

METRONIDAZOL “BIOL”
METRONIDAZOL
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido contiene:

Metronidazol Biol 250 mg.

Metronidazol	250 mg
Almidón de Maíz	70,0 mg
PVP	25 mg
Estearato de Magnesio	10 mg
Lactosa c.s.p.	500 mg

Cada comprimido contiene:

Metronidazol Biol 500 mg

Metronidazol	500 mg
Almidón de Maíz	72,8 mg
PVP	35 mg
Estearato de Magnesio	7 mg
Acdisol	7 mg
Lactosa c.s.p.	700 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antibacteriano específico contra gérmenes anaerobios. Quimioterápico especialmente activo sobre *Haemophylus vaginalis* (*Gardnerella vaginalis*), *Trichomonas vaginalis*, giardias y amebas.

INDICACIONES

Comprimidos:

- Tricomoniasis sintomática
- Tricomoniasis asintomática
- Tratamiento de la pareja asintomática por trichomonas.
- Amebiasis (en disentería amebiana y abscesos hepáticos)
- Giardiasis
- Infecciones bacterianas anaerobias: Metronidazol BIOL está indicado para el tratamiento de infecciones serias causadas por bacterias anaerobias susceptibles. En infecciones por gérmenes aeróbicos y anaerobios antiobióticos apropiados (para el tratamiento de gérmenes aeróbicos) deben ser usados en combinación con Metronidazol.
- Infecciones intra-abdominales, incluyendo peritonitis, abscesos intra-abdominales y abscesos hepáticos causados por especies de *Bacteroides fragilis*, especies de *Clostridios*, especies de *Eubacterium*, *Peptococcus Níger* y *Peptostreptococcus*.
- Infecciones de piel y estructuras relacionadas, causadas por especies de *Bacteroides fragilis*, especies de *Clostridios*, especies de *Fusobacterium*, *Peptococcus Níger* y *Peptostreptococcus*.
- Infecciones ginecológicas incluyendo endometritis, endomiometritis, abscesos tubo-ováricos e infecciones post-quirúrgicas vaginales causadas por especies de *Bacteroides fragilis*, especies de *Clostridios* *Peptococcus Níger* y *Peptostreptococcus*.
- Septicemias bacterianas, causadas por especies *Bacteroides fragilis*, especies de *Clostridios*.
- Infecciones articulares y óseas (como terapia adyuvante) causadas por especies de *Bacteroides fragilis*.
- Infecciones del Sistema Nervioso Central, incluyendo meningitis, abscesos cerebrales causados por especies de *Bacteroides fragilis*.
- Endocarditis, causadas por especies de *Bacteroides fragilis*.

Tratamiento oral de la vaginosis bacteriana y de la tricomoniasis sintomática y asintomática tanto en hombres como en mujeres.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Metronidazol posee actividad directa tricomonocida y amebicida y es activo in-vitro

contra la mayoría de los anaerobios estrictos, pero no parece poseer actividad clínica relevante contra los anaerobios facultativos y los aerobios estrictos. El Metronidazol es bactericida contra los organismos susceptibles a concentraciones iguales o ligeramente superiores que las concentraciones mínimas inhibitorias. Ha demostrado poseer actividad in-vitro y actividad clínica contra los siguientes microorganismos: bacilos anaerobios gram-negativos, incluyendo especies Bacteroides y Fusobacterium; bacilos anaerobios gram-positivos, incluyendo Clostridium y cepas susceptibles de Eubacterium; cocos gram-negativos anaerobios, incluyendo especies Peptococcus y Peptoestreptococcus.

FARMACOCINÉTICA

El Metronidazol tiene alta biodisponibilidad oral (casi 100%) similar al inyectable. Tiene menos de un 20% de unión a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es similar al agua corporal. Las concentraciones de Metronidazol en L.C.R., saliva y leche humana son similares a las concentraciones plasmáticas. Se han encontrado concentraciones bactericidas de metronidazol en material purulento de abscesos hepáticos. Luego de metabolizarse (oxidación de la cadena lateral), se excreta en la orina (60 – 80%). Algunos de los metabolitos de Metronidazol contribuyen con la actividad bactericida. La excreción fecal es del 6 – 15% de las dosis administradas por vía oral. El clearance renal de Metronidazol es de aproximadamente 10 ml/min/1.73 m². Su vida media es de aproximadamente 8 hs.

POSOLOGIA

TRATAMIENTO ORAL DE TRICOMONIASIS Y VAGINOSIS:

El tratamiento debe ser suministrado a la pareja (el hombre puede ser sintomático o asintomático)

pudiéndose utilizar distintos esquemas posológicos:

Tratamiento de 1 día: 2 grs. (4 comprimidos de 500 mg) en una única dosis o divididos en 2 dosis de 1 gr en el mismo día. Tratamiento de 7 días: 250 mg. 3 veces/día o alternativamente 500 mg 2 veces al día, ambos durante 7 días consecutivos.

TRATAMIENTO DE LA AMEBIASIS:

Adultos: Amebiasis intestinal aguda: 750 mg 3 veces al día, durante 5 a 10 días.

Abscesos hepáticos: 500 mg. o 750 mg. 3 veces al día durante 5 a 10 días.

Niños: 30 a 40 mg/kg/día divididos en 3 tomas durante 10 días.

TRATAMIENTO DE LA GIARDIASIS:

Adultos: 750 mg a 1 gr/día.

Niños: de 2 a 5 años: 250 mg/día.

De 5 a 10 años: 375 mg/día

De 10 a 15 años: 500 mg/día

Duración del tratamiento: 5 días consecutivos.

TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR GÉRMENES ANAEROBIOS:

Adultos: 7,5 mg/kg cada 6 hs. (Aprox. 500 mg. para un adulto de 70 kg). Hasta un máximo de 4 gr en 24 hs. durante 7 a 10 días.

Niños: 30 mg/kg/día, repartidos en 3 ó 4 dosis al día.

TRATAMIENTO DE LA COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA (Asociada a antibióticos)

Adultos: 500 mg 3 a 4 veces al día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Metronidazol o a cualquiera de las drogas pertenecientes al grupo de los imidazoles o a algunos de los excipientes.

Metronidazol no debe ser utilizado para el tratamiento de la tricomoniasis en el primer trimestre de embarazo.

ADVERTENCIAS:

Es necesaria la evaluación de la relación riesgo-beneficio de iniciar la terapia en los casos de discrasias sanguíneas, insuficiencia cardíaca o hepática. Se ha reportado la aparición de convulsiones y neuropatías periféricas (estas últimas caracterizadas por entumecimientos o parestesias de extremidad) en algunos pacientes tratados con Metronidazol. La aparición de signos neurológicos anormales requiere una pronta discontinuación de la terapia. Se debe administrar con precaución Metronidazol en pacientes con enfermedades del S.N.C.

Los comprimidos contienen Almidón de Maiz. Los enfermos celíacos deben consultar a su médico antes de utilizarlos.

PRECAUCIONES GENERALES: pacientes con enfermedades hepáticas severas metabolizan lentamente el Metronidazol, acumulando dicha droga y sus metabolitos en plasma. En estos pacientes, se deben administrar con precaución dosis menores a las recomendadas.

La administración de soluciones que contienen sodio pueden provocar retención de sodio por lo que debe ser administrado con precaución en pacientes que reciban corticoesteroides o en aquellos con predisposición al edema. Pacientes con candidiasis diagnosticada o asintomática, pueden presentar síntomas más prominentes durante el tratamiento con Metronidazol y deben estar avisados de una posible exacerbación de la sintomatología, pudiendo requerir tratamiento con algún agente anticandidiásico. Metronidazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de discrasia sanguínea.

Durante su administración puede observarse leucopenia; no obstante, se han detectado en otros estudios clínicos anomalías hematológicas no persistentes atribuibles al Metronidazol. Se recomienda un control total y diferencial de los leucocitos antes y después de la terapia.

Información para el paciente: los pacientes deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con Metronidazol y durante al menos 3 días de finalizado el mismo, pues éste interfiere el metabolismo del alcohol (ver interacciones medicamentosas)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Metronidazol potencia el efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes orales cumarínicos, dando como resultado una prolongación en el tiempo de protrombina, por lo que deberá efectuarse una corrección posológica de los mismos cuando se prescribe Metronidazol a un paciente anticoagulado.

No existe ningún tipo de incompatibilidad terapéutica con ninguno de los antiinfecciosos utilizados generalmente. Puede administrarse simultáneamente, aunque separadamente (es decir, no en el mismo envase) el Metronidazol con otros antiinfecciosos (para evitar una posible incompatibilidad química).

La administración concomitante de inductores enzimáticos como la fenitoína o el fenobarbital al acelerar el metabolismo hepático de Metronidazol, hace disminuir su vida media por mayor metabolismo con menores niveles plasmáticos. Asimismo, el Metronidazol puede disminuir el clearance de fenitoína

La administración concomitante de inhibidores enzimáticos como la cimetidina al disminuir el metabolismo hepático del Metronidazol, puede aumentar la vida media con riesgo de acumulación, mayores efectos adversos y toxicidad.

El Metronidazol puede producir una reacción disulfurámica, por lo que no puede administrarse asociado a disulfiram, en razón de una posible sinergia; no debe ser administrado a pacientes a los que se les haya administrado disulfiram en las últimas dos semanas.

Los pacientes medicados con altas dosis de litio que reciban simultáneamente ciclos cortos de Metronidazol, pueden presentar una elevación de los niveles plasmáticos de litio. Los niveles plasmáticos de litio y creatinina sérica deben ser obtenidos días antes de empezar la terapia con Metronidazol.

Alcohol: se debe evitar el consumo de alcohol durante toda la terapia con Metronidazol y durante al menos 3 días de finalizado el mismo, pues este interfiere el metabolismo del alcohol. La interacción de dichas drogas produce dolores abdominales, náuseas, vómitos, cefaleas y flush. Reacciones psicóticas han sido observadas en pacientes alcohólicos utilizando Metronidazol y disulfiram simultáneamente.

El uso concurrente de Metronidazol con drogas neurotóxicas incrementa el riesgo potencial de neurotoxicidad.

INTERACCIONES CON PRUEBAS DE LABORATORIO: El Metronidazol puede interferir las determinaciones séricas químicas de: AST, ALT, LDH, triglicéridos y glucosa hexosaquinasa.

Todas las pruebas de laboratorio las cuales el Metronidazol puede interferir involucran la reacción enzimática acoplada de oxidación-reducción (NAD⁺/NADH). La interferencia es debida al similar pico de absorbancia de NADH (340 nm) y Metronidazol (322 nm) a pH 7.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD: El Metronidazol ha demostrado actividad carcinogénica por administración crónica oral en algunos estudios en ratas y ratones, pero estudios similares en hamsters han resultado

negativos. En ratones promueve la tumorigénesis pulmonar. En machos, se ha demostrado mayor frecuencia de tumores hepáticos. También en ratones se ha reportado mayor frecuencia de linfomas. Estudios a largo plazo en ratas no han sido completados aunque se ha visto mayor frecuencia de tumores hepáticos y mamarios. Metronidazol ha demostrado tener cierta evidencia de actividad mutagénica en pruebas in vitro no así in vivo. Metronidazol no ha demostrado deterioro a la fertilidad en ratones en dosis hasta 6 meses mayor que la máxima recomendada en humanos basadas en mg/m^2

EMBARAZO: Metronidazol cruza la barrera placentaria y entra en circulación fetal. Metronidazol no ha demostrado fetotoxicidad en ratones en dosis de hasta $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$. Esta droga se debe usar en el embarazo solamente cuando el beneficio sea muy claro.

LACTANCIA: Debido que se ha mostrado cierta evidencia de actividad carcinogénica en algunos estudios en ratas y ratones pero no en humanos, la decisión de la continuación o discontinuación de la droga debe ser hecha evaluando el riesgo beneficio. Las concentraciones de Metronidazol en leche humana son similares a las concentraciones plasmáticas.

PEDIATRÍA: La seguridad y eficacia sólo ha sido evaluada para el tratamiento de la amebiasis.

GERIATRÍA: Se debe hacer reajuste de la dosis teniendo en cuenta la función hepática de éste grupo etario.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más frecuentemente identificados en el curso del tratamiento con Metronidazol han sido:

Sistema Nervioso Central: Dos serias reacciones se han reportado, episodios convulsivos y neuropatía periférica, caracterizada principalmente por entumecimiento o parestesias de una extremidad. La aparición de neuropatía periférica persistente ha sido reportada en pacientes que recibieron Metronidazol por tiempo prolongado. El paciente debe tomar conocimiento de estos posibles efectos adversos. La aparición de estos signos neurológicos anormales demanda la pronta discontinuación de ésta medicación y un rápido contacto con el médico tratante. Además hay pacientes que han reportado somnolencia, vértigo, incoordinación, ataxia, confusión, irritabilidad, depresión, debilidad e insomnio. Ver advertencias.

Gastrointestinales: las más comunes de las reacciones adversas se refieren al tracto gastrointestinal: particularmente náuseas (12%) a veces acompañadas de cefaleas, anorexia y ocasionalmente vómitos, diarrea, dolor o malestar abdominal. También se ha reportado estreñimiento. Displacentero gusto metálico se ha reportado muy frecuentemente. Lengua saburral, glositis o estomatitis han ocurrido probablemente por proliferación de cándidas. Raros casos de pancreatitis se han reportado, la cual es abolida luego de la supresión de la droga.

Sistema Hematopoyético: leucopenias transitorias (neutropenias) se han reportado con Metronidazol, también trombocitopenias reversibles.

Sistema Cardiovascular: Aplanamiento de las ondas T se han reportado en los trazados electrocardiográficos.

Hipersensibilidad: Urticaria, rash eritematoso, flushing, congestión nasal, sequedad de boca, de vagina o vulva.

Sistema Renal: Disuria, cistitis, poliuria, incontinencia y sensación de presión pélvica. Episodios de orinas oscuras se han reportado en 1 de cada 100.000 pacientes; este efecto adverso está relacionado con los metabolitos.

Otras: Por proliferación de cándidas en vagina se ha reportado dispareunia, disminución de la libido, proctitis, dolor articular (símil enfermedad del suero). Si se combina alcohol durante la terapia con Metronidazol pueden aparecer náuseas, vómitos, cefaleas y dolor o malestar abdominal. Se ha reportado modificación del gusto del alcohol.

En pacientes con enfermedad de Crohn, se ha reportado una mayor incidencia de neoplasias intestinales (colon) y extra intestinales (mamas). En la enfermedad de Crohn, Metronidazol no es una indicación validada.

SOBREDOSIFICACION

Algunos pacientes han recibido hasta 15 grs (sobredosis accidental o suicida) de Metronidazol y en estos los síntomas fueron: náuseas, vómitos y ataxia. Metronidazol ha sido estudiado como un sensibilizador a la radiación en el tratamiento de tumores malignos. Efectos neurotóxicos tales como episodios convulsivos y neuropatía periférica se han reportado con 5 a 7 días en dosis de 6 a $10,4 \text{ mg}$. por día.

No hay tratamiento específico por sobredosis, se debe realizar terapia sintomática y de

soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION

Metronidazol Biol 250 mg. y 500 mg. comprimidos: Caja x 20 y 1000 comprimidos (Este último envase hospitalario).

Consérvese en lugar fresco y a temperatura ambiente (por debajo de 30°C) y protegido de la luz durante el almacenamiento.

Última fecha de evaluación: Febrero 2000

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente
Certificado N° 38.944.

Directora Técnica: Dra. Anabela Marisa Martínez - Farmacéutica

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Dirección y Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 - C1027AAC- Capital Federal

Tel: 4953-7215

Laboratorio: Calle 606 Dr. Dessy 351 - B1867DWE- Fcio Varela, Pcia. de Bs. As.