

Nº Ref.: MT2034393/23

GZR/JPC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 15872/23

Santiago, 4 de julio de 2023

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Odette Piffaut Cruchet, Responsable Técnico y D. Amit Kataria, Representante Legal de Laboratorio Sanderson S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT2034393, de fecha de 9 de mayo de 2023, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al paciente;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 9 de mayo de 2023, se solicitó modificación del texto del folleto de información al paciente para el producto farmacéutico METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%, registro sanitario Nº F-10902/21.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2023050939685907, emitido por Tesorería General de la República con fecha 9 de mayo de 2023; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al paciente para el producto farmacéutico METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%, registro sanitario Nº F-10902/21, concedido a Laboratorio Sanderson S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES

JEFATURA

Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



Rossanna Aliaga San Martín

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente.

COMPOSICIÓN

Cada 100 mL de solución contiene:

Metronidazol.....500 mg

Excipientes: **Conforme a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.** Cloruro de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico, agua para inyectables c.s.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Antibacteriano, antiprotazoario

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: Metronidazol 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: Metronidazol está indicado en el tratamiento de mujeres asintomáticas cuando el microorganismo está asociado a endocervitis, cervitis 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 sintomática: 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: Metronidazol está indicado en el tratamiento de amebiasis intestinal aguda, y en abscesos amebianos hepáticos. La terapia con Metronidazol no elimina la necesidad de una aspiración o drenaje quirúrgico.
- Infecciones bacterianas por anaerobios: Metronidazol 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 Metronidazol. En infecciones mixtas, por microorganismos aeróbicos y anaerobios, además del Metronidazol debe usarse el antimicrobiano apropiado para la infección aeróbica. En el tratamiento de infecciones anaeróbicas más severas, habitualmente se administra inicialmente Metronidazol IV, 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. flagilis* (*B. flagilis*, *B. Distasonis*, *B. Ovatus*, *B. Thetaiotaomicon*, *B. Vugatus*), *Clorstridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus niger*, y *Peptococcus spp.*
- Infecciones de piel y fanerios: causados por *Bacteroides spp.*, incluyendo el grupo de *B. Flagilis*, *Clorstridium spp.*, *Peptococcus spp.* y *Fusobacterium spp.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%

- Infecciones ginecológicas: Incluyendo endometritis, absceso tubo – ovárico, infección post - curetaje uterino, causados por *Bacteroides spp.*, incluyendo el grupo *B. Flagilis*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus niger* y *Peptococcus spp.*
- Septicemia: Causados por *Bacteroides spp.* incluyendo el grupo *B. Flagilis* y *Clostridium spp.*
- Infecciones óseas y articulares: como terapia ayudante, en infecciones causadas por *Bacteroides spp.*, incluyendo *B. Flagilis*.
- Infecciones del sistema nervioso central: Incluyendo meningitis y abscesos cerebrales, causados por *bacteroides spp.*, incluyendo el grupo de *B. Flagilis*.
- Infecciones del tracto respiratorio bajo: incluyendo neumonía, empiema y abscesos pulmonares causados por *bacteroides spp.*, incluyendo el grupo de *B. Flagilis*.
- Endocarditis: causada por *bacteroides spp.*, incluyendo el grupo de *B. Flagilis*.
- Profilaxis quirúrgica: la administración profiláctica de Metronidazol 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.

REACCIONES ADVERSAS

Neuropatía periférica (entumecimiento, hormigueo, dolor o debilidad en manos o pies: generalmente con las dosis elevadas o el uso prolongado); crisis convulsivas (generalmente con las dosis elevadas). Toxicidad SNC (ataxia: torpeza o inestabilidad; encefalopatía: cambios en el estado de ánimo o mental); hipersensibilidad (rash cutáneo, urticaria, enrojecimiento o prurito) leucopenia (dolor de garganta y fiebre); pancreatitis (dolor grave en el abdomen y la espalda, anorexia, náuseas y vómitos); tromboflebitis (dolor, sensibilidad anormal al contacto, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la inyección); candidiasis vaginal; molestias gastrointestinales (diarrea, pérdida del apetito, náuseas o vómitos, dolor o calambres de estómago). Cambio en el sentido del gusto; sequedad de boca; sabor metálico agudo o desagradable.

Las reacciones adversas graves ocurren raramente con los regímenes estándar recomendados, más bien con dosis altas. Se aconseja a los clínicos que contemplan la terapia continua para el alivio de condiciones crónicas, por períodos más largos que los recomendados, considerar el posible beneficio terapéutico frente al riesgo de neuropatía periférica.

Los efectos indeseables más frecuentes son náuseas, trastornos del gusto y el riesgo de desarrollar neuropatías en caso de tratamiento a largo plazo. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son los mismos que en adultos.

La evaluación de los efectos indeseables se basa en la siguiente definición de frecuencia:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raro $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida No se puede estimar a partir de los datos disponibles.

Infecciones e infestaciones

Raros: sobreinfección por Candida en el área genital

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: leucopenia y granulocitopenia, trombocitopenia

Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica (en casos aislados)

Se recomiendan hemogramas en caso de administración prolongada.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas como prurito, urticaria, eritema multiforme, angioedema y fiebre medicamentosa

Muy raros: reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda grave: reacciones anafilácticas hasta shock anafiláctico en casos extremos

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: anorexia

Desórdenes psiquiátricos

Poco frecuentes: Trastornos psicóticos, incluyendo alucinaciones, agitación, depresión

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Dolor de cabeza, mareos, somnolencia, insomnio.

Durante el tratamiento intensivo y/o prolongado con metronidazol, se han notificado casos de neuropatía sensorial periférica (p. ej., entumecimiento, dolor, vellosidad y sensación de hormigueo en las extremidades) y convulsiones epileptiformes transitorias. En la mayoría de los casos, la neuropatía desapareció después de suspender el tratamiento o cuando se redujo la dosis.

Muy raros: meningitis aséptica, encefalopatía (por ejemplo, confusión, fiebre, dolor de cabeza, parálisis, sensibilidad a la luz, alteraciones visuales, alteraciones del movimiento, rigidez en el cuello) y síndrome cerebeloso subagudo (por ejemplo, ataxia, disartria, alteración de la marcha, nistagmo y temblor) que generalmente se resuelven después de la reducción de la dosis o la suspensión del fármaco

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Alteraciones visuales, diplopía, miopía

Frecuencia no conocida: espasmo oculomotor, neuropatía óptica

Desórdenes gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, glositis, estomatitis, eructos amargos, sabor metálico, trastornos gastrointestinales, sequedad de boca, lengua saburral.

Muy raros: la diarrea grave y persistente durante o después del tratamiento puede estar causada por enterocolitis pseudomembranosa (en la mayoría de los casos por *Clostridium difficile*) que puede poner en peligro la vida.

Frecuencia no conocida: pancreatitis que es reversible con la retirada del fármaco.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Trastornos hepáticos, p. aumento de transaminasas y bilirrubina en suero.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%

Muy raros: Hepatitis colestásica, ictericia que es reversible con la retirada del fármaco.

Frecuencia desconocida: Insuficiencia hepática aguda en pacientes con Síndrome de Cockayne

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: oscurecimiento de la orina (debido al metabolito de metronidazol)

Raros: disuria, cistitis, incontinencia urinaria.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Frecuentes: Flebitis hasta tromboflebitis.

Poco frecuentes: Sensación de debilidad.

CONTRAINDICACIONES

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas:

- Enfermedad orgánica activa del SNC, incluyendo epilepsia (el metronidazol puede producir toxicidad del SNC, incluyendo crisis convulsivas con las dosis elevadas y neuropatía periférica)
- Discrasias sanguíneas, o antecedentes (el metronidazol puede producir leucopenia)
- Disfunción cardíaca (formas farmacéuticas parenterales: debido al contenido en sodio)
- Disfunción hepática grave (el metronidazol se metaboliza en el hígado y la disfunción hepática puede hacer que disminuya el aclaramiento plasmático y que se acumule metronidazol y sus metabolitos; puede ser necesario reducir la dosificación en caso de disfunción hepática grave)
- Hipersensibilidad al metronidazol o a otros imidazoles.

PRECAUCIONES

Reproducción/Embarazo: El metronidazol atraviesa la placenta y penetra rápidamente en la circulación fetal. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los estudios en ratas tratadas con dosis hasta 5 veces la dosis humana no han demostrado que el metronidazol produzca efectos adversos en la fertilidad ni defectos congénitos en el feto. Se ha observado que cuando se administra por vía intraperitoneal en hembras de ratón gestantes a una dosis aproximada a la dosis humana, produce fetotoxicidad, pero no cuando se administra por vía oral (Categoría B para el embarazo según la FDA). Sin embargo, no se recomienda usar metronidazol durante el primer trimestre para el tratamiento de la tricomoniasis. Si se utiliza durante el segundo y tercer trimestre para tratar la tricomoniasis, se recomienda limitarlo a aquellas pacientes cuyos síntomas no se controlan con el tratamiento paliativo local. Tampoco debe utilizarse el ciclo terapéutico de un día, ya que da lugar a concentraciones séricas maternas y fetales más elevadas.

Lactancia: El metronidazol se excreta en la leche materna; las concentraciones son similares a las observadas en el plasma materno. No se recomienda utilizarlo en madres lactantes ya que algunos estudios realizados en ratas y ratones han demostrado que es carcinógeno y puede producir efectos adversos en el lactante. Sin embargo, puede ser necesaria su utilización en el tratamiento de infecciones bacterianas anaerobias o en un ciclo terapéutico corto para tratar la amebiasis, infecciones periodontales graves o la tricomoniasis en madres lactantes. Durante el tratamiento con metronidazol, la leche materna debe extraerse y desecharse. La lactancia se puede reanudar de 24 a 48 horas después de completar el tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%

Pediatría: Cuando se utiliza metronidazol en el tratamiento de infecciones anaerobias y de la amebiasis no se ha demostrado que produzca ningún problema específicamente pediátrico que limite su utilidad en niños.

Geriatría: No se dispone de información sobre la relación existente entre la edad y los efectos del metronidazol en los pacientes geriátricos. Sin embargo, estos pacientes son más propensos a sufrir una disminución de la función hepática en relación con la edad, por lo que puede ser necesario ajustar la dosificación en pacientes que reciban metronidazol.

Odontología: El metronidazol puede producir sequedad de boca, un sabor metálico agudo o desagradable y alteración del sentido del gusto. La sequedad de boca puede contribuir a la aparición de caries, enfermedad periodontal, candidiasis bucal y malestar.

ADVERTENCIAS

Metronidazol inyectable 0,5% es una solución isotónica lista para usar, que no es preciso diluir ni tamponar antes de su administración. No se recomiendan las mezclas intravenosas de metronidazol y otros medicamentos. Mantener alejado de los niños.

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.

INTERACCIONES

Se recomienda no ingerir alcohol simultáneamente con metronidazol (se puede producir acumulación de acetaldehído y efectos semejantes a los del disulfiram); Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la idandiona (potencia sus efectos); Cimetidina (puede aumentar concentraciones séricas del metronidazol); Otros medicamentos neurotóxicos (se potencia la neurotoxicidad del metronidazol); Fenitoína (metronidazol puede alterar el aclaramiento de esta droga y aumentar sus concentraciones plasmáticas).

Fenobarbital (puede aumentar el metabolismo del metronidazol disminuyendo su vida media y concentración plasmática). Disulfiram (puede producirse confusión y reacciones psicóticas).

SOBREDOSIS

Dado que no existen antídotos específicos, el tratamiento para la sobredosis debe ser sintomático y de apoyo.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN

- Tricomoniasis:

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

Tratamiento de siete días: - 500 gramos 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 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%

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 700 mg oral treves al día por 5 a 10 días.

Absceso hepático amebiano: 500 a 750 mg oral treves 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 metronidazol IV.

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 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.

- 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.

INCOMPATIBILIDADES

No administrar con aztreonam, bencilpenicilina, cefalotina, ciprofloxacino, dopamina, filgrastim, hidrocortisona.

PRESENTACIÓN

~~Venta público: Contiene 1 a 10 frascos ampolla de vidrio con 100 mL de solución inyectable cada uno.~~

~~Envase clínico: Contiene 1 a 150 frascos ampolla de vidrio con 100 mL de solución inyectable cada uno.~~

ALMACENAMIENTO

Mantener fuera del alcance de los niños. Almacenar a no más de 30°C

NO UTILIZAR DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN CONSULTAR ANTES CON SU MÉDICO. NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
METRONIDAZOL SOLUCIÓN INYECTABLE 0,5%

Fabricado y distribuido en Chile por: **LABORATORIO SANDERSON S.A.**
Carlos Fernández 244, Santiago.
Una empresa Fresenius Kabi.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**