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

TINIDAZOL 500 mg
TABLETAS RECUBIERTAS

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada Tableta recubierta contiene:

Tinidazol..... 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

Tratamiento de las siguientes infecciones:

- Erradicación de *Helicobacter pylori* asociada con úlceras duodenales, en presencia de terapia con antibióticos y supresora de ácido (véase la sección 3.2).
- Infecciones anaerobias tales como:
 - ✓ Infecciones intraperitoneales: peritonitis, absceso.
 - ✓ Infecciones ginecológicas: endometritis, endomiometritis, absceso tubo ovárico.
 - ✓ Septicemia bacteriana.
 - ✓ Infecciones de heridas posoperatorias.
 - ✓ Infecciones de la piel y tejidos blandos.
 - ✓ Infecciones de las vías respiratorias altas y bajas: neumonía, empiema, absceso pulmonar.
- Vaginitis inespecífica.
- Gingivitis ulcerosa aguda.
- Tricomoniasis genitourinaria en pacientes de sexo tanto femenino como masculino.
- Giardiasis.
- Amebiasis intestinal.
- Afectación amebiana del hígado.
- Profilaxis: la prevención de infecciones posoperatorias provocadas por bacterias anaerobias, especialmente las asociadas con cirugía colónica, gastrointestinal y ginecológica

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

Posología

Erradicación de *H. pylori* asociada con úlceras duodenales:

Adultos: la dosis habitual de Tinidazol es de 500 mg dos veces al día coadministrado con 20 mg de omeprazol dos veces al día y 250 mg de claritromicina dos veces al día durante 7 días.

Estudios clínicos que usan este régimen de 7 días han mostrado tasas de erradicación de *H. pylori* similares cuando se usó 20 mg de omeprazol una vez al día.

Infecciones anaerobias:

Adultos: una dosis inicial de 2 g el primer día seguida por 1g administrado diariamente como dosis única o como 500 mg dos veces al día. El tratamiento durante de 5 a 6 días será adecuado generalmente pero debe usarse el juicio clínico en la determinación de la duración de la terapia, particularmente cuando puede ser difícil la erradicación de la infección de determinados sitios. Se recomienda la observación clínica y de laboratorio de rutina si se considera necesario continuar con la terapia durante más de 7 días.

Niños: < 12 años – no se dispone de datos.

Vaginitis inespecífica:

Adultos: se ha tratado satisfactoriamente la vaginitis inespecífica con una dosis oral única de 2 g. Se han logrado mayores tasas de curación con dosis únicas de 2 g en 2 días consecutivos (dosis total de 4 g).

Gingivitis ulcerosa aguda:

Adultos: una dosis oral única de 2 g.

Tricomoniasis genitourinaria:

(Cuando se confirma la infección con *Trichomonas vaginalis*, se recomienda el tratamiento simultáneo del cónyuge).

Adultos: una dosis única de 2 g.

Niños: una dosis única de 50 a 75 mg/kg de peso corporal. Puede ser necesario repetir esta dosis.

Giardiasis:

Adultos: una dosis única de 2 g.

Niños: una dosis única de 50 a 75 mg/kg de peso corporal. Puede ser necesario repetir esta dosis.

Amebiasis intestinal:

Adultos: una dosis única diaria de 2 g durante de 2 a 3 días.

Niños: una dosis única diaria de 50 a 60 mg/kg de peso corporal en cada uno de 3 días sucesivos.

Afectación amebiana del hígado:

Adultos: la dosificación total varía de 4,5 a 12 g, dependiendo de la virulencia de *Entamoeba histolytica*.

Para afectación amebiana del hígado, puede requerirse la aspiración de pus además de la terapia con Tinidazol 500 mg Tabletas recubiertas.

Debe iniciarse el tratamiento con de 1,5 a 2 g como dosis oral única diaria durante tres días.

Ocasionalmente, cuando un ciclo de tres días sea ineficaz, puede continuarse con el tratamiento durante hasta seis días.

Niños: una dosis única de 50 a 60 mg/kg de peso corporal al día durante cinco días sucesivos.

Uso en insuficiencia renal:

Generalmente no son necesarios ajustes de la dosificación en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, dado que el tinidazol se retira fácilmente por la hemodiálisis, los pacientes pueden requerir dosis adicionales de tinidazol para compensarlo.

Prevención de infección posoperatoria:

Adultos: una dosis única de 2 g aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

Niños: < 12 años – no se dispone de datos.

Se recomienda que se tome Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas durante o después de una comida.

Uso en ancianos: no existen recomendaciones especiales para este grupo de edad.

Forma de administración:

Administración oral. Deben ingerirse las tabletas recubiertas completas con un vaso de agua durante o después de una comida.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 5.1.

Como con otros fármacos de estructura similar, Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas está contraindicado en pacientes que tienen, o con una historia de, discrasia sanguínea, aunque no se han observado anomalías hematológicas persistentes en estudios clínicos o con animales.

Debe evitarse el tinidazol en pacientes con trastornos neurológicos orgánicos. No debe administrarse tinidazol, otros derivados de 5-nitroimidazol o cualquiera de los componentes de este producto a pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

El uso de Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo y en madres en periodo de lactancia (véase la sección 3.6).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como con compuestos relacionados, deben evitarse las bebidas alcohólicas durante la terapia con Tinidazol 500 mg Tabletas recubiertas por la posibilidad de una reacción similar a disulfiram (sofocos, calambres abdominales, vómitos,

taquicardia). Debe evitarse el alcohol hasta 72 horas después de interrumpir el tratamiento con Tinidazol 500 mg Tabletas recubiertas.

Los fármacos de estructura química similar también han producido diversas alteraciones neurológicas tales como mareo, vértigo, falta de coordinación y ataxia. Si durante la terapia con Tinidazol 500 mg Tabletas recubiertas se desarrollan signos neurológicos anómalos, debe interrumpirse la terapia.

Se ha observado carcinogenicidad en ratones y ratas tratados de manera prolongada con metronidazol, otro agente de nitroimidazol. Aunque no se dispone de datos de carcinogenicidad para tinidazol, los dos fármacos están relacionados estructuralmente y, por tanto, existe un potencial de efectos biológicos similares.

Los resultados de mutagenicidad con tinidazol fueron mixtos (positivos y negativos) (véase la sección 4.3). Debe considerarse con cuidado el uso de tinidazol durante un tratamiento más prolongado del requerido habitualmente.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Alcohol: el uso concurrente de tinidazol y alcohol puede producir una reacción similar a disulfiram y debe evitarse, (véase la sección 3.4, Advertencias y precauciones).

Anticoagulantes: se ha mostrado que fármacos de estructura química similar potencian los efectos de los anticoagulantes orales. Debe monitorizarse estrechamente el tiempo de protrombina y deben realizarse ajustes de la dosis de los anticoagulantes según sea necesario.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo:

Estudios de fecundidad en ratas que recibieron 100 mg y 300 mg de tinidazol/kg no tuvieron efecto sobre la fecundidad, pesos de adulto y cría, gestación, viabilidad o lactancia. Hubo un aumento ligero, no significativo, en la tasa de resorción a la dosis de 300 mg/kg.

Tinidazol atraviesa la barrera placentaria. Puesto que se desconocen los efectos de compuestos de esta clase sobre el desarrollo fetal, está contraindicado el uso de tinidazol durante el primer trimestre. No hay evidencias de que Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas sea perjudicial durante las últimas fases del embarazo, pero su uso durante el segundo y el tercer trimestre requiere que se sopesen los beneficios potenciales frente a posibles peligros para la madre o el feto.

Lactancia:

Tinidazol se excreta en la leche materna. Tinidazol puede seguir apareciendo en la leche materna durante más de 72 horas tras la administración. Las mujeres no deben dar de mamar hasta al menos 3 días después de haber dejado de tomar Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No deben ser necesarias precauciones especiales. Sin embargo, fármacos de estructura química similar, incluyendo Tinidazol 500 mg Tabletas recubiertas, se han asociado con diversas alteraciones neurológicas tales como mareo, vértigo, ataxia, neuropatía periférica (parestesia, alteraciones sensoriales, hipostesia) y rara vez convulsiones. Si se desarrolla cualquier signo neurológico anómalo durante la terapia con Tinidazol 500 mg Tabletas recubiertas, debe interrumpirse el tratamiento con el fármaco.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios notificados han sido generalmente infrecuentes, leves y autolimitados.

Los efectos secundarios notificados se enumeran a continuación según la frecuencia y la clasificación de clase de sistema-órgano de MedDRA. Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las RAM en orden de importancia clínica.

Se expresan las categorías de frecuencia como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).

<i>Clase de sistema-órgano</i>	<i>Frecuente</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad a fármacos
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Clase de sistema-órgano	Frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Convulsiones Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Alteraciones sensoriales Ataxia Mareo Disgeusia
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo	
Trastornos vasculares		Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Glositis Estomatitis Cambio de color de la lengua
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica Prurito	Angioedema Urticaria
Trastornos renales y urinarios		Cromaturia
Trastornos generales y anomalías en el sitio de administración		Pirexia Fatiga

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

En estudios con animales con dosis única con ratones y ratas, la DL₅₀ para ratones fue >3600 mg/kg y > 2300 mg/kg para la administración oral e intraperitoneal, respectivamente. Para ratas, la DL₅₀ fue >2000 mg/kg para la administración tanto oral como intraperitoneal.

Signos y síntomas de sobredosis: no se notifican sobredosis en seres humanos con Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas.

Tratamiento para la sobredosis: no hay un antídoto específico para el tratamiento de sobredosis con tinidazol. El tratamiento es sintomático y de apoyo.

Puede ser útil un lavado gástrico. Tinidazol puede dializarse fácilmente.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos para uso sistémico.
Código ATC: J01XD02

Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas es activo tanto frente a protozoos como frente a bacterias anaerobias estrictas. La actividad frente a protozoos implica *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

El modo de acción de Tinidazol frente a bacterias anaerobias y protozoos implica la penetración del fármaco en la célula del microorganismo y el daño posterior de hebras de ADN o la inhibición de su síntesis.

Tinidazol 500mg Tabletas recubiertas es activo frente a *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis* y la mayor parte de bacterias anaerobias incluyendo *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. y *Veillonella* spp.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) se asocia con enfermedad ácido-péptica incluyendo úlcera duodenal y úlcera gástrica en las que aproximadamente el 95% y el 80% de los pacientes están infectados, respectivamente, con este agente. *H. pylori* también está implicada como factor contribuyente principal en el desarrollo de gastritis y la recurrencia de úlcera en tales pacientes. Las evidencias sugieren una vinculación causal entre *H. pylori* y carcinoma gástrico.

Las evidencias clínicas han mostrado que la combinación de Tinidazol con omeprazol y claritromicina erradica el 91- 96% de aislados de *H. pylori*.

Diversos regímenes de erradicación de *H. pylori* diferentes han mostrado que la erradicación de *H. pylori* cura úlceras duodenales y reduce el riesgo de recurrencia de la úlcera.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tinidazol se absorbe rápidamente y por completo tras la administración oral. En estudios con voluntarios sanos que recibieron 2 g de tinidazol por vía oral, se lograron niveles séricos pico de 40-51 microgramos/ml en el plazo de dos horas y disminuyeron hasta entre 11-19 microgramos/ml a las 24 horas. Los voluntarios sanos que recibieron 800 mg y 1,6 g de tinidazol i.v. a lo largo de 10-15 minutos lograron concentraciones plasmáticas pico que oscilaron entre 14 y 21 mcg/ml para la dosis de 800 mg y promediaron 32 mcg/ml para la dosis de 1,6 g.

A las 24 horas tras la infusión, los niveles plasmáticos de tinidazol disminuyeron hasta 4-5 mcg/ml y 8,6mcg/ml, respectivamente, justificando la dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos disminuyen lentamente y puede detectarse tinidazol en plasma a concentraciones de hasta 1 microgramo/ml a las 72 horas tras la administración oral. La semivida de eliminación plasmática para tinidazol es de entre 12-14 horas.

El tinidazol se distribuye ampliamente en todos los tejidos corporales y también atraviesa la barrera hematoencefálica, obteniéndose concentraciones clínicamente eficaces en todos los tejidos. El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 50 litros. Aproximadamente el 12% del tinidazol en plasma se une a proteínas plasmáticas.

Tinidazol se excreta por el hígado y los riñones. Estudios en pacientes sanos han mostrado que a lo largo de 5 días, se excreta por los riñones el 60 - 65% de una dosis administrada, excretándose el 20-25% de la dosis administrada como tinidazol inalterado. Se excreta en las heces hasta el 5% de la dosis administrada.

Estudios en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 22 ml/min) indican que no hay un cambio estadísticamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de tinidazol en estos pacientes, (véase la sección 3.2).

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Se ha mostrado que el tinidazol es mutagénico en algunas cepas de bacterias sometidas a prueba in vitro (con y sin activación metabólica). El tinidazol fue negativo para mutagenicidad en un sistema de cultivo de células de mamífero que utilizaba células de pulmón de hámster chino V79 (sistema de prueba HGPRT) y negativo para genotoxicidad en el ensayo de intercambio de cromátidas hermanas de ovario de hámster chino (CHO). Tinidazol fue positivo para la genotoxicidad in vivo en el ensayo de micronúcleo de ratón.

5. DATOS FARMACEUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa Monohidrato
Croscarmelosa Sódica
Dióxido de Silicio Coloidal
Almidón de Maíz
Color Amarillo No 5 FD&C

Celulosa Microcristalina Tipo 101
Estearato de Magnesio
Povidona
Lauril Sulfato de Sodio

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

MHRA
06/2016
Pfizer Limited.

7. REVISIÓN LOCAL

Versión 1
Marzo/2020