CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Flagyl® (Metronidazol)
Forma farmacéutica:	Suspensión oral
Fortaleza:	250 mg/5mL
Presentación:	Frasco de PP con 120 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	SANOFI-AVENTIS DE PANAMÁ S.A, Panamá, República de Panamá.
Fabricante, país:	SANOFI-AVENTIS DE MEXICO S.A DE C.V., Estado de México, México.
Número de Registro Sanitario:	M-09-136-P01
Fecha de Inscripción:	15 de julio de 2009
Composición: Cada cucharadita (5 mL) contiene:	
Metronidazol (eq. a 402,06 mg de benzoilo de metronidazol)	250,0 mg
Sacarosa	3020,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 ºC.

Indicaciones terapéuticas:

Las indicaciones para metronidazol están basadas en su actividad antiprotozoaria y antibacteriana, así como por sus características farmacocinéticas. Estas indicaciones están tomadas de acuerdo a estudios clínicos conducidos con metronidazol y a su posición en la lista actualmente disponible de agentes anti-infectivos.

Metronidazol está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos identificados como susceptibles:

Amebiasis.

Tricomoniasis urogenital.

Vaginitis no especifica.

Giardiasis.

Tratamiento curativo de infecciones médico-quirúrgicas causadas por bacterias anaerobias susceptibles.

Tratamiento preventivo de infecciones con bacterias anaeróbicas susceptibles en pacientes quirúrgicos con alto riesgo para este tipo de infección.

Tratamiento curativo o profiláctico de seguimiento después de regímenes parenterales para infecciones causadas por bacterias anaeróbicas susceptibles.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los imidazoles.

Precauciones:

El uso de tratamientos prolongados de Flagyl debe ser evaluado cuidadosamente.

Si por razones obligatorias, el metronizadol tiene que ser administrado más tiempo que la duración usualmente recomendada, se recomiendan que se realicen pruebas hematológicas regularmente, especialmente la cuenta de leucocitos, y que los pacientes deben ser vigilados por reacciones adversas tales como neuropatía periférica o central (tales como parestesia, ataxia, mareo, convulsiones).

Flagyl debe ser administrado con precaución a pacientes con encefalopatía hepática.

Se debe advertir a los pacientes que el metronidazol puede oscurecer la orina (debido al metabolito del metronidazol)

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Metronidazol ha mostrado ser carcinogénico en el ratón y en la rata. Sin embargo, estudios similares en el hámster han dado resultados negativos y estudios epidemiológicos extensivos en humanos no han proporcionado evidencia de incremento del riesgo carcinogénico en humanos.

Estudios de reproducción en animales no han revelado evidencia de efectos teratogénicos o fetotóxicos.

La información de cientos de embarazos expuestos a metronidazol durante el primer trimestre no indica ningún riesgo particular o efecto teratogénico.

Análisis de cohortes equivalentes de mujeres embarazadas tratadas más allá del primer trimestre no muestran evidencia de efectos fetotóxicos.

De acuerdo a lo anterior, el embarazo no es una contraindicación para la terapia con metronidazol cuando es claramente necesario.

Metronidazol ha mostrado ser mutagénico en bacterias *in vitro.* En estudios conducidos en células de mamíferos *in vitro,* así como en roedores y humanos *in vivo*, hubo evidencia inadecuada de un efecto mutagénico del metronidazol.

Por lo tanto, el uso de Flagyl para tratamientos más largos de los usualmente requeridos, debe ser cuidadosamente evaluado.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El metronidazol debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedades activas o crónicas del sistema nervioso central y periférico al riesgo de que se agrave la condición

Los pacientes deben ser aconsejados de no consumir bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol ni al menos un día después, debido a la posibilidad de reacción parecida a la del disulfiram (Efecto Antabuse).

Los pacientes deben ser advertidos que metronidazol puede oscurecer la orina (debido a un metabolito de metronidazol). Metronidazol puede causar sequedad de la boca, y un desagradable sabor metálico y alteración de la sensación del gusto.

Efectos indeseables:

Efectos gastrointestinales:

Dolor epigástrico, náusea, vómito y diarrea.

Mucositis oral, desórdenes de sabor, anorexia.

Casos reversibles de pancreatitis.

Desórdenes del Sistema inmune

Angioedema, Choque anafiláctico

Fiebre, angioedema, excepcionalmente shock anafiláctico.

Sistema Nervioso Central y Periférico:

Neuropatía sensorial periférica.

Cefalea, convulsiones, vértigo

Reportes de encefalopatía (por ejemplo confusión) y síndrome cerebelar subagudo (ejemplo ataxia, disartria) el cual puede resolverse con la descontinuación del medicamento

Meningitis aséptica

Desórdenes psiquiátricos:

Desórdenes psicóticos como confusión, alucinaciones.

Estado depresivo

Desórdenes visuales

Desórdenes visuales transitorios, tales como diplopía, miopía, visión borrosa, agudeza visual disminuida, cambios en la visión de color

Neuropatía óptica / neuritis

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:

Casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia han sido reportados.

Desórdenes hepatobiliares:

Incrementos en las enzimas hepáticas (AST, ALT y Fosfatasa Alcalina), hepatitis colestática o mixta y daño hepático hepatocelular algunas veces con ictericia han sido reportados.

Casos de daños hepáticos que requirieron trasplante hepático ha sido reportado en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otras drogas antibióticas.

Desórdenes cutáneos y tejidos subcutáneos:

Rash, prurito, rubor, urticaria.

Erupciones pustulares

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Fiebre

Posología y método de administración:

Adultos
Infecciones por anaerobios: Oral, 7,5 mg por kg de peso, con un máximo de 1 g cada 6 horas por 7 días o más.
Vaginosis bacterial: Oral, 500 mg. Dos veces al día por 7 días.
Antiprotozoario:
Amebiasis: Oral; 500 a 750 mg tres veces al día por 5 a 10 días.
Absceso hepático amebiano: Oral, 500 a 750 mg tres veces al día por 5 a 10 días.
Giardiasis: Oral, 2 g diarios x 3 días o 250 mg tres veces al día por 5 a 7 días.
Tricomoniasis: Oral, 2 g como dosis única, 1 g dos veces al día por 1 día; o 250 mg tres veces al día por 7 días.
Antihelmíntico: Oral, 250 mg tres veces al día por 10 días.

Límite usual adultos: Antibacteriano, máximo 4 g diarios.
Dosis pediátricas
Infecciones por anaerobios: Oral, 7,5 mg por kg de peso cada 6 horas, o 10 mg por kg de peso cada 8 horas.
Antiprotozoario:
Amebiasis: Oral, 11,6 a 16,7 mg por kg de peso tres veces a día por 10 días.
Giardiasis: Oral, 5 mg por kg de peso tres veces al día por 5 a 7 días.
Tricomoniasis: Oral, 5 mg por kg de peso tres veces al día por 7 días.
Antihelmíntico: Oral, 8,3 mg por kg de peso, con un máximo de 250 mg, tres veces al día por 10 días.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Disulfiram**:** reacciones psicóticas han sido reportadas en pacientes quienes estaban usando metronidazol y disulfiran concomitantemente.

Alcohol: Las bebidas alcohólicas y las drogas que contienen alcohol no deben ser consumidas durante la terapia y mínimo un día después de finalizado el tratamiento, ya que existe la posibilidad de una reacción parecida a la del disulfiram (efecto Antabuse) (calor, rubor, vómito, taquicardia).

Terapia anticoagulante oral (tipo warfarina): Potencialización del efecto anticoagulante e incremento del riesgo hemorrágico causado por la disminución del catabolismo hepático. En caso de coadministración, el tiempo de protrombina debe ser más frecuentemente monitorizado y la terapia anticoagulante ajustarse durante y por 8 días después de la terapia con metronidazol).

Litio: Los niveles plasmáticos de litio se pueden incrementar por el metronidazol. La concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos debe ser monitorizada en pacientes bajo tratamiento con litio, mientras estén recibiendo metronidazol.

Ciclosporina: Riesgo de elevación de los niveles séricos de ciclosporina. La ciclosporina y la creatinina sérica debe ser monitorizada estrechamente cuando la administración concomitante es necesaria.

Fenitoína o fenobarbital**:** Incrementan la eliminación del metronidazol, dando como resultado niveles plasmáticos reducidos.

5 Fluoruracilo: Reduce la depuración del 5 fluoruracilo resultando en incremento de toxicidad por 5 fluoruracilo.

Busulfan**:** Los niveles plasmáticos pueden ser incrementados por el metronidazol, éstos pueden permitir una severa toxicidad del busulfan.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo**:** Como el metronidazol cruza la barrera placentaria y como sus efectos sobre la organogénesis humana son desconocidos, su uso durante el embarazo debe ser evaluado cuidadosamente.

Lactancia**:** Como el metronidazol es excretado en la leche humana, la exposición innecesaria a la droga debe ser evitada.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el potencial de confusión, vértigo, alucinaciones, convulsiones o desórdenes visuales para que no manejen u operen máquinas si llegaran a presentarse estos síntomas.

Sobredosis:

Se ha reportado con dosis única oral de 12 g, en intentos de suicidio y por sobredosificación accidental. Los síntomas estuvieron limitados a vómito, ataxia y desorientación leve.

Tratamiento:

No existe un antídoto específico para la sobredosificación de metronidazol. El tratamiento consiste en las medidas de control usuales, según la sintomatología presente.

Propiedades farmacodinámicas:

El metronidazol es un agente anti-infectivo de los nitroimidazoles.

Espectro antimicrobiano:

Especies generalmente susceptibles:

Más del 80% de las cepas de las siguientes especies son susceptibles:

Peptostreptococcus, Clostridium perfringes, Clostridium difficile, Clostridium sp., Bacteroides fragilis, Bacteroides sp., Prevotella, Fusobacterium, Vellonella.

Especies resistentes:

Al menos 50% de las cepas de las siguientes bacterias son resistentes:

Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.

Especies con susceptibilidad variable:

El porcentaje de resistencia adquirida es variable y por lo tanto, la susceptibilidad antibiótica impredecible sin pruebas de susceptibilidad in vitro en las siguientes especies:

Bifidobacterium, Eubacterium.

Actividad antiprotozoaria:

Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia intestinalis.

NOTA: Ciertas cepas de microorganismos no están listadas debido a la ausencia de indicaciones por infecciones provocadas por esas especies.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Después de la administración oral, el metronidazol es rápidamente absorbido: en la primera hora se absorbe como mínimo el 80%. Las concentraciones séricas máximas obtenidas después de su administración oral son similares a aquellas obtenidas después de la administración intravenosa de dosis equivalentes. La biodisponibilidad oral es de 100%. La administración con alimentos no afecta significativamente la absorción del metronidazol.

Distribución

El promedio de las concentraciones séricas máximas de 10 μg/ml se alcanzan aproximadamente 1 hora después de una dosis de 500 mg.

La vida media plasmática es de 8 a 10 horas.

Menos del 20% del metronidazol circulante se une a proteínas plasmáticas.

El volumen de distribución aparente es alto: alrededor de 40 l (ie. 0.65L/kg).

El metronidazol es amplia y rápidamente distribuido en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, con concentraciones cercanas a los niveles séricos en los pulmones, riñones, hígado, piel, bilis, líquido cerebroespinal, saliva, líquido seminal y secreciones vaginales.

Cruza la barrera placentaria y es excretado en la leche materna.

Metabolismo

El metronidazol es metabolizado principalmente en el hígado. Se forman dos metabolitos esenciales:

El principal es el alcohol metabolito: su potencia antibiótica contra bacterias anaerobias es de aproximadamente 30% de la de la droga madre. Tiene una vida media de eliminación de alrededor de 11 horas.

El metabolito ácido se encontró en niveles muy bajos y posee actividad bactericida en aproximadamente el 5% de la del metronidazol.

Excreción

Las concentraciones en hígado y tracto biliar son altas y en el colon bajas. La excreción fecal es baja. La principal ruta de eliminación del metronidazol y sus metabolitos es la vía urinaria (alrededor de 35% y 65% de la dosis para metronidazol y los metabolitos oxidativos, respectivamente).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31de marzo 2015.