



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>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TINIDAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antibacterianos

Código ATC: J01XD.02

3.1. Farmacodinamia

El Tinidazol 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 organismos susceptibles es reducido por proteínas intracelulares y transformado en productos reactivos que interactúan con el ADN alterando su estructura y, como resultado, causando inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular.

Ha demostrado actividad *in vitro* y en infecciones clínicas frente a bacterias y protozoarios como:

Anaerobios: *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Eubacterium spp.* y *Veillonella spp.*

Aerobios: *Gardnerella vaginalis* y *Helicobacter pylori*.

Protozoarios: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Trichomonas vaginalis*.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración oral el Tinidazol se absorbe rápido y completamente en el tubo digestivo, generando niveles séricos pico en 1.6 horas que alcanzan el estado estable a los 2-3 días con la dosificación continua. Los alimentos retardan su absorción pero sin afectar la biodisponibilidad.

Se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales (Vd: 50 L), incluyendo al líquido cefalorraquídeo. Se une a proteínas plasmáticas en un 12%. Difunde a la leche materna y atraviesa la placenta.





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>

Se metaboliza parcialmente en el hígado por oxidación, hidroxilación y conjugación (mediante CYP3A4, principalmente), a productos inactivos que se excretan, junto a un 20-25% de Tinidazol inalterado, por la orina (en un 60-65%) y las heces (12%). Su vida media de eliminación es de 12-14 horas. En pacientes con disfunción renal (incluso grave) los parámetros farmacocinéticos no varían. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del Tinidazol. Sin embargo, cabe destacar al respecto que en los ensayos con su análogo estructural y farmacológico, Metronidazol, se han observado en ratas y ratones incrementos significativos en la incidencia de linfomas y tumores malignos en pulmón, hígado y mamas.

Las pruebas de mutagenicidad bacteriana con Tinidazol mostraron resultados mixtos (positivos y negativos) en cepas diversas de *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98, TA1535, TA1537 y TA1538) con y sin activación metabólica. Fue mutagénico en una cepa de *Klebsiella pneumoniae*. En los ensayos *in vitro* en células pulmonares (V79/HGPRT) de hamster chino y de intercambio de cromátidas hermanas en células ováricas de hámster chino resultó negativo, pero fue genotóxico en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón.

En los estudios de fertilidad la administración oral de Tinidazol en dosis equivalentes a 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) produjo en ratas macho cambios histopatológicos testiculares y reducción de la capacidad reproductiva.

No hubo evidencias de teratogenicidad ni toxicidad embrio-fetal en ratones con la administración de Tinidazol en dosis iguales a 6.3 veces la DMRH. Sin embargo, con dosis 2.5 veces la DMRH en ratas, hubo un aumento discreto de la mortalidad fetal.

4. INDICACIONES

Amebiasis intestinal
Absceso hepático amebiano
Giardiasis
Tricomoniasis
Vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis*



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





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>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Amebiasis intestinal:

Adultos: 2 g 1 vez al día, por 3 días.

Niños > 3 años: 50-60 mg/kg/día (máximo 2 g) una vez al día, por 3 días.

Absceso hepático amebiano:

Adultos: 2 g 1 vez al día, por 3-5 días.

Niños > 3 años: 50-60 mg/kg/día (máximo 2 g) una vez al día, por 3-5 días.

Giardiasis:

Adultos: Dosis única de 2 g.

Niños > 3 años: Dosis única de 50-75 mg/kg (máximo 2 g).

Tricomoniasis:

Adultos: Dosis única de 2 g.

Niños > 3 años: Dosis única de 50-75 mg/kg (máximo 2 g).

Vaginosis bacteriana causada por Gardnerella vaginalis:

Adultos: 2 g una vez al día, por 2 días.

5.2. Dosis máxima diaria

Adultos y niños mayores de 3 años: 2 g/día.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

Ancianos: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tabletas y comprimidos: Administrar por vía oral con agua y preferiblemente con las comidas para minimizar la intolerancia gastrointestinal.

Suspensión oral: Administrar por vía oral y preferiblemente con las comidas para minimizar la intolerancia gastrointestinal. Agitar antes de usar para homogeneizar la suspensión.





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>

6. REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Leucopenia, trombocitopenia; neutropenia.

Trastornos gastrointestinales: Malestar epigástrico, náuseas, vómito, diarrea, calambre y/o dolor abdominal, constipación, sed, xerostomía, salivación, glositis, estomatitis, disgeusia, dispepsia, descoloración de la lengua, candidiasis oral, lengua pilosa, flatulencia.

Trastornos hepato-biliares: Aumento de transaminasas.

Trastornos del metabolismo y la nutrición, Disminución del apetito, anorexia.

Trastornos renales y urinarios: Cromaturia, infección del tracto urinario, dolor pélvico, disuria.

Trastornos cardiovasculares: Rubor, palpitaciones.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, mareo, ataxia, somnolencia, insomnio, confusión, depresión, neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, coma, convulsiones.

Trastornos respiratorios: Faringitis, disnea, broncoespasmo, infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos músculo-esqueléticos, Mialgia, artralgia, artritis, debilidad.

Trastornos del oído y laberinto: Vértigo.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Candidiasis vulvovaginal; malestar/dolor vulvovaginal; flujo vaginal aumentado; olor vaginal; menorragia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción; prurito; urticaria; diaforesis; eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, angioedema, dermatitis alérgica.

Trastornos generales: Fatiga, pirexia.





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>

7. INTERACCIONES

Las interacciones señaladas a continuación se han reportado con la administración de Metronidazol por vía oral y/o parenteral. Aunque no se conoce si las mismas ocurren con Tinidazol, se debe considerar su posibilidad debido a la similitud estructural y farmacodinámica de ambos fármacos.

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

Su administración en pacientes alcohólicos tratados con Disulfiram, y hasta 2 semanas después de suspendido el mismo, podría ocasionar reacciones psicóticas y confusión.

El Tinidazol podría potenciar el efecto anticoagulante de la Warfarina y causar prolongación del tiempo de protrombina.

El uso de Tinidazol en pacientes que reciben dosis elevadas de Litio podría incrementar las concentraciones plasmáticas de éste y el consecuente riesgo de toxicidad.

La Colestiramina podría reducir la biodisponibilidad oral del Tinidazol.

El Tinidazol podría incrementar las concentraciones séricas de Tacrolimus y Ciclosporina

Fármacos inductores de la isoenzima CYP3A4 como Fenobarbital, Fenitoína y Rifampicina podrían aumentar el metabolismo del Tinidazol y disminuir sus niveles séricos, comprometiendo así su eficacia terapéutica. Inhibidores de CYP3A4 como Cimetidina y Ketoconazol, por el contrario, podrían reducir el metabolismo hepático del Tinidazol y, como resultado, incrementar sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas.

El Tinidazol podría disminuir la depuración del Fluorouracilo e incrementar la incidencia de sus efectos adversos.

La Oxitetraciclina podría inhibir el efecto terapéutico del Tinidazol





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>

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Cuando se usan métodos basados en la absorbancia de luz ultravioleta el Tinidazol podría interferir con la determinación analítica en sangre de lactato deshidrogenasa (LDH), alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), triglicéridos y glucosa hexoquinasa, dando lugar a resultados falsos negativos o a valores anormalmente bajos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En los ensayos con animales de experimentación (ratas y ratones) se ha reportado carcinogenicidad con el uso prolongado del Metronidazol, otro nitroimidazol-derivado. Si bien no se dispone de información en tal sentido con el Tinidazol, se debe tener presente que debido a la relación estructural de ambos fármacos, existe la posibilidad de efectos biológicos similares. Por lo tanto, el uso de Tinidazol debe limitarse estrictamente a las indicaciones oficiales aprobadas. Se debe evitar su uso profiláctico, repetido, innecesario y/o por tiempo superior al indicado.

Dado que con el uso Tinidazol se han reportado neuropatías periféricas, ataxia y convulsiones, se debe suspender su empleo si se presentan manifestaciones neurológicas anormales durante el tratamiento. Así mismo, se debe informar a los pacientes del riesgo en tal sentido e instruirlos a interrumpir la medicación y notificar al médico si ello ocurre.

Debido al riesgo de discrasias sanguíneas asociado al Tinidazol se debe evitar su uso en pacientes con antecedentes o presencia de tales condiciones.

El uso del producto puede ocasionar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos (en especial *Candida*). En caso de sobreinfección, se deberá instituir el tratamiento correspondiente.

Usar con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Ante el riesgo de una reacción tipo Disulfiram (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.

La eficacia y seguridad del Tinidazol en niños menores de 3 años no ha sido establecida.





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>

8.2. Embarazo

Aunque no se ha observado teratogenicidad en los ensayos experimentales con Tinidazol, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por ello, no se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

Los fabricantes del producto contraindican su administración durante el primer trimestre.

8.3. Lactancia

Dado que se ha demostrado que el Tinidazol se distribuye en la leche materna y no se conoce la seguridad de su administración durante la lactancia, se recomienda evitar su empleo en ese período. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, se debe suspender la lactancia mientras dure el tratamiento y no restablecerla hasta transcurridas 72 horas de finalizado el mismo.

9. CONTRAINDICACIONES

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

Enfermedad activa del sistema nervioso central o periférico.

Antecedentes o presencia de discrasias sanguíneas.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No existe información objetiva relativa a la sobredosificación de Tinidazol. En principio, no cabe esperar reacciones adversas distintas a las reportadas con las dosis terapéuticas usuales, aunque probablemente de mayor severidad.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) de dosis masivas se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis puede ser de utilidad para remover el fármaco circulante.





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>

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. PARA TABLETAS Y COMPRIMIDOS

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

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

Si con el uso de este producto presenta mareos, dolor de cabeza, somnolencia, dificultad para caminar y/o sensaciones anormales en los brazos o las piernas, suspéndalo y consulte al médico.

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

11.2. PARA SUSPENSION ORAL

USO PEDIATRICO

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

Si con el uso de este producto presenta mareos, dolor de cabeza, somnolencia, dificultad para caminar y/o sensaciones anormales en los brazos o las piernas, suspéndalo y consulte al médico.

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.

AGITE ANTES DE USAR.

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"

