

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FLAGYL SUSPENSIÓN ORAL 125 mg/5ml

FOLLETO de INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REPÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
DEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA DE REGISTRO DE FARMACÉUTICOS SIMILARES

05 AGO. 2015

N° Ref.: RF 637608/15
N° Registro: F-22051/15
Firma Profesional: [Firma]

FLAGYL® suspensión oral 125mg/5ml
Metronidazol

COMPOSICIÓN

Cada 100 ml de suspensión contiene: Metronidazol: 2,5 g (como Metronidazol Benzoilo) (equivalentes a 200 mg de metronidazol benzoilo al 4%)

Excipientes: fosfato monobásico de sodio monohidratado, sacarosa, sal de sodio de sacarina, etanol, silicato de magnesio y aluminio, metilparabeno, propilparabeno, concentrado de limón natural, esencia de naranja, agua purificada cs.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Antimicrobiano. Tricomonocida. Antiparasitario. Derivados del Imidazol.

Código ATC: J01XD01

INDICACIONES

Metronidazol está indicado en la profilaxis de infecciones colónicas perioperatorias y en el tratamiento de infecciones bacterianas anaeróbicas, amebiasis y tricomoniasis.

USOS: Se limitan a las infecciones causadas por gérmenes patógenos susceptibles al metronidazol:

- **Tricomoniasis Sintomática:** Flagyl está indicado para el tratamiento de tricomoniasis sintomática en mujeres y hombres cuando se ha confirmado la presencia de tricomonas por un procedimiento de laboratorio adecuado.
- **Tricomoniasis Asintomática:** Flagyl está indicado en el tratamiento de mujeres asintomáticas cuando el microorganismo está asociado a endocervicitis, cervicitis o erosión cervical, ya que hay evidencia que la presencia de tricomonas pueden interferir con una adecuada evaluación de frotis citológicos anormales. Deben realizarse frotis adicionales después de la erradicación del parásito.
- **Tratamiento de la Pareja Asintomática:** La infección por *T. vaginalis* es una enfermedad venérea. Por lo tanto, si se ha encontrado la presencia del organismo la pareja sexual asintomática del paciente debe ser tratada simultáneamente, con el objetivo de prevenir la reinfección de la pareja.
- **Amebiasis:** Flagyl® está indicado en el tratamiento de amebiasis intestinal aguda, y en abscesos amebianos hepáticos. La terapia con Flagyl® no elimina la necesidad de una aspiración o drenaje quirúrgico.
- **Infecciones Bacterianas por Anaerobios:** Flagyl® está indicado en el tratamiento de infecciones severas causadas por bacterias anaerobias susceptibles. Deben realizarse los procedimientos quirúrgicos que estén indicados en conjunto con la terapia con Flagyl®. En infecciones mixtas, por microorganismos aeróbicos y anaerobios, además del Flagyl® debe usarse el antimicrobiano apropiado para la infección aeróbica.
En el tratamiento de infecciones anaeróbicas más severas, habitualmente se administra inicialmente Flagyl® I.V., lo que puede ser seguido por terapia oral, a discreción del médico tratante.
- **Infecciones Intra-abdominales:** incluyendo peritonitis, abscesos intra-abdominales, abscesos hepáticos, causados por *Bacteroides* spp. incluyendo el grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptococcus niger*, y *Peptococcus* spp.
- **Infecciones de Piel y Faneras:** causados por *Bacteroides* spp. incluyendo el grupo de *B. fragilis*, *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp. y *Fusobacterium* spp.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLAGYL SUSPENSIÓN ORAL 125 mg/5mL

- **Infecciones Ginecológicas:** incluyendo endometritis, endomiometritis, absceso tubo-ovárico, infección post-curetaje uterino, causados por *Bacteroides* spp. incluyendo el grupo de *B. fragilis*, *Clostridium* spp, *Peptococcus niger* y *Peptococcus* spp.
- **Septicemia:** causados por *Bacteroides* spp. incluyendo el grupo de *B. fragilis*, y *Clostridium* spp.
- **Infecciones Óseas y Articulares:** como terapia adyuvante, en infecciones causadas por *Bacteroides* spp. incluyendo *B. fragilis*.
- **Infecciones del Sistema Nervioso Central:** incluyendo meningitis y abscesos cerebrales, causados por *Bacteroides* spp. incluyendo el grupo de *B. fragilis*.
- **Infecciones del Tracto Respiratorio Bajo:** incluyendo neumonía, empiema y abscesos pulmonares causados por *Bacteroides* spp. incluyendo el grupo de *B. fragilis*.
- **Endocarditis:** causada por *Bacteroides* spp. incluyendo el grupo de *B. fragilis*
- **Profilaxis quirúrgica:** la administración profiláctica de Flagyl en el pre-operatorio, intra-operatorio y en el post-operatorio puede disminuir la incidencia de infecciones post-operatorias, en pacientes que se realiza cirugía colorrectal electiva. Profilaxis en intervenciones quirúrgicas que tienen un alto riesgo de este tipo de infección.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:

- **Tricomoniasis:**

Tratamiento de un día: dos gramos de Flagyl, administrado como una dosis única o dividida en dos dosis de un gramo cada una en el mismo día.

Tratamiento de siete días: - 500 mg dos veces al día por 7 días consecutivos. Hay algunas indicaciones de estudios comparativos controlados de que las tasas de curación determinadas por frotis vaginal, síntomas y signos, pueden ser más altos después de un tratamiento de 7 días que después de un régimen de un día de tratamiento. El régimen de dosificación debe ser individualizado. El tratamiento de un día puede asegurar cumplimiento, especialmente si se administra bajo supervisión, en aquellos pacientes que no se puede confiar en que continúen los siete días de tratamiento. Un tratamiento de siete días puede minimizar la reinfección ya que protegerá al paciente por un periodo más largo mientras se obtiene un adecuado tratamiento para los contactos sexuales. Además, algunos pacientes pueden tolerar mejor un esquema que el otro.

Cuando se requiere repetir un tratamiento, se recomienda que se deje un intervalo de 4 a 6 semanas entre ambos cursos de tratamiento y que la presencia de tricomonas se reconfirme apropiadamente. Debe realizarse un recuento de leucocitos total y diferencial antes y después del re-tratamiento.

En el hombre, el tratamiento debe ser individualizado igual que en la mujer.

- **Amebiasis:**

Adultos:

Amebiasis aguda intestinal: 500 a 750 mg oral tres veces al día por 5 a 10 días.

Absceso hepático amebiano: 500 a 750 mg oral tres veces al día por 5 a 10 días.

Pacientes Pediátricos: 30 a 40 mg/Kg./día oral, dividido en tres dosis por 10 días.

- **Infecciones Anaeróbicas Bacterianas:**

En el tratamiento de las infecciones anaeróbicas más severas habitualmente se inicia el tratamiento con Flagyl I.V.

Adultos: 1 – 1.5 g por día dividido en 2 o 3 perfusiones intravenosas.

Niños: 20 – 30 mg /kg /día dividido en 2 o 3 perfusiones intravenosas.

El tratamiento puede ser continuado por la vía oral, cuando las condiciones del paciente lo permitan.

La duración habitual de la terapia es de 7 a 10 días: sin embargo, las infecciones óseas y articulares, del tracto respiratorio bajo y del endocardio pueden requerir un tratamiento más largo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLAGYL SUSPENSIÓN ORAL 125 mg/5mL

• **Profilaxis quirúrgica:**

Los estudios publicados en la literatura no permiten definir un protocolo ideal de profilaxis quirúrgica. El metronidazol debe ser asociado a un producto activo sobre enterobacterias.

Una dosis de 500 mg cada 8 horas, comenzando el tratamiento aproximadamente 48 horas antes de la cirugía, parece ser eficaz. La última dosis debe ser administrada a más tardar 12 horas antes de la intervención. El objetivo de este esquema es reducir el inoculo bacteriano en el tracto gastrointestinal en el momento de la cirugía. Es inútil mantener el antibiótico en el periodo postoperatorio, al menos por vía oral.

Niños: mismo protocolo a la posología de 20 – 30 mg/kg/día.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al metronidazol, a cualquiera de las drogas pertenecientes al grupo de los imidazoles o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

- Debe valorarse cuidadosamente la utilización de Metronidazol en periodos más prolongados de lo normal ya que ha demostrado ser carcinogénico en el ratón y la rata. No obstante, los estudios similares que se han llegado a cabo en el hámster han tenido resultados negativos y los estudios epidemiológicos en el hombre no han demostrado ninguna evidencia de incremento de riesgo cancerígeno en el hombre.
- Metronidazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades severas activas o crónicas del sistema nervioso central y periférico debido al riesgo de agravamiento neurológico.
- 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, por la posibilidad de presentarse una reacción tipo disulfiram (efecto Antabus).
- El Metronidazol puede inmovilizar los treponemas y en consecuencia dar un falso positivo en la prueba de Nelson.
- En caso de aparición de ataxia, vértigos o de confusión mental, interrumpir el tratamiento.

PRECAUCIONES

- Si por razones imperativas metronidazol debe administrarse por un periodo 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 (ej., parestesia, ataxia, mareos y crisis convulsivas).
- Administrar metronidazol con precaución a pacientes con encefalopatía hepática.
- Los pacientes deben ser advertidos que este medicamento puede oscurecer la orina (debido a un metabolito del metronidazol).

EMBARAZO

Dado que metronidazol cruza la barrera placentaria y que no se conocen sus efectos sobre la organogénesis fetal humana, su uso en el embarazo, se deberá evaluar cuidadosamente.

LACTANCIA

Debido a que metronidazol pasa a la leche materna humana, debe evitarse la administración innecesaria durante el periodo de lactancia.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS ó REALIZACIÓN de TAREAS RIESGOSAS

Los pacientes deben ser advertidos sobre el potencial que sean afectados de confusión, mareos, alucinaciones, convulsiones o desórdenes visuales transitorios (ver Reacciones adversas) y que, por lo tanto, no deben conducir vehículos u operar maquinarias si se presentan estos síntomas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FLAGYL SUSPENSIÓN ORAL 125 mg/5mL****REACCIONES ADVERSAS**

Cuando resulte aplicable la siguiente tabla de frecuencia CIOMS será utilizada:

Muy común: $\geq 10\%$; Común: ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común: $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara: $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara: $< 0,01\%$, se desconoce (no es posible evaluar frecuencia)

- **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 del Sistema Inmune**

- angioedema, shock anafiláctico;

- **Trastornos del Sistema nervioso**

- neuropatía sensorial periférica;
- cefaleas, convulsiones, mareos.
- reportes de encefalopatía (por ej. confusión) y síndrome cerebelar subagudo (ej. ataxia, disartria, deterioro de la marcha, nistagmo y temblor) que pueden resolverse suspendiendo el medicamento.
- meningitis aséptica;

- **Trastornos psiquiátricos**

- desórdenes psicóticos, incluyendo confusión y alucinaciones.
- Ánimo depresivo

- **Alteraciones visuales**

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

- **Trastornos del Sistema linfático y sanguíneo**

- agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.

- **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;
- Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

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

- Fiebre.

INTERACCIONES

- **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 haber finalizado debido a la posibilidad de sufrir reacciones (rubefacción, vómitos, taquicardia) tipo disulfiram (efecto Antabus).
- **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-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FLAGYL SUSPENSIÓN ORAL 125 mg/5mL**

administración, debe controlarse más frecuentemente el tiempo de protrombina y el tratamiento con el anticoagulante debe ajustarse durante el tratamiento con metronidazol.

- **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.
- **Busulfano:** los niveles plasmáticos de busulfano pueden incrementarse por metronidazol, lo que puede provocar toxicidad grave por busulfano.

INTERACCIONES CON PRUEBAS DE LABORATORIO

El metronidazol puede interferir con ciertas tipos de determinaciones de valores químicos séricos, tales como transaminasas (SGOT y SGPT), deshidrogenasa láctica (LDH), triglicéridos y glucosa hexokinasa. Puede observarse valores de 0. Todos los análisis en que se ha observado interferencia involucran ensayos de oxidación – reducción de NAD⁺ a NADH. La interferencia se debe a la similitud del pico de absorbancia del NADH (340 nm) y del metronidazol (322 nm) a pH 7.

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, implementar tratamiento sintomático y de soporte y concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del país.

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 cadenas 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*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FLAGYL SUSPENSIÓN ORAL 125 mg/5mL

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.

Venta bajo receta médica.

Mayor información disponible en el Dpto. Médico de sanofi-aventis Tel. 2 2366 7014.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**