

FLAGYL® 500

METRONIDAZOL 500 mg

Comprimidos recubiertos - vía oral

Industria Argentina - Venta Bajo Receta

Óvulos - vía vaginal

Industria Argentina - Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

- *Cada comprimido recubierto contiene:*

Metronidazol: 500 mg

Excipientes: Almidón de maíz; Estearato de magnesio; Fosfato de calcio dihidratado; Hidroxipropilmetilcelulosa; Laca blanca con dióxido de titanio; Polioxietilenglicol 20.000; Polividona; Sorbitol anhidro; Agua purificada c.s; Alcohol c.s.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

- *Cada óvulo contiene:*

Metronidazol: 500 mg

Excipientes: glicéridos semisintéticos c.s.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS ÓVULOS NO ESTÁ INTACTA.

CÓDIGO ATC:

J01XD01

ACCIÓN TERAPÉUTICA

- *Comprimidos recubiertos, óvulos:* antibacteriano específico contra gérmenes anaeróbicos. Tricomonocida. Amebicida. Giardicida.

INDICACIONES

Están basadas en la actividad antiparasitaria de metronidazol y en sus características farmacocinéticas. Se limitan a las infecciones causadas por los gérmenes definidos como sensibles en "Farmacodinamia".

- **Tratamiento** curativo de las infecciones médico-quirúrgicas causadas por gérmenes anaerobios sensibles.
- **Profilaxis.** La administración profiláctica pre-, intra- y postoperatoria de metronidazol puede reducir la incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes que van a ser sometidos a cirugía electiva colorrectal (que se clasifica como contaminada o potencialmente contaminada). El uso profiláctico debe ser suspendido dentro de las 12 horas de la cirugía. Si hay signos de infección se deberían obtener cultivos para la identificación del microorganismo causal.
- Reemplazo de tratamientos por vía inyectable de las infecciones por gérmenes anaerobios sensibles, a título curativo o preventivo.

a. Óvulos

Tratamiento local de vaginitis causadas por Tricomonas, Haemophilus, Gardnerellas, Mobilincus, Mycoplasma, Prevotella, de vaginitis no específicas y de vaginitis causadas por anaerobios.

b. Comprimidos recubiertos

- Tricomoniasis sintomática
- Tricomoniasis asintomática
- Tratamiento por tricomonas de la pareja asintomática
- Amebiasis (en disentería amebiana y abscesos hepáticos)

- Giardiasis
- Infecciones bacterianas anaerobias: metronidazol está indicado para el tratamiento de infecciones serias causadas por bacterias anaerobias susceptibles. En infecciones causadas simultáneamente por gérmenes aerobios y anaerobios deben ser usados - en combinación con metronidazol - otros agentes antimicrobianos apropiados para el tratamiento de los gérmenes aerobios.
- Infecciones intra-abdominales -inclusive peritonitis, abscesos intra-abdominales y abscesos hepáticos- causados por especies de *Bacteroides fragilis*, especies de clostridios, especies de *Eubacterium*, *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus*.
- Infecciones ginecológicas -inclusive endometritis, endometriosis, abscesos tubo-ováricos e infecciones postquirúrgicas vaginales- causadas por especies de *Bacteroides fragilis*, especies de clostridios, *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus*.
- Septicemias bacterianas causadas por especies de *Bacteroides fragilis* y especies de clostridios.
- Infecciones de piel y anexos causadas por especies de *Bacteroides fragilis*, especies de clostridios, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* o *Fusobacterium*.
- Infecciones del tracto respiratorio inferior -inclusive neumonía, empiema y absceso de pulmón- causadas por especies de *Bacteroides fragilis*.
- Infecciones articulares y óseas (como terapia adyuvante) causadas por especies de *Bacteroides fragilis*.
- Infecciones del sistema nervioso central -inclusive meningitis y abscesos cerebrales- causados por especies de *Bacteroides fragilis*.
- Endocarditis causadas por especies de *Bacteroides fragilis*.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES FARMACODINAMIA

Metronidazol es un agente antiinfeccioso que pertenece al grupo del 5-nitroimidazol. El espectro antibacteriano cubre exclusivamente a los agentes patógenos anaerobios, posiblemente debido a que metronidazol es reducido por proteínas intracelulares transportadoras de electrones una vez que ingresa al organismo. Debido a esta alteración en la molécula de metronidazol se crea un gradiente de concentración que favorece el transporte intracelular de la droga. Se presume que se formarían radicales libres, los que en determinado momento reaccionarían con los componentes celulares produciendo la muerte del microorganismo.

Metronidazol ha demostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto in vitro como en infecciones clínicas:

- Especies susceptibles [más del 90% de las especies son susceptibles]: *Peptostreptococcus*, *C. perfringens*, *C. difficile*, *Clostridium* sp., *Bacteroides* sp., *Bacteroides fragilis*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.
- Especies con susceptibilidad inconstante (la susceptibilidad de los agentes patógenos debe determinarse mediante antibiogramas): *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.
- Especies normalmente resistentes [el 50% de las especies es resistente]: *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobilincus*. Actividad antiparasitaria: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*. Como con cualquier otro quimioantibiótico, es conveniente testear previamente la sensibilidad específica de los microorganismos presuntamente responsables del proceso clínico

FARMACOCINÉTICA

Absorción. Alta biodisponibilidad oral (casi 100%). Luego de administrarse en forma oral, metronidazol se absorbe rápidamente (por lo menos el 80% en una hora). Los picos séricos obtenidos después de la administración oral son similares a los que se obtienen después de la administración intravenosa de dosis equivalentes. La biodisponibilidad en óvulos es del 20%.

Distribución. Menos de un 20 % se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es similar al del agua corporal. La difusión es rápida e importante, con concentraciones cercanas a los

valores séricos, en pulmones, riñones, hígado, piel, bilis, LCR, saliva, líquido seminal y secreciones vaginales. Se han encontrado concentraciones bactericidas de metronidazol en material purulento de abscesos hepáticos. La concentración sérica máxima alcanzada aproximadamente una hora después de una toma única de 500 mg es de 10 µg/ml promedio. La vida-media plasmática es de 8 horas promedio.

El volumen aparente de distribución es importante, de alrededor de 40 l (es decir 0,65 l/kg).

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y se excreta a través de la leche materna.

Biotransformación. El metabolismo es esencialmente hepático, formándose principalmente dos metabolitos no conjugados con una actividad antibacteriana de un (10–30) %. Su vida media es de aproximadamente 8 horas.

Eliminación. Escasa eliminación fecal. Luego de metabolizarse (oxidación de la cadena lateral) se excreta en orina (60-80%). Algunos de los metabolitos de metronidazol contribuyen con la actividad bactericida. La excreción fecal es del (6 – 15%) de una dosis administrada por vía oral. El clearance renal de metronidazol es aproximadamente de 10 ml/min/1,73 m².

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

a. Óvulos de 500 mg (adultos)

- Para el tratamiento local de vaginitis por tricomonas: 1 óvulo por día durante 10 días, asociado a un tratamiento por vía oral.
- Para el tratamiento local de vaginitis no específicas: 1 óvulo por día durante 7 días, asociado a un tratamiento por vía oral si es necesario.

b. Comprimidos recubiertos

• Amebiasis

- Adultos: 1,50 g/día, divididos en 3 tomas.
- Niños: 30 a 40 mg/kg/día, divididos en 3 tomas.
- En amebiasis hepática, en el estadio abscedado, la evacuación del absceso debe efectuarse en forma conjunta con el tratamiento con metronidazol. La duración del tratamiento es de 7 días consecutivos.

• Tricomoniasis

- En mujeres (uretritis y vaginitis con tricomonas): tratamiento mixto que comprende 500 mg diarios por vía oral distribuidos en 2 tomas durante 7 días y 1 óvulo diario durante 10 días.
Ya sea que la pareja presente o no signos clínicos de infección por *Trichomonas vaginalis*, es importante que sea tratada en forma conjunta (inclusive en ausencia de una respuesta positiva del laboratorio).
- En hombres (uretritis por tricomonas): 500 mg por vía oral en 2 tomas durante 7 días. Muy excepcionalmente puede resultar necesario elevar la dosis diaria a 750 mg ó 1 g.

• Giardiasis

Durante 5 días consecutivos:

- **Adultos:** 750 mg a 1 g diarios.
- **Niños:** de 2 a 5 años: 250 mg diarios (2 medidas de 5 ml/día).
de 5 a 10 años: 375 mg diarios (3 medidas de 5 ml/día).

• Vaginitis no específicas

- 500 mg dos veces por día, durante 7 días.
- Debe hacerse un tratamiento simultáneo en la pareja.
- En ciertos casos de vaginitis, puede utilizarse un tratamiento local de 1 óvulo diario en asociación con el tratamiento por vía oral.

- **Tratamiento de infecciones por gérmenes anaerobios (como primera alternativa o en tratamiento de reemplazo)**

- Adultos: 1 a 1,5 g/día.
- Niños: 20 a 30 mg/kg/día.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al metronidazol, a cualquiera de las drogas pertenecientes al grupo de los imidazoles o a cualquiera de los integrantes de la fórmula.
- No debe ser utilizado para el tratamiento de la tricomoniasis en el primer trimestre del embarazo.

ADVERTENCIAS

- Episodios convulsivos y neuropatía periférica (esta última se caracteriza principalmente por entumecimiento o parestesias de una extremidad). La aparición de estos signos neurológicos anormales requiere la inmediata suspensión de esta medicación.
- Metronidazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades severas activas o crónicas del sistema nervioso central o periférico debido al riesgo de agravamiento neurológico.
- Interrumpir el tratamiento en caso de ataxia, vértigo, confusión mental.
- Indicar al paciente que debe evitar las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contengan alcohol durante y al menos hasta un día después de finalizado el tratamiento (efecto antabuse).
- Fueron reportados casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con desenlace fatal, con inicio muy rápido después de iniciado el tratamiento en pacientes con síndrome de Cockayne, al administrar productos que contienen metronidazol para uso sistémico. En esta población, metronidazol debe utilizarse tras la evaluación de riesgo/beneficio, y sólo si el tratamiento alternativo no está disponible.

Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar la terapia, durante y después de finalizar el tratamiento, hasta que la función hepática esté dentro de los rangos normales, o hasta que los valores basales aumenten. Si las pruebas de función hepática se vuelven notablemente elevadas durante el tratamiento, el medicamento debe ser discontinuado. Pacientes con síndrome de Cockayne deben reportar de inmediato a su médico, cualquier síntoma de daño hepático potencial.

- Existe la posibilidad de que después de que un proceso por *Trichomonas vaginalis* haya sido eliminado, una infección gonocócica pueda persistir
- Uso geriátrico: la disminución de la función renal no altera el perfil farmacocinético de una dosis única de metronidazol. Sin embargo, la depuración plasmática de metronidazol disminuye en pacientes con función hepática alterada. En consecuencia, en pacientes ancianos, podría ser necesario el monitoreo de los niveles plasmáticos del activo para eventualmente ajustar la posología.
- En pacientes sometidos a hemodiálisis el metronidazol y sus metabolitos son eficientemente eliminados durante un período de 8 horas de diálisis. En consecuencia, el metronidazol debería ser readministrado después de un procedimiento hemodialítico.
- Se han reportado casos de reacciones cutáneas ampollosas severas como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) con metronidazol. Si los síntomas o signos de SSJ, NET o PEAG se presentan con el uso de Flagyl® el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente.
- Se han reportado casos de ideación suicida con o sin depresión durante el tratamiento con Flagyl®. Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y se comuniquen con su profesional de la salud de inmediato si experimentan síntomas psiquiátricos durante el tratamiento.

PRECAUCIONES

- El uso de Flagyl® en tratamientos de duración prolongada debe ser cuidadosamente evaluado (léase "*Carcinogénesis/Mutagenicidad*").

- En pacientes con enfermedad hepática grave se podría prolongar la vida media por retardo del metabolismo de metronidazol. Para este grupo de pacientes se debe prescribir una dosis menor a la usualmente recomendada.
- Los pacientes con candidiasis previa reconocida o no reconocida pueden llegar a requerir tratamiento para la candidiasis debido al incremento de los síntomas durante el tratamiento con metronidazol.
- Administrar metronidazol con precaución a pacientes con encefalopatía hepática.
- Si por razones imperativas metronidazol debiera administrarse por un período más prolongado que el usualmente recomendado es conveniente realizar análisis hematológicos, en especial indicar regularmente recuento de leucocitos. Estos pacientes deben ser controlados respecto de ciertas reacciones adversas tales como neuropatía central o periférica (por ej., parestesia, ataxia, mareos, vértigo y crisis convulsivas).
- Advertir a los pacientes que este medicamento puede oscurecer la orina (debido a un metabolito del metronidazol).
- El uso simultáneo de Flagyl® óvulos con preservativos o diafragmas puede aumentar el riesgo de ruptura del látex.
- Advertir a los pacientes que existe la posibilidad de que sean afectados de confusión, mareos, alucinaciones, convulsiones o desórdenes oculares (Léase “*Reacciones Adversas*”), y que por lo tanto no deben conducir vehículos u operar maquinarias si se presentan estos síntomas.
- **Como cualquier otra medicación, la utilización del metronidazol durante el embarazo y la lactancia se hará bajo indicación expresa del médico tratante quien deberá balancear adecuadamente los beneficios esperados frente a los eventuales riesgos. Conducción de vehículos o ejecución de tareas peligrosas**

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de confusión, mareos, vértigo, alucinaciones, convulsiones o trastornos oculares (ver Sección Reacciones Adversas), y se debe advertir que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se presentan estos síntomas.

INTERACCIONES

Interacciones medicamentosas

- **Disulfiram.** Fueron reportadas reacciones psicóticas en pacientes que recibían disulfiram y metronidazol concomitantemente.
- **Alcohol.** Las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante el tratamiento y hasta por lo menos un día después de haberlo finalizado debido a la posibilidad de sufrir reacciones (rubefacción, vómitos, taquicardia) tipo disulfiram (efecto antabuse).
- **Tratamiento oral anticoagulante (tipo warfarina).** Se produce potenciación del efecto anticoagulante y aumento del riesgo de hemorragias causados por la disminución del catabolismo hepático. En caso de co-administración, debe controlarse más frecuentemente el tiempo de protrombina y el tratamiento con el anticoagulante debe ajustarse.
- **Litio.** Los niveles plasmáticos de litio pueden incrementarse por metronidazol. Deben controlarse las concentraciones plasmáticas de litio, creatinina y electrolitos en los pacientes en tratamiento con este elemento mientras también estén recibiendo metronidazol.
- **Ciclosporina.** Riesgo de elevación del nivel sérico de ciclosporina. Cuando es necesaria la administración concomitante, los niveles séricos de ciclosporina y creatinina deben controlarse estrechamente.
- **Fenitoína y fenobarbital.** Aumenta la eliminación de metronidazol, lo que ocasiona niveles plasmáticos inferiores de esta droga.
- **5-Fluorouracilo.** Se reduce el clearance de 5-fluorouracilo, lo que incrementa la toxicidad de esta droga.
- **Busulfan.** Sus niveles plasmáticos pueden aumentar por efecto del metronidazol, lo que puede ocasionar intoxicación severa por busulfan.

- **Medicamentos que prolongan el intervalo QT:** se ha informado prolongación del intervalo QT, particularmente cuando se administró metronidazol con medicamentos con el potencial de prolongar el intervalo QT.

Exámenes paraclínicos. El metronidazol puede inmovilizar los treponemas y en consecuencia dar un falso positivo en la prueba de Nelson.

Interferencia con las pruebas de laboratorio y de diagnóstico.

El metronidazol puede interferir con ciertos tipos de determinaciones de análisis en sangre (aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], lactato deshidrogenasa [LDH], triglicéridos, glucosa), lo que puede conducir a un resultado falso negativo o anormalmente bajo.

Estas determinaciones analíticas se basan en una disminución de la absorbancia ultravioleta, hecho que ocurre cuando el hidrógeno de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) se oxida a dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD). La interferencia se debe a la similitud en los picos de absorción de NADH (340 nm) y metronidazol (322 nm) a pH 7.

Embarazo. Dado que cruza la barrera placentaria y que no se conocen sus efectos sobre la organogénesis fetal humana, su uso durante el embarazo debe ser cuidadosamente evaluado. Ver también “Contraindicaciones”.

Lactancia. Se debe evitar la administración durante el amamantamiento debido a que pasa a la leche materna humana.

Carcinogénesis/Mutagenicidad. El metronidazol fue carcinogénico en ratón y rata. Sin embargo, estudios similares en hámsters han dado resultados negativos y estudios epidemiológicos en humanos no han mostrado evidencia de un riesgo carcinogénico aumentado en humanos. El metronidazol fue mutagénico in-vitro sobre bacterias. En estudios in-vitro realizados en células mamarias, así como in-vivo en roedores y humanos, no hubo evidencia adecuada de efecto mutagénico por metronidazol, con algunos estudios que reportan efectos mutagénicos, mientras que en otros fue negativo. Por lo tanto, el uso de metronidazol para tratamientos prolongados debe ser cuidadosamente evaluado (ver “Precauciones”).

Empleo en insuficientes hepáticos: ver “Precauciones”.

REACCIONES ADVERSAS

- **Trastornos del Sistema linfático y sanguíneo**
 - agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.
- **Trastornos del Sistema Inmune**
 - angioedema, shocks anafilácticos;
- **Trastornos psiquiátricos**
 - desórdenes psicóticos, incluyendo confusión, alucinaciones;
 - humor depresivo.
- **Trastornos del Sistema Nervioso**
 - neuropatía sensorial periférica;
 - cefaleas, convulsiones, mareos;
 - reportes de encefalopatía (por ej., confusión, vértigo) y síndrome cerebelar subagudo (por ej., ataxia, disartria, trastornos de la marcha, nistagmo y temblor), que pueden resolverse con la discontinuación del medicamento;
 - meningitis aséptica;

- Frecuencia no conocida: vértigo.

• **Alteraciones oculares**

- desórdenes visuales transitorios tales como diplopía, miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión del color;
- neuropatía óptica/neuritis.

• **Trastornos del oído y laberínticos**

- discapacidad auditiva/pérdida de la audición (incluyendo neurosensorial);
- tinnitus.

• **Trastornos cardíacos:**

- Frecuencia no conocida: se ha notificado prolongación del intervalo QT, especialmente cuando se administró metronidazol con fármacos con el potencial para prolongar el intervalo QT.

• **Trastornos gastrointestinales**

- dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea;
- mucositis oral, alteración del gusto, anorexia;
- casos de pancreatitis reversible;
- emblanquecimiento de la lengua (por ejemplo, debido a un crecimiento excesivo de hongos).

• **Trastornos hepatobiliares**

- incremento de las enzimas hepáticas (GOT/ASAT, GPT/ALAT, fosfatasa alcalina) hepatitis colestásica o mixta y daño hepático hepatocelular a veces con ictericia;
- casos de falla hepática que requirieron trasplante, han sido reportados en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otras drogas antibióticas.

• **Trastornos de piel y tejidos subcutáneos**

- rash, prurito, rubefacción, urticaria;
- erupciones pustulares, pustulosis exantemática aguda generalizada;
- erupción fija medicamentosa;
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

• **Trastornos generales y en el sitio de administración**

- Fiebre.

SOBREDOSIFICACIÓN

Fueron reportadas dosis únicas orales hasta 12 g. Los síntomas se limitaron a vómitos, ataxia y desorientación leve.

No hay antídoto específico para sobredosificación con metronidazol. En caso de sospecha de sobredosificación masiva, el tratamiento debe ser sintomático y de sostén.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694, (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernandez: (011) 4801-7767/4808-2655

ALTERNATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIÓN

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Comprimidos recubiertos: conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Proteger de la luz.

Óvulos: conservar a temperatura no superior a 25°C. Proteger de la luz.

**MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA
FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.
MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

PRESENTACIONES

- Comprimidos recubiertos: envase con 20 comprimidos
- Óvulos: envase con 10 óvulos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 25.849

- Comprimidos recubiertos: Elaborado en Virgilio 844/56, CABA, Argentina.
- Óvulos: Elaborado en Valentín Torra 4880 • Parque industrial Gral. Belgrano, Paraná, Entre Ríos, Argentina

Director Técnico: Carla Antonella Tizzoni - Farmacéutico.

PharmaDorf®

Pharmadorf S.A.

www.pharmadorf.com.ar

Av. Castaños 3222, CABA, Argentina.

Tel (54-11) 5218-2511

Reporte cualquier evento adverso al correo:

farmacovigilancia@pharmadorf.com.ar

Prospecto aprobado por la ANMAT Disposición DI-2022-8893-APN-ANMAT#MS (2022 11 08)