



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METRONIDAZOL - MICONAZOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VAGINAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos y antisépticos, excluyendo combinaciones con corticosteroides

Código ATC: G01AF.20

3.1. Farmacodinamia

Metronidazol

El metronidazol es un agente 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.*

Miconazol

El miconazol es un antimicótico imidazol-derivado con actividad fungistática o fungicida según su concentración en el sitio de la infección y la susceptibilidad del microorganismo. Se cree que actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, constituyente esencial de la pared celular del hongo. Dicha interferencia genera una estructura defectuosa y osmóticamente inestable que permite la salida o pérdida de elementos intracelulares vitales (como aminoácidos y potasio), afectando con ello el metabolismo, crecimiento y multiplicación del patógeno y, en algunas especies, provocando su muerte.





Ha demostrado actividad *in vitro* e *in vivo* frente a microorganismos como: *Cándida spp.*, *Malassezia furfur*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*).

3.2. Farmacocinética

Metronidazol

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.

Miconazol

La absorción sistémica del miconazol posterior a su administración vaginal es de muy escasa magnitud. Los estudios de farmacocinética revelan que tras la aplicación intravaginal en voluntarias sanas de una dosis simple de 100 mg (como óvulo), solo un 1% de la dosis administrada es recuperada en la orina y las heces.

La información disponible relativa a la administración de miconazol por vía oral o parenteral indica una unión a proteínas de 90%, distribución amplia a tejidos y fluidos corporales (con baja penetración a SNC), metabolismo hepático a productos inactivos que se excreta en las heces y la orina y una vida media de eliminación terminal de 24 horas. Se desconoce si se excreta en la leche materna o si atraviesa la placenta.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Metronidazol

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.

Miconazol

No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del miconazol.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo de incorporación en placa con y sin activación metabólica con *Salmonella typhimurium* TA98 y TA100 y ensayo de fluctuación con *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* K12) mostraron resultados negativos.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis orales de miconazol superiores a las usadas en humanos (80 mg/kg/día) revelaron embrio- y fetotoxicidad (pérdidas post-implantación). Sin embargo, no hubo evidencias de teratogenicidad. No se observaron efectos en las ratas con la administración intravaginal.

4. INDICACIONES

Tratamiento local de la candidiasis vaginal, tricomoniasis y vaginosis bacteriana.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Crema vaginal (metronidazol 15% - miconazol 4%)

Mujeres adultas: El contenido de un tubo aplicador (aprox. 5 g) mediante administración intravaginal 1 vez al día durante 7 días continuos.

Ovulos vaginales (metronidazol 750 mg - miconazol 200 mg)

Mujeres adultas: Un (1) óvulo vaginal 1 vez al día durante 7 días continuos.





5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis recomendadas. El uso de dosis mayores no genera beneficios terapéuticos adicionales 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 vaginal

- Lavar bien las manos antes de la administración.
- Acostarse sobre la espalda y flexionar las rodillas.
- Luego de llenado el tubo aplicador introducirlo profundamente en la vagina y expulsar su contenido accionando suavemente el émbolo del dispositivo.
- Mantener la posición por algunos minutos.
- Desechar el aplicador después de usado y lavar bien las manos luego de la administración.
- Administrar preferiblemente en la noche (antes de dormir).

Ovulos

- Lavar bien las manos antes de la administración.
- Acostarse sobre la espalda y flexionar las rodillas.
- Con el dedo medio introducir profundamente el óvulo 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)





Con metronidazol

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.

Con miconazol

Trastornos vaginales:

Muy frecuentes: Sensación quemante/ardor vulvovaginal; prurito vaginal.

Frecuentes: Dismenorrea.

Frecuencia no conocida: Irritación vaginal, calambres en región pélvica.





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>

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción.

Poco frecuentes: Erupción pruriginosa, urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica/anafilactoide, angioedema.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos."

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Con metronidazol

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.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Con miconazol

En pacientes que reciben warfarina y que son tratadas con miconazol por vía vaginal se han reportado incrementos del tiempo de protrombina y del Cociente Internacional Normalizado (INR), presumiblemente debido a un efecto inhibitor del miconazol sobre la isoenzima CYP2C9 que metaboliza a la warfarina y que conduce a un aumento de sus niveles séricos.

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.

No se han descrito interferencias con el miconazol.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Si durante el tratamiento se presentan ardor o irritación severa en el sitio de aplicación o reacciones sistémicas sugestivas de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la medicación. Las pacientes deben ser informados al respecto.

Dado que con el metronidazol por vía oral e IV y con el miconazol por vía vaginal se ha descrito potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina (ver: "INTERACCIONES"), en caso de ser necesario el uso de la combinación en pacientes que reciben warfarina se recomienda precaución y vigilancia periódica del tiempo de protrombina y del INR. Podría resultar necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

Se ha descrito que la crema vaginal y los óvulos de metronidazol y miconazol 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 provisiones.

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





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>

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 el riesgo de una reacción disulfiram-similar (ver: "INTERACCIONES") debida al metronidazol 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 al componente metronidazol se recomienda usar la combinación con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o con historia o presencia de discrasias sanguíneas.

Se debe advertir a las pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Durante el tratamiento se recomienda evitar las relaciones sexuales.

Si durante el tratamiento se presenta la menstruación, se deben usar toallas sanitarias en lugar de tampones.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha observado teratogenicidad en los ensayos experimentales con metronidazol, con el miconazol hubo evidencias de embrio y fetotoxicidad con la dosificación sistémica. Por ello, y dado que no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de la administración vaginal de dichos principios 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 el empleo de la combinación metronidazol/miconazol en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al metronidazol o al miconazol, a otros derivados imidazólicos y a los excipientes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración vaginal de metronidazol o miconazol. La escasa absorción sistémica de ambos hace poco probable que se produzca algún signo o síntoma de consideración, salvo reacciones locales de irritación, ardor y/o posiblemente dolor.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTOS DE ESTUCHES 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, suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento. Evite el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento y hasta 3 días después de finalizado el mismo.

Este producto puede reducir la eficacia anticonceptiva de los condones y diafragmas vaginales a base de látex. Se deben tomar previsiones.

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.

En caso de agravarse las lesiones pre-existentes, descontinúese su uso y consulte al médico.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA





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>

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Septiembre de 2017



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

