientos prolongados, se recomienda realizar regularmente análisis de sangre, especialmente el recuento de leucocitos.

En caso de leucopenia, la oportunidad de continuar con el tratamiento depende de la gravedad de la infección.

Excipientes con efectos conocidos

Este medicamento puede ser administrado en caso de enfermedad celiaca. El almidón de maíz puede contener gluten, pero sólo elemento traza y por lo tanto se considera seguro para las personas con enfermedad celíaca.

Población pediátrica

La toma de las tabletas está contraindicada en niños menores de 6 años. Hay presentaciones con base de metronidazol adaptadas para niños.

Interacciones con otros medicamentos

El uso concomitante de metronidazol y alcohol no es recomendable (ver sección 3.5).

El uso concomitante de metronidazol y busulfán no es recomendable (ver sección 3.5).

El uso concomitante de metronidazol y disulfiram no es recomendable (ver sección 3.5)

Interacciones con exámenes paraclínicos

El metronidazol puede inmovilizar las *treponemas* y por lo tanto dar un falso positivo en la prueba de Nelson.

Se ha reportado casos de hepatotoxicidad severa / insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos muy graves con un inicio muy rápido después de empezar el tratamiento en pacientes con síndrome de Cockayne, con productos que contienen metronidazol para uso sistémico. En estas poblaciones, el metronidazol debe utilizarse después de una evaluación minuciosa del riesgo-beneficio, y sólo si no hay

tratamiento alternativo disponible. Los exámenes de la función hepática deben realizarse justo antes, durante y después del tratamiento, hasta que la función hepática se encuentre dentro de los límites normales, o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática se elevan notoriamente durante el tratamiento, se debe interrumpir el medicamento.

Los pacientes con síndrome de Cockayne se les debe aconsejar, reportar inmediatamente a su médico de cualquier síntoma potencial de daño hepático, y dejar de tomar metronidazol.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efecto antabus

Son varios los medicamentos que provocan un efecto antabus con el alcohol. No es recomendable su asociación con alcohol. Considerar la eliminación completa de los medicamentos refiriéndose a su vida media, antes de volver a tomar bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol.

Combinaciones no deseadas

+Alcohol (bebida o excipiente)

Efecto antabus (bochorno, enrojecimiento, vómitos, taquicardia). Evitar la toma de bebidas alcoholizadas y de medicamentos que contengan alcohol.

+Busulfán

Con altas dosis de busulfán: concentración duplicada de busulfán con metronidazol.

+Disulfiram

Riesgo de episodios psicóticos agudos o estados de confusión, reversibles con la suspensión del medicamento.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

+Anticonvulsivantes inductores enzimáticos

Disminución de las concentraciones plasmáticas del metronidazol al aumentar su metabolismo hepático por el inductor.

Se deberá realizar vigilancia clínica y un posible ajuste de la dosis de metronidazol durante el tratamiento con el inductor y después de la suspensión.

+Rifampicina

Disminución de las concentraciones plasmáticas del metronidazol al aumentar su metabolismo hepático por la rifampicina.

Se deberá realizar vigilancia clínica y un posible ajuste de la dosis de metronidazol durante el tratamiento con rifampicina y después de la interrupción.

+Litio

Aumento de las concentraciones séricas de litio y toxicidad con signos de sobredosis de litio.

Estricto control de los niveles séricos de litio y un posible ajuste de la dosis de litio.

Combinaciones que deben tenerse en cuenta

+Fluorouracilo (por explotación, tegafur y capecitabina)

Aumento de la toxicidad del Fluorouracilo por disminución del aclaramiento.

Problemas especiales del desequilibrio de INR

Han sido reportados varios casos de aumento de la actividad de los anticoagulantes orales en los pacientes tratados con antibióticos. El contexto infeccioso o

inflamatorio, la edad y el estado general del paciente parecen ser factores de riesgo. En estas circunstancias, es difícil realizar el tratamiento de las enfermedades infecciosas y evitar la aparición del desequilibrio de INR. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son los más indicados como: las fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Estudios realizados en animales no revelaron ningún efecto teratogénico. En la ausencia de efectos teratogénicos en animales, no se espera que suceda en humanos. De hecho, hasta la fecha, las sustancias responsables de malformaciones en humanos han demostrado ser teratogénicos en animales durante estudios realizado en ambas especies.

Clínicamente, el análisis de un gran número de embarazos expuestos particularmente con metronidazol no indica efectos teratogénicos o fetotóxicos. Sin embargo, sólo los estudios epidemiológicos permiten verificar la ausencia de riesgo. En consecuencia, de ser necesario, el metronidazol puede ser prescrito durante el embarazo.

Lactancia

El metronidazol pasa a la leche materna, evitar la administración de este medicamento durante la lactancia.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Se debe advertir a los pacientes el riesgo potencial de mareos, confusión, alucinaciones, convulsiones o alteraciones visuales y en caso de presentar estos trastornos, se recomendará no conducir o manejar maquinaria.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos

- Alucinaciones
- Reacciones psicóticas con presencia de paranoia o delirio, con posible aislamiento de las ideas o actos suicidas (ver sección 3.4).
- Depresión

Trastornos del sistema nervioso

- Neuropatía sensitiva periférica
- Cefaleas
- Vértigos
- Confusión
- Convulsiones
- Encefalopatía, la cual puede estar asociada con cambios en el IRM generalmente reversible al suspender el tratamiento. Excepcionalmente se reportaron casos mortales (ver sección 3.4).
- Síndrome cerebeloso subagudo (ataxia, disartria, nistagmo, temblores) (ver sección 3.4).
- Meningitis aséptica (ver sección 3.4).

Trastornos visuales

- Trastornos visuales transitorios como visión borrosa, diplopía, miopía, disminución de la capacidad visual, cambios en la visión del color.
- Neuropatías / neuritis óptica.

Trastornos gastrointestinales

- Trastornos digestivos leves (dolores epigástricos, náusea, vómitos, diarrea).
- Glositis con sensación de sequedad en la boca, estomatitis, trastornos del gusto, anorexia.
- Pancreatitis reversible tras la interrupción del tratamiento.
- Decoloración o alteración del aspecto de la lengua (mucosas).

Trastornos hepatobiliares

- Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina) casos muy raros de insuficiencia hepática citolítica (tal vez ictericia), colestásico o mixto. Se han notificado casos aislados de insuficiencia hepática que pueden requerir trasplante hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Enrojecimiento, picazón, sarpullido en ocasiones febril.
- Urticaria, angioedema, shock anafiláctico (ver sección 3.4).
- Casos raros de pustulosis exantemática generalizada aguda (ver sección 3.4).
- Síndrome de Lyell.
- Síndrome de Stevens Johnson.
- Eritema pigmentado fijo.

Diversos

- Aparición de una coloración marrón-rojiza en la orina debido a la presencia de pigmentos hidrosolubles proveniente del metabolismo del producto.

Reporte de Reacciones Adversas

El reporte de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante, dado que permite una monitorización continua de la relación beneficio-riesgo del medicamento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Se ha reportado intentos de suicidio y sobredosis accidental con la administración de una dosis única de hasta 12 g.

Los síntomas se limitan a vómitos, ataxia, ligera desorientación. No hay antídoto específico para la sobredosis de metronidazol. En caso de sobredosis, el tratamiento es sintomático.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo Farmacoterapéutico: Antibiótico, Antibacteriano, Antiparasitario de la familia de 5-nitroimidazol.

Código ATC: J01XD01-P01AB01.

(J: Antiinfeccioso, otros antibacterianos derivados de imidazoles–P: antiprotozoarios, medicamentos contra la amebiasis y otros protozoos derivados del metronidazol).

Los valores críticos separan las cepas sensibles de las cepas de sensibilidad intermedia y estas últimas de las resistentes: $S \leq 4 \text{ mg/L}$ y $R > 4 \text{ mg/L}$.

La prevalencia de la Resistencia adquirida puede variar dependiendo de la geografía y el tiempo para determinadas especies. Por lo tanto, es conveniente disponer de información sobre la prevalencia de la resistencia local, sobre todo si se trata de infecciones graves. Estos datos pueden aportar sólo una orientación acerca de las probabilidades de la sensibilidad de una cepa bacteriana a este antibiótico.

Cuando la variabilidad de la prevalencia de resistencia es conocida para una especie bacteriana, se indica en la siguiente tabla:

Categorías	Frecuencia de resistencia adquirida en Francia (> 10%) (valores extremos)
Especies sensibles	
Aerobios gramnegativos	
<i>Helicobacter pylori</i>	30%
Anaerobios	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bifidobacterium</i>	60 – 70%
<i>Bilophila</i>	
<i>Clostridium</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Eubacterium</i>	20 – 30%
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Verillonella</i>	
Especies resistentes	
Aerobios gramnegativos	
<i>Actinomyces</i>	
Anaerobios	
<i>Mobiluncus</i>	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Actividad antiparasitaria	
<i>Entamoeba histolytica</i>	
<i>Giardia intestinalis</i>	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Luego de la administración oral, el metronidazol es absorbido rápidamente, 80% en menos de una hora. Los picos séricos obtenidos después de la administración oral son similares a los obtenidos luego de la administración intravenosa de dosis equivalentes.

La biodisponibilidad por vía oral es de 100%. No se altera significativamente por la ingestión simultánea de alimentos.

Distribución

- Aproximadamente 1 hora después de la dosis única de 500mg, la concentración sérica máxima alcanzada es en promedio, 10 microgramos/mL. Después de 3 horas, la concentración sérica media es de 13.5 microgramos/mL.
- La vida media plasmática es de 8 a 10 horas.
- La unión a las proteínas sanguíneas es baja: menos del 20%.
- El volumen aparente de distribución es aproximadamente de 40 L (0.65 L/Kg)

- La difusión es rápida e importante, con concentraciones séricas en: pulmones, riñones, hígado, piel, bilis, líquido cefalorraquídeo, saliva, semen, secreciones vaginales. El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna.

Biotransformación

El metabolismo es principalmente hepático. Por oxidación, se forman dos compuestos principales:

- El metabolito "alcohol", metabolito principal, con una actividad bactericida en las bacterias anaerobias en promedio de 30% de metronidazol y una vida media de eliminación de aproximadamente 11 horas.
- El metabolito "ácido", en pequeñas cantidades y teniendo actividad bactericida de aproximadamente 5% de metronidazol.

Excreción

- Fuerte concentración hepática y biliar. Baja concentración cólica. Baja eliminación fecal. Excreción principalmente urinaria ya que el metronidazol y los metabolitos oxidados, excretados en la orina representan aproximadamente 35 a 65% de la dosis administrada.

5. DATOS FARMACEUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa Monohidrato
Almidón de Maíz
Almidón Glicolato Sódico
Color Amarillo No 5 FD&C
Povidona
Estearato de Magnesio
Talco
Agua purificada

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.3 INFORMACIÓN RELACIONADA A LA FECHA DE EXPIRACIÓN.

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C, protegido de la luz y la humedad.
No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

No aplica.

6. REFERENCIA

ANSM
06/2017
CCDS V12
SANOFI-AVENTIS FRANCIA

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 1
Noviembre/2016