



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METRONIDAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA TOPICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Quimioterápicos para uso tópico.
Código ATC: D06BX.01

3.1. Farmacodinamia

El metronidazol es un nitroimidazol-derivado sintético con acción antibacteriana y antiprotozoaria. Estudios *in vitro* e *in vivo* revelan también actividad antiinflamatoria y efectos sobre la movilidad de neutrófilos, la transformación de leucocitos y algunos aspectos de la inmunidad mediada por células cuyos detalles no han sido aun completamente aclarados.

Su aplicación tópica en pacientes con rosácea produce una reducción notable del eritema y las lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) características de la condición. Aunque se desconoce el mecanismo, se cree que dicha mejoría podría resultar, al menos en parte, del efecto antiinflamatorio o inmunosupresor del fármaco y no de su acción antimicrobiana, dado que el metronidazol es inactivo *in vitro* contra *Propionibacterium acnes*, estafilococos y estreptococos y no afecta la microflora aeróbica o anaeróbica comúnmente presente en la piel de las personas que padecen la enfermedad.

3.2. Farmacocinética

La absorción sistémica de metronidazol tras su aplicación tópica como gel, crema o loción es de muy escasa magnitud. Un estudio clínico en pacientes con rosácea reveló que la aplicación por 1 mes de una dosis diaria de crema al 1% (equivalente a 3.75 mg de metronidazol) produjo concentraciones plasmáticas analíticamente detectables del fármaco sólo en el 20% de los sujetos. Otro estudio demostró que tras la administración tópica de 1 g de gel al 1% a pacientes con rosácea se obtenían niveles sérico pico de metronidazol inferiores al 1% de los generados por la administración de una dosis de 250 mg por vía oral. Estudios con otras formulaciones de aplicación tópica coinciden en resultados similares.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Aunque la cinética tras la administración tópica de metronidazol no ha sido estudiada, se asume similar a la observada con su administración por vía oral o intravenosa. Se une a proteínas plasmáticas menos de un 20% y se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Se metaboliza en el hígado dando lugar a productos parcialmente activos e inactivos que se excretan, junto a un 20% de metronidazol inalterado, por la orina en 60-80% y el resto por las heces. Exhibe una vida media de eliminación de 6-8 horas.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los ensayos de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por tiempo prolongado a metronidazol por vía oral mostraron incrementos significativos en la incidencia de linfomas y tumores malignos en pulmón, hígado y mamas. Dichos hallazgos, sin embargo, no fueron observados en hamsters sometidos a condiciones experimentales similares.

Aunque en los ensayos de mutagenicidad *in vitro* realizados, incluyendo el test de Ames, el metronidazol resultó positivo, las pruebas *in vivo* no revelaron potencial genotóxico.

Los estudios de reproducción en roedores con dosis orales de metronidazol iguales o superiores a las usadas en humanos no mostraron daño fetal ni trastornos o alteraciones de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento del acné rosáceo.

5. POSOLOGIA

Para productos de uso tópico (Crema y Gel) con metronidazol al 0.75%:

5.1. Dosis

Una (1) aplicación en la zona afectada dos veces al día durante 9 semanas. Por lo general se observa una mejoría de la condición en aproximadamente 3 semanas. Una vez lograda la respuesta clínica deseada podrá ajustarse la frecuencia y duración del tratamiento de acuerdo a la evolución del paciente y según criterio médico.





5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis establecidas. El uso de dosis mayores no genera beneficio adicional alguno desde el punto de vista terapéutico y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosificación.

Ancianos: No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Crema y Gel

Antes de usar el medicamento se debe lavar y secar bien el área donde será aplicado. Aplicar una capa delgada del producto suficiente para cubrir la zona afectada y frotar suavemente. Evitar contacto con ojos y mucosas.

No aplicar en exceso ni con mayor frecuencia a la indicada por el médico.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Irritación, sensación de ardor, dolor y/o escozor en el sitio de aplicación, eritema, prurito, resequead de la piel, agravamiento de la rosácea.

Frecuencia no conocida: Dermatitis de contacto, exfoliación.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Nauseas, disgeusia (sabor metálico).

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Neuropatías periféricas sensoriales (parestesia y/o entumecimiento de las extremidades).





Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Anafilaxia, angioedema.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Las interacciones que se señalan a continuación se han descrito con la administración de metronidazol por vía oral e intravenosa. Aunque luce poco probable que las mismas ocurran con la administración por vía tópica del fármaco, dada su escasa absorción sistémica, no puede descartarse por completo su posibilidad.

El consumo de bebidas alcohólicas durante o dentro de las 72 horas siguientes a la finalización de un tratamiento con metronidazol puede dar lugar a una reacción tipo disulfiram (ANTABUSE®) caracterizada por rubor, náuseas, vómito, sudoración, cefalea y calambres abdominales.

En pacientes alcohólicos tratados con disulfiram se han notificado reacciones psicóticas y confusión con el uso de metronidazol.

El metronidazol puede potenciar los efectos anticoagulantes de la warfarina y aumentar el riesgo de hemorragia.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No reportadas con esta vía de administración.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En caso de irritación local debe aplicarse el producto con menor frecuencia o suspender temporalmente el tratamiento. Si la irritación persiste al reiniciar la terapia o se incrementa su severidad deberá interrumpirse definitivamente la medicación.

Durante la aplicación se debe evitar el contacto del producto con los ojos, dada la posibilidad de irritación local y lacrimación. En caso de contacto accidental, lavar de inmediato con abundante agua corriente.

El uso de metronidazol por vía oral e IV se han asociado a la posibilidad de reacciones hematológicas de consideración. Por lo tanto y aunque no se conoce si ello es factible con su administración por vía tópica, se recomienda usar con precaución en pacientes con historia o presencia de discrasia sanguínea.





La luz solar y la irradiación ultravioleta (UV) pueden transformar al metronidazol en un producto inactivo y comprometer su eficacia terapéutica, Por ello, se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar en lo posible la exposición excesiva o innecesaria al sol durante el tratamiento o a la luz UV artificial.

Ante la posibilidad de una reacción disulfiram-similar (ver: "INTERACCIONES") se debe advertir a las pacientes la importancia de no ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento y hasta transcurridos 3 días de su finalización.

Se debe instruir a los pacientes a suspender el tratamiento e informar al médico si se presenta irritación severa, empeoramiento de la condición o alguna otra reacción que se considere grave.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del producto en niños.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con metronidazol, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de su administración por vía tópica en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance riesgo / beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que se ha demostrado que el metronidazol se distribuye en la leche materna y que existe evidencia experimental de carcinogenicidad vinculada al fármaco, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento. No restablecerla hasta transcurridas 24 horas de finalizado el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al metronidazol, a otros nitroimidazol-derivados o a los excipientes del producto.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración tópica de metronidazol. Salvo reacciones locales de irritación, ardor y/o dolor, no cabe esperar que se produzca alguna manifestación sistémica de consideración.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10.2. Tratamiento

Lavar la zona de aplicación con abundante agua y jabón.

11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Tópica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Evite el contacto del producto con los ojos. En caso de contacto accidental, lave inmediatamente la zona con abundante agua corriente.

Durante su uso evite en lo posible la exposición al sol.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

