

METRONIDAZOL DENVER FARMA

METRONIDAZOL 500 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta	Industria Argentina
-------------------	---------------------

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de METRONIDAZOL DENVER FARMA 500 mg contiene:

Metronidazol 500 mg.
Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Dioctilsulfosuccinato de sodio, Talco, Estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: J01X D01.

Antibacteriano, derivado del nitroimidazol.

INDICACIONES

-Trichomoniasis 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 Trichomona mediante estudios clínicos apropiados.

-Trichomoniasis 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, que la presencia de Trichomona 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 aquel 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 se indica en 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 Anaeróbias

METRONIDAZOL DENVER FARMA se indica en el tratamiento de infecciones severas causadas por bacterias anaerobias susceptibles.

Se deben realizar procedimientos quirúrgicos indicados, conjuntos con la terapia METRONIDAZOL DENVER FARMA. En un entorno mixto de infección con aeróbicas y anaeróbicas, se debe utilizar además de METRONIDAZOL DENVER FARMA, antimicrobianos apropiados para el tratamiento de la infección aeróbica.

-Infecciones intraabdominales: 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 sp, Clostridium sp, Peptococcus sp, Peptostreptococcus sp y Fusobacterium sp.

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

-Sepsis bacteriana: causada por especies de Bacteroides incluyendo el grupo B. fragilis sp, Clostridium 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 neumonia, 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 DENVER FARMA y otros fármacos antibacterianos, METRONIDAZOL DENVER FARMA sólo debe utilizarse para tratar o prevenir las infecciones que se han comprobado o sospecha fuertemente que es causada 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 antibacterial en un ambiente anaeróbico probablemente por el siguiente mecanismo: una vez que el Metronidazol entra en el microorganismo, es reducido por las proteínas intracelulares transportadoras de electrones. Por esta alteración de la molécula de Metronidazol, se crea un gradiente de concentración que favorece el transporte intracelular de la droga. Se presume que se forman radicales libres, los cuales en determinado momento reaccionan con los componentes celulares produciendo la muerte del microorganismo.

El Metronidazol es activo contra la mayoría de los anaerobios estrictos, pero no posee una actividad clínicamente relevante contra los anaerobios facultativos y aerobios estrictos.

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

Anaerobios Gram +: Clostridium sp; Eubacterium sp; Peptococcus sp; Peptostreptococcus sp

Anaerobios Gram - : Grupo Bacteroides fragiilis (B. fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomi-cron, B.vulgatus); Fusobacterium sp

Protozoos parásitos: Entamoeba histolytica; Trichomonas vaginalis

Propiedades Farmacocinéticas

-Absorción

El Metronidazol se absorbe bien, presentando un pico de concentración en plasma entre la 1ª y 2ª 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, también están presentes, pero en menor cantidades los metabolitos. 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 similar 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 [1-(β-hiroxiethyl)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol il 2-metil-5-nitroimidazol-1-il- ácido acetico] y el glucuronido 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 CL = 8,1 ± 9,1 ml /min) y que recibieron una dosis única intravenosa de 500 mg de Metronidazol presentaron 2 veces más alta la Cmáx de hidroxí metronidazol y 5 veces más alta la Cmáx de acetato de metronidazol, en comparación con sujetos sanos con función renal normal (CL = 126 ± 16ml / 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 ERT bajo hemodiálisis o diálisis peritoneal continúa ambulatoria (DPCA). La sección de hemodiálisis dura de 4 a 8 horas, removiéndose 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 sección.

Se debe considerar ajustar la dosis de Metronidazol si no se puede separar la diálisis de la administración del Metronidazol.

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 era más alto, un 114%, para los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) y un 54% 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 hidroxí 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 es 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 alto para el hidroxí 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

El tratamiento de un día - 2 gramos de METRONIDAZOL DENVER FARMA, administrada en forma de dosis única o dividida en dos dosis de 1 gramo cada una, dada en el mismo día.

Curso de siete días de tratamiento - 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 más alta 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 continúa.

El tratamiento de 7 días minimiza la posibilidad de re-infección, ya que el paciente esta protegido por el tiempo suficiente, por los contactos sexuales, para 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 altos, con lo cual puede alcanzar la circulación fetal.

Cuando se requiere repetir el tratamiento, se recomienda un intervalo de 4 a 6 semanas entre ambos tratamientos y que el triconomas sea confirmado mediante 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 por tres veces al día durante 5 a 10 días.

Para absceso hepático amebiano: 500 mg o 750 mg por 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 Anaerobias

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.

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 proplienglicol durante y por lo menos tres días después de la terapia con Metronidazol.

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 reportados 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 periodo 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 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 en la orina muy lentamente el Metronidazol y sus metabolitos, 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 observo una leucopenia leve durante la administración de Metronidazol, sin embargo, en estudios clínicos no se han observado anomalidades hematológicas persistentes atribuibles al Metronidazol. Antes y después de una terapia con Metronidazol, se recomienda un recuento total y diferencial de leucocitos.

- *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

Quando se toma METRONIDAZOL DENVER FARMA se deben 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 utilizar 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. Saltarse 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.

Quando 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 sería con busulfán. 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 bulsufan 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 de 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 microsomales, 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.

- *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 hidrogenada (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=NADH), esta interferencia se debe a la similitud de la absorbancia de los picos de NADH (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. En seis estudios realizados en ratones se ha observado tumores pulmonares, incluso en un estudio en los cuales los animales fueron dosificados mediante un programa intermitente (administración durante solamente cada 4 semanas)

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 neoplasma 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.

Se han realizado dos estudios de tumoregenicidad en hamsters durante el tiempo de vida, obteniéndose reportes negativos.

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

Estudios en mamas in vivo no pudieron demostrar su potencial para producir daño genético.

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 infértiles 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

Embarazo categoría B

No existen estudios adecuados y bien controlados de METRONIDAZOL DENVER FARMA en mujeres embarazadas.

Hay datos publicados de estudios controlados, estudios cohortes y 2 metanálisis que incluyen a más de 5000 mujeres embarazadas a las que le ha administrado Metronidazol durante el embarazo. Muchos estudios incluyen la exposición a la droga en el primer trimestre. Un estudio mostró un aumento del riesgo de labio leporino, con o sin paladar hundido, en infantes expuestos al Metronida-

zol mientras estaban en el útero, sin embargo estos casos no han sido confirmados.

Además estudios clínicos randomizados con placebo como control sobre más de 5000 mujeres embarazadas para evaluar la incidencia del uso de antibióticos (incluido Metronidazol) en el tratamiento de vaginosis bacterial en el parto prematuro.

La mayoría de los estudios no mostraron un aumento del riesgo de anomalidades congénitas u otros efectos adversos en el feto, como resultado de la exposición al Metronidazol durante el embarazo.

Tres estudios dirigidos a evaluar el riesgo de cáncer en los infantes debido a la exposición con Metronidazol durante el embarazo, no mostraron un incremento del riesgo, sin embargo, la habilidad de estos estudios, para detectar estos defectos, era limitada.

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

Los estudios de reproducción realizados en ratas, conejos y ratones a dosis similar a la dosis máxima recomendada en humanos basada en la comparación de las áreas de la superficie del cuerpo, no presentaron evidencia de daño en los fetos debido al Metronidazol.

Lactancia

El Metronidazol está presente en la leche humana, a concentraciones similares a los niveles séricos de la madre. Debido al potencial de tumorgenicidad 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 Geriatria

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 han reportado en algunos pacientes que recibieron un tratamiento prolongado con Metronidazol, neuropatía periférica persistente, 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 sintoma neuroléptico.

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

- *Gastrointestinal*

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

- *Boca*

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 Candida que puede producirse durante la terapia.

- *Dermatológica*

Erupción y prurito eritematoso.

- *Hematopoyéticas*

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

- *Cardiovascular*

Aplanamiento de la onda T puede ser visto en trazados electrocardiográficos.

- *Hipersensibilidad*

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

- *Renal*

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

Se han reportado en aproximadamente 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.

- *Otros*

La proliferación de Candida 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 amainaron en la retirada del fármaco.

Se sabe que los pacientes con enfermedad de Crohn tienen una mayor incidencia a ciertos cánceres gastrointestinal y extraintestinales. Ha habido algunos informes en la literatura médica de cáncer de mama y colon en pacientes con enfermedad de Crohn, que han sido tratados con Metronidazol en dosis altas durante periodos extendidos de tiempo. No ha sido establecida la relación causa y efecto. La enfermedad de Crohn no es una indicación aprobada para METRONIDAZOL DENVER FARMA.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- *comunicarse al 4756-5436 o a 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 sobredosificación 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 500 comprimidos, siendo este 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.

Natalio Querido 2285 (B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico.

Rv 07/16