

METRONIDAZOL DENVER FARMA

METRONIDAZOL 500 mg

Comprimidos

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido de Metronidazol Denver Farma 500 mg contiene:

Metronidazol 500 mg

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Diotilsulfosuccinato de sodio, Talco, Estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: J01X D01.

Antibacteriano, derivado del nitroimidazol.

INDICACIONES

- Tricomoniasis sintomática

Metronidazol Denver Farma está indicado para el tratamiento de la infección debida a *T. vaginalis* en mujeres y en hombres, a quienes se les ha detectado la presencia del Trichomonas mediante estudios apropiados.

- Tricomoniasis asintomática

Metronidazol Denver Farma está indicado en el tratamiento de la infección por *T. vaginalis* asintomática en mujeres cuando el microorganismo se asocia con endocervicitis, cervicitis o erosión cervical. Existe evidencia, de que la presencia de Trichomonas puede interferir en la exactitud de la evaluación de los frotis citológicos anormales, es conveniente realizar un frotis adicional, una vez que el parásito ha sido erradicado.

- Tratamiento de la Pareja Sexual asintomática

La infección por *T. vaginalis* es una enfermedad venérea. Por lo tanto, la pareja sexual asintomática de pacientes en tratamiento, deben ser tratados simultáneamente, si se ha encontrado que el microorganismo está presente, a fin de evitar la reinfección de la pareja. La decisión, en cuanto a si se debe tratar a la pareja masculina asintomática que presentó cultivo negativo o aquél a quien no se le realizó ningún cultivo, es individual. Al tomar esta decisión, hay que tener en cuenta que existe evidencia de que una mujer puede volver a infectarse, si su pareja sexual no recibió tratamiento. Dado que también, puede existir dificultad para aislamiento del microorganismo en el varón portador asintomático, en este caso, no se puede confiar en frotis y cultivos negativos. En caso de existir reinfección, la pareja sexual debe ser tratada con Metronidazol Denver Farma.

- Giardiasis

- Amebiasis

Metronidazol Denver Farma está indicado para el tratamiento de la amebiasis intestinal aguda (disentería amebiana) y absceso hepático amebiano.

En el caso del absceso hepático amebiano, una terapia con Metronidazol Denver Farma no evita la necesidad de la aspiración o drenaje de pus.

- Infecciones debidas a Bacterias Anaerobias

Metronidazol Denver Farma se indica en el tratamiento de infecciones severas causadas por bacterias anaerobias susceptibles.

Se deben realizar procedimientos quirúrgicos indicados, en conjunto con la terapia de Metronidazol. En un entorno mixto de infección mixta con gérmenes aeróbicos y anaeróbicos, se debe utilizar antimicrobianos apropiados para el tratamiento de la infección aeróbica además del Metronidazol.

- **Infecciones intrabdominales:** incluyendo peritonitis, absceso intraabdominal, y absceso hepático, causada por especies de Bacteroides incluyendo el grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Clostridium sp*, *Eubacterium sp*, *Peptococcus sp* y *Peptostreptococcus sp*.

- **Infecciones de la piel y de la estructura de la piel:** causadas por Bacteroides incluyendo el grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *Clostridium sp*, *Peptococcus sp*, *Peptostreptococcus sp* y *Fusobacterium sp*).

- **Infecciones ginecológicas:** incluyendo endometritis, endomiometritis, absceso del tubo-ovárico, e infección del tracto vaginal postquirúrgica, causada por Bacteroides incluyendo el grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *Clostridium sp*, *Peptococcus sp*, *Peptostreptococcus sp* y *Fusobacterium sp*).

- **Sepsis bacteriana:** causada por especies de Bacteroides incluyendo el grupo *B. fragilis* (*Clostridium sp*, *B. fragilis* sp).

- **Infecciones de huesos y articulaciones:** (como terapia adyuvante), causada por especies de Bacteroides incluyendo el *B. fragilis* sp.

- **Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC):** incluyendo meningitis y abscesos cerebrales, causadas por especies de Bacteroides incluyendo el grupo *B. fragilis* sp.

- **Infecciones del tracto respiratorio inferior:** incluyendo la neumonía, empiema y absceso pulmonar, causada por especies de Bacteroides incluyendo el grupo *B. fragilis* sp.

- **Endocarditis causada por especies de Bacteroides:** incluyendo el grupo *B. fragilis* sp.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia de Metronidazol y otros fármacos antibacterianos, Metronidazol Denver Farma sólo debe utilizarse para tratar o prevenir las infecciones que se han comprobado o que se sospecha fuertemente sean causadas por bacterias susceptibles. Se deben considerar el cultivo y la información de la susceptibilidad, cuando están disponibles, para la selección o modificación de la terapia antibacteriana.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción:

El Metronidazol ejerce su efecto antibacteriano en un ambiente anaeróbico sobre la mayoría de los gérmenes anaeróbicos obligados. Una vez que el Metronidazol entra en el microorganismo por difusión pasiva y es activado en el citoplasma de las bacterias anaerobias susceptibles, es reducido por las proteínas intracelulares transportadoras de electrones transfiriendo un electrón al grupo nítrito del Metronidazol y la formación de un radical libre nítroso. Por esta alteración de la molécula de Metronidazol, se crea un gradiente de concentración que favorece el transporte intracelular de la droga. La forma reducida del Metronidazol y los radicales libres

inhiben la síntesis del ADN bacteriano y favorecen su degradación provocando la muerte bacteriana. Metronidazol es activo contra la mayoría de los anaerobios estrictos, pero no posee una actividad clínicamente relevante contra los anaerobios facultativos y aerobios estrictos.

Resistencia a la droga:

Existe un potencial para el desarrollo de resistencia contra Metronidazol. La resistencia puede deberse a múltiples mecanismos que incluyen la disminución de la captación del fármaco, la alteración de la eficiencia de reducción, la sobreexpresión de las bombas de expulsión, la inactivación del fármaco y/o el aumento de la reparación del daño del ADN.

Metronidazol no posee ninguna actividad clínicamente relevante contra anaerobios facultativos o aerobios obligados.

Actividad In Vitro y en Infecciones Clínicas:

Metronidazol ha demostrado ser activo contra la mayoría de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como in vivo, y en las infecciones clínicas descriptas en las Indicaciones.

Anaerobios Gram positivo: *Clostridium sp*; *Eubacterium sp*; *Peptococcus sp*; *Peptostreptococcus sp*.

Anaerobios Gram negativo: Grupo Bacteroides fragilis (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*); *Fusobacterium sp*.

Protozoos parásitos: *Entamoeba histolytica*; *Trichomonas vaginalis*.

Los siguientes datos in vitro están disponibles, pero se desconoce su significado clínico:

Metronidazol exhibe concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) in vitro de ≤ 8 mcg/mL o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las siguientes bacterias; sin embargo, la seguridad y eficacia de Metronidazol en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a estas bacterias no se han establecido en forma adecuada y ensayos clínicos controlados.

Anaerobios Gram-negativos:

Grupo Bacteroides fragilis (*B. caccae*, *B. uniformis*).

Prevotella species (*P. bivia*, *P. buccae*, *P. disiens*).

Propiedades Farmacocinéticas

- Absorción

La disponibilidad del Metronidazol en el organismo es similar para la administración oral y endovenosa.

Metronidazol se absorbe bien, presentando un pico de concentración en plasma entre la 1^a y 2^a hora, después de su administración. La concentración de Metronidazol en plasma es proporcional a la dosis administrada.

La administración oral de 250 mg, 500 mg y 2000 mg produce un pico de concentración en plasma de 6 mcg/ml, 12 mcg/ml y 40 mcg/ml respectivamente. Estudios realizados, revelaron que no hay una diferencia significativa en la biodisponibilidad entre hombres y mujeres, ya que teniendo en cuenta las diferencias de peso, los niveles en plasma en el hombre son generalmente más bajos.

- Distribución

El Metronidazol es el componente que en mayor proporción aparece en el plasma, aunque también están presentes los metabolitos, pero en menores cantidades. Menos del 20% del Metronidazol circulante se encuentra unido a las proteínas plasmáticas.

El Metronidazol aparece en el líquido cefalorraquídeo, saliva y en la leche materna en concentraciones similares a las que se encuentran en el plasma.

Se encontraron concentraciones bactericidas de Metronidazol en el pus de abscesos hepáticos.

- Metabolismo - Excreción

La vía de eliminación más importante del Metronidazol y sus metabolitos es la orina (60% a 80% de la dosis), por vía fecal se elimina un 6% a 15% de la dosis. Los metabolitos que aparecen en la orina, son principalmente los resultantes de la oxidación de la cadena lateral [β -hidroxietil]-2-hidroximetil-5-nitroimidazol il 2-metil-5-nitroimidazol-1-il- ácido acético], el glucurónido conjugado, y el metronidazol como tal, en aproximadamente un 20% del total. Ambos, el compuesto original y el metabolito hidroxilado presentan actividad antimicrobiana in vitro.

El clearance renal del Metronidazol es aproximadamente 10ml/min/1.73m². La vida media promedio para la eliminación del Metronidazol en sujetos sanos es de 8 horas.

- Insuficiencia renal

La disminución de la función renal no altera la farmacocinética del Metronidazol en una dosis única. Sujetos con enfermedad renal terminal (ERT CLCR = 8.1 ± 9.1 ml /min) y que recibieron una dosis única intravenosa de 500 mg de Metronidazol presentaron 2 veces más alta la Cmax de hidroximetil metronidazol y 5 veces más alta la Cmáx de acetato de metronidazol, en comparación con sujetos sanos con función renal normal (CLCR = 126 ± 16 ml / min). Aunque debido a la acumulación creciente de metabolitos de Metronidazol en pacientes con ERT, se recomienda el monitoreo de dichos pacientes debido a los efectos adversos asociados con el Metronidazol.

- Efecto de la Diálisis

Después de una dosis única de 500 mg Metronidazol intravenoso u oral se investigó el clearance del Metronidazol en pacientes con ERT bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Una sesión de hemodiálisis que dura de 4 a 8 horas, remueve entre el 40% al 65% de la dosis administrada de Metronidazol, dependiendo del tipo de membrana del dializador usado y de la duración de la sesión.

Se debe considerar ajustar la dosis de Metronidazol si no se puede separar la diálisis de la administración. La diálisis peritoneal dura aproximadamente 7,5 horas removiendo alrededor del 10% de la dosis administrada de Metronidazol. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes ERT que están bajo DPCA.

- Insuficiencia hepática

Después de una infusión intravenosa de 500 mg de Metronidazol, el AUC24 principal para el Metronidazol resultó más elevado, un 114%, para los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) y un 53% y 53% en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B), comparado con sujetos sanos. No se produce un cambio significativo en el AUC24 para el hidroximetil metronidazol en estos pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa la reducción de la dosis de Metronidazol en un 50%, no siendo necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben ser monitoreados por los efectos adversos asociados con el Metronidazol.

- Pacientes geriátricos

Después de una dosis única de 500 mg de Metronidazol oral o intravenoso en pacientes mayores de 70 años que presentaban una disfunción renal o hepática, se obtuvo un AUC principal de 40% a 80% más elevado para el hidroximetil metronidazol (metabolito activo) y no hubo un incremento en el AUC principal del Metronidazol (compuesto original) comparado con sujetos sanos jóvenes menores de 40 años.

Los pacientes geriátricos, deben ser monitoreados debido a los efectos adversos asociados con el Metronidazol.

- Pacientes pediátricos

En un estudio realizado con niños recién nacidos, se observó que la capacidad para eliminar el Metronidazol se encontraba disminuida. La vida media de eliminación, medida durante los primeros 3 días de vida, era inversamente proporcional con la edad gestacional. En infantes cuyas edades gestacionales estaban entre 28 y 40 semanas, la vida media de eliminación estaba dentro del rango de 10.9 a 22.5 horas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tricomoniasis

- Mujer

Tratamiento de un día: Administrar 2 gramos de Metronidazol Denver Farma, en una única dosis o bien divididas en dos dosis de 1 gramo cada una, en el mismo día.

Curso de siete días de tratamiento: Administrar 250 mg tres veces al día durante 7 días consecutivos. Estudios comparativos controlados indicaron que la velocidad de curación, determinada por frotis vaginal y los signos y síntomas, puede ser mayor después de un tratamiento de 7 días que en el tratamiento de un día.

El régimen de dosificación debe ser individualizado. El tratamiento de dosis única puede asegurar el cumplimiento, del mismo, especialmente si es administrado bajo supervisión, en aquellos pacientes que no se puede confiar que realicen el tratamiento de 7 días en forma continua.

El tratamiento de 7 días minimiza la posibilidad de una reinfección, protegiendo al paciente suficientemente de los contactos sexuales hasta obtener un tratamiento adecuado.

Además algunos pacientes pueden tolerar mejor un tratamiento que el otro.

Las pacientes que están embarazadas no deben ser tratadas durante el primer trimestre, debe indicarse un tratamiento alternativo. El tratamiento de dosis única no debe usarse, ya que los niveles en sangre van a ser más elevados, y pueden alcanzar la circulación fetal.

Cuando se requiera repetir el tratamiento, se recomienda un intervalo de 4 a 6 semanas entre ambos tratamientos y que la infección por trichomonas sea confirmada mediante un estudio de laboratorio. Se debe hacer un recuento total y diferencial de leucocitos antes y después de reiniciar un nuevo tratamiento.

- Hombres

El tratamiento debe ser individualizado como en las mujeres.

Amebiasis

Adultos

Para amebiasis intestinal aguda (disentería amebiana aguda): 750 mg tres veces al día durante 5 a 10 días.

Para absceso hepático amebiano: 500 mg ó 750 mg tres veces al día durante 5 a 10 días.

Pacientes pediátricos: 35 a 50 mg/kg/24 horas, divididas en tres dosis, durante 10 días.

Infecciones Bacterianas Anaeróbicas

En el tratamiento de la mayoría de las infecciones graves anaeróbicas, se administra inicialmente Metronidazol generalmente por vía intravenosa.

La dosis oral usual para adultos es de 7,5 mg / kg cada seis horas (aprox. 500 mg para un adulto de 70 kg), la dosis máxima de 4 g no debe superarse en un período de 24 horas.

La duración habitual del tratamiento es de 7 a 10 días, sin embargo, las infecciones de los huesos y las articulaciones, de las vías respiratorias inferiores, y el endocardio pueden requerir un tratamiento más prolongado.

Giardiasis

Adultos

Tratamiento de 3 días: 2000 mg una vez al día.

Tratamiento de 5 días: 400 mg 3 veces al día.

Tratamiento de 7 a 10 días: 500 mg 2 veces al día.

Niños

7 a 10 años: 1000 mg una vez al día durante 3 días.

3 a 7 años: 600 – 800 mg una vez al día durante 3 días.

1 a 3 años: 500 mg una vez al día durante 3 días.

Ajuste de la Dosis

- Pacientes con insuficiencia hepática severa

Para los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C), la dosis de Metronidazol Denver Farma debe reducirse en un 50 %.

- Pacientes sometidos a hemodiálisis

La hemodiálisis elimina cantidades significativas de Metronidazol y sus metabolitos de la circulación sistémica. El clearance del Metronidazol dependerá del tipo de membrana de diálisis utilizada, de la duración de la sesión de diálisis, y de otros factores. Si la administración de Metronidazol no puede ser separada de la sesión de hemodiálisis, se debe considerar la suplementación de la dosis de Metronidazol después de la sesión de hemodiálisis, en función de la situación clínica del paciente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

Metronidazol Denver Farma está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Metronidazol u otros derivados nitroimidazoles o algún otro componente de la fórmula.

En los pacientes con tricomoniasis, Metronidazol Denver Farma está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo.

Reacción Psicótica con disulfiram

El uso de Metronidazol por vía oral se asocia a reacciones psicóticas en pacientes alcohólicos que están usando disulfiram simultáneamente. No se debe administrar Metronidazol a pacientes que han tomado disulfiram dentro de las últimas dos semanas (ver Advertencias y Precauciones).

Interacción con alcohol

El uso de Metronidazol oral se asocia con una reacción de tipo disulfiram-alcohol, incluyendo calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolores de cabeza, y enrojecimiento. Suspender el consumo de alcohol o productos que contengan propileenglicol durante y por lo menos tres días después de la terapia con Metronidazol (ver Advertencias y Precauciones).

Síndrome Cockayne

Metronidazol está contraindicado en pacientes que padecen el Síndrome Cockayne (una enfermedad genética rara con manifestaciones tales como retraso del crecimiento, envejecimiento prematuro y anomalías

neurológicas, entre otros). Se ha reportado hepatotoxicidad severa irreversible/fallo hepático agudo con desenlace fatal luego del inicio del tratamiento con Metronidazol en pacientes con Síndrome Cockayne (ver Efectos Adversos).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Efectos sobre el Sistema Nervioso Central y Periférico

Encefalopatía y neuropatía periférica. Se han reportado casos de encefalopatía y neuropatía periférica (incluida neuropatía óptica) en pacientes tratados con Metronidazol. Se han reportado casos de encefalopatía en asociación con toxicidad cerebelar caracterizada por ataxia, mareos y disartria.

En reportes de encefalopatía, se describieron lesiones del Sistema Nervioso Central (SNC) observados por Resonancia Magnética por imagen (MRI).

Los síntomas observados en el SNC son generalmente reversibles, desapareciendo a los pocos días o semanas de haberse discontinuado el tratamiento con Metronidazol.

También son reversibles, las lesiones del SNC observados por MRI.

Se ha reportado casos de neuropatía periférica, especialmente del tipo sensorial, que se caracteriza por entumecimiento o parestesia en una extremidad.

Se han reportado crisis convulsivas en pacientes tratados con Metronidazol.

- Meningitis aséptica

Se han reportado casos de meningitis aséptica, en pacientes tratados con Metronidazol.

Los síntomas pueden producirse durante el período del tratamiento y generalmente desaparecen una vez que se interrumpe el mismo.

La aparición de los signos neurológicos anormales y los síntomas requieren una pronta evaluación de beneficio / riesgo sobre la continuación de la terapia.

- Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática metabolizan el Metronidazol lentamente, resultando en la acumulación de Metronidazol en el plasma.

En los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), se recomienda reducir la dosis de Metronidazol Denver Farma. Los pacientes que presentan insuficiencia hepática leve o moderada, no necesitan ajustar la dosis, aunque deben ser monitoreados por los efectos adversos asociados al Metronidazol.

- Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal terminal excretan el Metronidazol y sus metabolitos muy lentamente por la orina, resultando en la acumulación significativa del Metronidazol y sus metabolitos.

Se recomienda monitorear a los pacientes por los efectos adversos asociados al Metronidazol.

- Infecciones fúngicas

Los pacientes con condiciones previa reconocida o no, pueden llegar a requerir tratamiento para la candidiasis, debido al aumento de los síntomas durante el tratamiento con Metronidazol.

- Uso en pacientes con discrasias sanguíneas

Metronidazol es un nitroimidazol y debe usarse con precaución en pacientes que evidenciaron tener antecedentes de discrasia sanguínea. Se ha observado leucopenia leve durante la administración de Metronidazol, sin embargo, en estudios clínicos no se han observado anomalías hematológicas persistentes atribuibles al Metronidazol. Se recomienda efectuar un recuento total y diferencial de leucocitos antes y después de una terapia con Metronidazol.

- Bacterias y parásitos resistentes al Metronidazol

Prescribir Metronidazol Denver Farma en ausencia de una infección bacteriana o parasitaria probada o que se sospeche fehacientemente o como indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficio para el paciente y es probable que aumente el riesgo de desarrollo de bacterias y parásitos resistentes a los medicamentos.

Información para los pacientes

Interacción con alcohol

Cuando se toma Metronidazol Denver Farma se debe suspender el consumo de bebidas alcohólicas o productos que contengan propilenglicol, por lo menos hasta tres días después de terminado el tratamiento, debido a que pueden producirse calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolores de cabeza y enrojecimiento.

Tratamiento de infecciones bacterianas y parasitarias

Los pacientes deben ser informados de que Metronidazol Denver Farma sólo se debe utilizarse para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias y parásitos. Metronidazol Denver Farma no actúa en las infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando Metronidazol Denver Farma es prescrito para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben saber que aunque es común sentirse mejor al inicio de la terapia, el medicamento debe tomarse siguiendo exactamente las indicaciones. Saltearse dosis o no completar el curso completo de la terapia puede disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia por lo cual, no podrán ser tratados con Metronidazol Denver Farma en el futuro.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

- Disulfiram

Se han reportado reacciones psicóticas, en pacientes alcohólicos que están usando Metronidazol y disulfiram simultáneamente. El Metronidazol no debe administrarse a pacientes que han tomado disulfiram dentro de las últimas dos semanas.

- Bebidas alcohólicas

Pueden producirse calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolores de cabeza y enrojecimiento, si se toman bebidas alcohólicas o productos que contienen propilenglicol durante o después de la terapia con Metronidazol.

- Warfarina y otros anticoagulantes orales

Se ha reportado que el Metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, cuando se los administra por vía oral conjuntamente, resultando en la prolongación del tiempo de protrombina.

Cuando se prescribe Metronidazol Denver Farma a un paciente que está recibiendo una terapia anticoagulante, se debe monitorear el tiempo de la protrombina y el NIR, cuidadosamente.

- Litio

En pacientes que están siendo estabilizados con dosis altas de litio, y recibieron una terapia corta con Metronidazol,

se observó que aumentaban la concentración de litio en plasma. Pocos casos, presentaron signos de toxicidad asociados con el litio. Se debe determinar los niveles de litio y creatinina en suero a los días posteriores al inicio de la terapia con Metronidazol, para detectar algún aumento del litio que preceda a los síntomas clínicos de intoxicación con dicho medicamento.

- Busulfan

Se ha reportado que el Metronidazol aumenta la concentración en plasma del busulfan, resultando en un aumento de los riesgos de intoxicación seria con busulfan. Metronidazol no debería administrarse concomitantemente con busulfan, al menos que los beneficios superen los riesgos. En caso que no exista una terapia alternativa al Metronidazol, y se deba administrar concomitantemente con busulfan, se deberá monitorear frecuentemente la concentración de busulfan y se debe ajustar la dosis de dicha droga.

- Fármacos que inhiben las enzimas del citocromo P450

La administración simultánea de los fármacos que disminuyen la actividad de la enzima microsomal del hígado, tales como cimetidina, pueden prolongar la vida media y disminuir el Clearance del Metronidazol.

- Fármacos que inducen las enzimas del citocromo P450

La administración simultánea de fármacos que inducen enzimas hepáticas microsómicas, como la fenitoína o fenobarbital, pueden acelerar la eliminación de Metronidazol, resultando en la reducción de niveles plasmáticos. También se ha reportado alteraciones del clearance de la fenitoína.

- Drogas que prolongan el intervalo QT

Se ha reportado prolongación del intervalo QT, particularmente cuando el Metronidazol es administrado con fármacos que prolongan el intervalo QT.

- Interacciones con Drogas / Test de Laboratorio

El Metronidazol puede interferir en los valores de ciertos tipos de determinaciones químicas en el suero, como aspartato aminotransferasa (AST; SGOT), alanina aminotransferasa (ALT; SGPT), lactato hidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexoquinasa. Se pueden observar valores de cero. Todas las valoraciones en las cuales se han reportado interferencias envuelven a la unión enzimática en la valoración de óxido-reducción de nicotinamida adenina dinucleoide (NAD \leftrightarrow NADH), esta interferencia se debe a la similitud de la absorbancia de los picos de NAD (340 nm) y Metronidazol (322 nm) a pH=7.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de producirse somnolencia, mareos, confusión, alucinaciones, convulsiones o trastornos visuales transitorios, y se aconseja no conducir o manejar maquinaria, si se presentan estos síntomas.

CARCINOGENES, MUTAGENES, FERTILIDAD

Se han detectado tumores que afectan el hígado, los pulmones, las mamas y tejidos linfáticos, en varios estudios realizados con Metronidazol en ratas y ratones, pero no en hamsters. Los tumores malignos en hígado incrementaron en ratones machos tratados con 1500 mg/m² (similar a la dosis máxima recomendada, basada en la comparación de la superficie de área corporal).

Los linfomas malignos y neoplasia pulmonar también aumentaron con la administración en el alimento a ratones durante el tiempo de vida.

Los tumores mamarios y hepáticos, aumentaron entre ratas hembras por la administración oral de Metronidazol, comparado con controles concurrentes.

El Metronidazol mostró actividad mutagénica en sistemas de valoración in vitro incluyendo el Test Ames.

El Metronidazol no mostró ningún efecto adverso sobre la fertilidad o la función testicular en ratas machos a dosis de 400 mg/kg/día durante 28 días (similar a la dosis máxima clínica recomendada, basada en la comparación de la superficie de las áreas en el cuerpo). Sin embargo, las ratas tratadas con la misma dosis por 6 semanas o más fueron infériles y mostraron en los test una severa degeneración del epitelio seminífero, así como una marcada disminución de la cantidad de espermatozoides. La fertilidad se restauró después de 8 semanas sin administración de la droga.

Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen estudios adecuados y bien controlados con Metronidazol en mujeres embarazadas.

El Metronidazol pasa la barrera placentaria y sus efectos sobre la organogénesis en el feto humano se desconocen.

Lactancia

El Metronidazol está presente en la leche humana, en concentraciones similares a los niveles séricos de la madre. Debido al potencial de tumorigenidad mostrado por el Metronidazol en ratones y a estudios en ratas, la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento con Metronidazol, deberá ser tomada según la importancia del tratamiento para la madre.

Uso en Geriatría

En pacientes ancianos, se recomienda monitorear los efectos adversos asociados al Metronidazol. En los pacientes geriátricos la función hepática se ve disminuida, lo cual puede provocar un aumento de las concentraciones de Metronidazol, pudiendo ser necesario ajustar la dosis de Metronidazol.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de la droga en pacientes pediátricos no se ha establecido, excepto para el tratamiento de amebiasis y giardiasis.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones han sido reportadas durante el tratamiento con Metronidazol:

- Sistema Nervioso Central

Las reacciones adversas más graves notificadas en pacientes tratados con Metronidazol han sido convulsiones, encefalopatía, meningitis aséptica, neuropatía óptica y periférica, esta última caracterizada principalmente por el entumecimiento o parestesia de una extremidad.

Se ha reportado neuropatía periférica persistente en algunos pacientes que recibieron un tratamiento prolongado con Metronidazol, por lo cual los pacientes deben ser advertidos que cuando aparecen estos síntomas deben interrumpir el medicamento e informar inmediatamente a su médico, si se produce algún síntoma neurológico.

Además, los pacientes han informado dolor de cabeza, síntope, mareos, vértigo, incoordinación, ataxia, confusión, disartria, irritabilidad, depresión, debilidad e insomnio.

- Gastrointestinales

Las reacciones adversas más comunes reportadas han sido atribuibles al tracto gastrointestinal, particularmente náuseas, a veces acompañado de dolor de cabeza, anorexia, y ocasionalmente vómitos; diarrea, malestar

epigástrico y dolor abdominal y estreñimiento.

- Búcales

No es inusual un penetrante sabor metálico desagradable. Se ha observado aspereza en la lengua, glositis y estomatitis; éstos pueden estar asociados con un crecimiento excesivo y repentino de Cándida que puede producirse durante la terapia.

- Dermatológicos

Erupción y prurito eritematoso.

- Hematopoyéticos

Neutropenia reversible (leucopenia), rara vez, trombocitopenia reversible.

- Cardiovasculares

Se ha reportado prolongación del intervalo QT, particularmente cuando Metronidazol fue administrado con fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT. Aplanamiento de la onda T puede ser visto en trazados electrocardiográficos.

- Hipersensibilidad

Urticaria, rash eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidémica tóxica, enrojecimiento, congestión nasal, sequedad de la boca (o de la vagina o la vulva), y fiebre.

- Renales

La disuria, cistitis, poliuria, incontinencia, y una sensación de presión en la pelvis.

Se han reportado con una frecuencia de un paciente en 100.000, orina oscura. Aunque el pigmento que es probablemente responsable de este fenómeno no ha sido identificado positivamente, es casi seguro que sea un metabolito de Metronidazol y parece no tener importancia clínica.

- Hepáticos

Se han reportado casos de hepatotoxicidad severa/fallo hepático agudo, incluyendo casos fatales con rápida instalación luego del inicio del uso sistémico de Metronidazol en pacientes con Síndrome Cockayne (la latencia desde el inicio de la droga a los signos de insuficiencia hepática fue tan breve como 2 días). (ver Contraindicaciones).

- Otros

La proliferación de Cándida en la vagina, la dispareunia, disminución de la libido, proctitis, y dolores fugaces en las articulaciones a veces se asemeja a "la enfermedad del suero". Han sido reportados casos raros de pancreatitis, que en general retrogradaron al suspender el fármaco.

Se sabe que los pacientes con enfermedad de Crohn tienen una mayor incidencia a ciertos cánceres gastrointestinales y extra intestinales. Ha habido algunos informes en la literatura médica de cáncer de mama y colon en pacientes con enfermedad de Crohn, que fueron tratados con Metronidazol en dosis elevadas durante períodos extendidos de tiempo. No ha sido establecida la relación causa y efecto. La enfermedad de Crohn no es una indicación aprobada para el uso de Metronidazol.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma:

www.denverfarma.com.ar

- llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234>

SOBREDOSIS

Se han reportado dosis únicas orales de Metronidazol, hasta 15 g, en intentos de suicidio y sobredosis accidental. Los síntomas reportados incluyen náuseas, vómitos y ataxia.

Se ha estudiado el Metronidazol oral como un sensibilizador a la radiación en el tratamiento de tumores malignos. Se han reportado efectos neurotóxicos, incluyendo convulsiones y neuropatía periférica, después de 5 a 7 días de dosis de 6 a 10,4 g cada dos días.

Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Metronidazol, por lo tanto, el manejo del paciente debe consistir en un tratamiento sintomático y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, al abrigo de la luz.

PRESENTACION

Metronidazol Denver Farma 500 mg: Envase conteniendo 20 y 1000 comprimidos, siendo el último para uso exclusivo hospitalario.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DEL LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.434

DENVER FARMA S.A.

Mozart s/nº, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Enero 2022