



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METRONIDAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA VAGINAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos y antisépticos, excluyendo combinaciones con corticosteroides

Código ATC: G01AF.01

3.1. Farmacodinamia

El metronidazol es un nitroimidazol-derivado sintético con actividad antibacteriana y antiprotozoaria. Aunque su mecanismo de acción no ha sido completamente aclarado, se cree que al ser captado por microorganismos susceptibles es reducido por proteínas intracelulares y transformado en productos reactivos que interactúan con el ADN alterando su estructura y provocando como resultado la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y la consecuente muerte del patógeno.

Ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de infecciones causadas por *Trichomonas vaginalis* y actividad *in vitro* frente a organismos comúnmente asociados a la vaginosis bacteriana como: *Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.* y *Peptostreptococcus spp.*

3.2. Farmacocinética

Luego de su administración intravaginal en óvulos o tabletas, el metronidazol se absorbe sistémicamente en un 20-25%. Sin embargo, cuando se administra como gel la absorción se eleva al 50-56%. La administración de 5 g de un gel al 0.75% (37.5 mg de metronidazol) genera concentraciones plasmáticas pico del fármaco en 4-17 horas y la cantidad total absorbida alcanza valores equivalentes a un 4% de los que se obtienen con la administración de una dosis de 500 mg por vía oral.

Aunque su cinética tras la administración vaginal no ha sido estudiada, se asume similar a la observada con la 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.

Su vida media de eliminación es de 6-8 horas y se eleva en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con disfunción renal los parámetros farmacocinéticos no varían.

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 de infecciones vaginales causadas por tricomonas.

5. POSOLOGIA

Para óvulos y tabletas vaginales con 500 mg de metronidazol:

5.1. Dosis

Mujeres adultas: Un (1) óvulo o tableta vaginal al día durante 10 días continuos.

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 dispone de experiencia suficiente con el uso de metronidazol vaginal en pacientes de edad avanzada.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

- Lavar bien las manos antes de la administración.
- Acostarse sobre la espalda y flexionar las rodillas.
- Con el dedo medio introducir profundamente el óvulo o tableta en la vagina.
- Mantener la posición por algunos minutos.
- Lavar bien las manos después de la administración.
- Administrar preferiblemente en la noche (antes de dormir).

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 del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Leucopenia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómito, dolor o malestar abdominal, sabor metálico, espasmos abdominales.

Poco frecuentes: Diarrea, constipación, meteorismo, boca seca.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Pérdida de apetito.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Oscurecimiento de la orina.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareos.

Poco frecuentes: Depresión, trastornos del sueño, irritabilidad, neuropatías periféricas sensoriales (parestesia o entumecimiento de las extremidades).





Trastornos músculo-esqueléticos

Poco frecuentes: Calambres.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Irritación, ardor y/o prurito vaginal, candidiasis vulvovaginal, secreción vaginal, dismenorrea.

Poco frecuentes: Edema vulvar, irregularidades menstruales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, erupción.

Trastornos generales

Frecuencia no conocida: Fatiga.

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 no se conoce si las mismas ocurren tras la administración por vía vaginal, se debe considerar la 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.

Con el uso de metronidazol en pacientes que reciben dosis elevadas de litio se han reportado concentraciones séricas elevadas de éste, inclusive hasta niveles tóxicos.

Los resultados de un estudio en voluntarios sanos sugieren que la cimetidina podría inhibir el metabolismo del metronidazol y prolongar su vida media plasmática.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Cuando se usan métodos basados en la absorbancia de luz ultravioleta el metronidazol puede interferir con la determinación analítica en sangre de aspartato





aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexoquinasa, dando lugar a falsos negativos o a valores anormalmente bajos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de metronidazol vaginal se ha evidenciado con frecuencia el desarrollo de candidiasis vaginal durante o inmediatamente después de finalizado el tratamiento.

El uso de metronidazol por vía oral e intravenosa se ha asociado a la ocurrencia de encefalopatía, neuropatías periféricas y convulsiones. Por ello y aunque la posibilidad de tales reacciones con la administración vaginal es baja, se recomienda usar con precaución en pacientes con enfermedad pre-existente del sistema nervioso central o periférico. Así mismo, se debe instruir a las pacientes a suspender inmediatamente el tratamiento e informar al médico si se presentan síntomas neurológicos.

En pacientes con disfunción hepática severa el metabolismo del metronidazol se enlentece haciendo posible un incremento de sus concentraciones plasmáticas y del riesgo de toxicidad. Por lo tanto, se recomienda usar con precaución en tales casos.

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.

Debido a los reportes que vinculan su uso sistémico con reacciones psicóticas en pacientes tratados con disulfiram (ver: "INTERACCIONES"), se recomienda evitar su empleo simultáneo con éste y hasta 2 semanas después de su última dosis.

Se ha descrito que la crema vaginal y los óvulos de metronidazol (aunque no el gel) contienen en su formulación bases oleaginosas que podrían debilitar los preservativos y diafragmas de látex y, como resultado, disminuir la eficacia anticonceptiva de éstos. Las pacientes deben ser informadas al respecto a objeto de tomar previsiones.

Usar con precaución en pacientes con historia o presencia de discrasia sanguínea.

Durante el tratamiento se recomienda evitar las relaciones sexuales.

Se debe instruir a las pacientes a suspender el tratamiento e informar al médico si se presenta ardor o irritación vaginal severa.





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 vaginal 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 al los excipientes del producto.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración vaginal de metronidazol. Salvo reacciones locales de irritación, ardor y/o posiblemente dolor, no cabe esperar manifestaciones diferentes a las observadas tras la sobredosificación por vía oral o IV, aunque probablemente de menor intensidad debido a su limitada absorción sistémica. Con dosis orales de hasta 15 g se han reportado náuseas, vómito y ataxia.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTOS DE EMPAQUES Y ETIQUETAS

VIA DE ADMINISTRACION: Vaginal.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta 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.





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>

Evite el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento y hasta 3 días después de finalizado el mismo.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

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



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

