



"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5367

BUENOS AIRES, 28 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020435-09-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma P. L. RIVERO Y CIA SOCIEDAD ANÓNIMA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto METRONIDAZOL 500 RIVERO / METRONIDAZOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 500 mg/100 ml, autorizado por el Certificado Nº 39.113.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 288 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5367

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

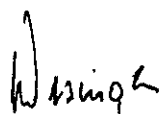
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 230 a 262, información para el paciente de fojas 263 a 280, desglosando de fojas 230 a 240 y 263 a 268, para la Especialidad Medicinal denominada METRONIDAZOL 500 RIVERO / METRONIDAZOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA 500 mg/100 ml, propiedad de la firma P. L. RIVERO Y CIA SOCIEDAD ANÓNIMA, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 39.113 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-020435-09-3

DISPOSICIÓN Nº 5367


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

5367



NOMBRE COMERCIAL: METRONIDAZOL 500 RIVERO

GENERICO: METRONIDAZOL.

FORMA FARMACEUTICA: Solución inyectable para perfusión intravenosa

PRESENTACION

El Metronidazol 500 Rivero se presenta en empaque plástico con un contenido de 100 mL de solución inyectable.

CATALOGO 283

CONDICION DE VENTA AUTORIZADA: Bajo receta

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA:

Metronidazol	500 mg
Fosfato disódico anhidro	150 mg
Ácido cítrico	44 mg
Cloruro de Sodio	740 mg
Agua para inyección csp	100 mL

ACCION TERAPEUTICA: Bactericida.

INDICACIONES:

Actúa en infecciones por bacterias anaerobias:

- Infecciones intraabdominales, que incluyen peritonitis, abscesos intraabdominales, abscesos hepáticos causadas por diferentes especies de Bacteroides, Clostridium, Eubacterium, Peptococcus y Peptostreptococcus.
- Infecciones en piel causadas por diferentes especies de Bacteroides, Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus y Fusobacterium.
- Infecciones ginecológicas, que incluyen endometritis, endomiometritis, etc causadas por diferentes especies de Bacteroides, Clostridium, Peptococcus y Peptostreptococcus.
- Septicemias bacterianas causadas por especies de Bacteroides y Clostridium
- Infecciones de huesos y articulaciones causadas por especies de Bacteroides.
- Infecciones del Sistema Nervioso Central que incluyen meningitis y abscesos cerebrales causadas por especies de Bacteroides.
- Infecciones del tracto respiratorio que incluyen neumonía y abscesos de pulmón causadas por especies de Bacteroides.
- Endocarditis causadas por especies de Bacteroides.
- Profilaxis en cirugía colon-rectal.

La administración de Metronidazol antes, durante y luego de la intervención puede reducir la incidencia de las infecciones postoperatorias. El uso profiláctico del Metronidazol debe cesar en 12 hs. Si la infección se produjera y continuara más allá de este plazo se debe identificar el germen responsable y administrar el antibiótico que corresponda.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 9674
DIRECTOR TECNICO

1

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

5367



CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Es activo contra la mayoría de las bacterias anaeróbicas "in vitro". No parece tener actividad clínica importante contra anaerobios facultativos o aerobios estrictos. Contra los gérmenes sensibles, el Metronidazol es activo en concentraciones iguales o ligeramente más altas que su CIM.

Tiene actividad "in vitro" y clínica contra los siguientes organismos

-Bacilos anaerobios Gram negativos: Bacteroides fragilis, B. distasonis, B. ovatus, B. vulgatus, B. thetaiotaomicron, Fusobacterium.

-Bacilos anaerobios Gram positivos: especies de Clostridium y cepas sensibles de Eubacterium.

-Cocos anaerobios Gram positivos: especies de Peptococcus y de Peptostreptococcus.

La vida media del fármaco en individuos sanos es de 8 hs.

La eliminación se realiza fundamentalmente por orina. El Clearance Renal de Metronidazol es de 10 mL/minuto/1,73m².

Se elimina un pequeño porcentaje por heces.

En plasma se encuentra como Metronidazol. Menos, como su metabolito 2 hidroximetilo. Ambos con actividad antimicrobiana "in vitro" contra la mayoría de las bacterias anaerobias.

Menos del 20% del fármaco está unido a las proteínas del plasma.

Está presente en Líquido Cefalo-Raquideo, saliva, leche materna en concentraciones similares a las del plasma.

Se encuentran concentraciones bactericidas de Metronidazol en el pus de los abscesos hepáticos.

POSOLOGIA/DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION

Se usa Metronidazol Inyectable en el tratamiento inicial de las infecciones anaeróbicas más severas. En infecciones mixtas por aerobios y anaerobios, el Metronidazol debe estar acompañado por el antibiótico activo contra el germen aerobio.

Las dosis recomendadas son:

-Adultos y niños mayores de 12 años:

100 mL (500 mg) perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa.

-Niños menores de 12 años:

1,5 mL (7,5 mg) por Kg de peso perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa (20 gotas=1 mL= 5mg).

Profilaxis

-Adultos y niños mayores de 12 años:

100 mL (500 mg) perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa, antes, durante y después de la intervención.

-Niños menores de 12 años:

Igual que para adultos pero con una dosis de 1,5 mL (7,5 mg) por Kg de peso, perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa (20 gotas=1 mL= 5mg).

P. L. RIVERO y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIQUÍMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 1474
DIRECTOR TECNICO

2

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA



El uso profiláctico del Metronidazol debe cesar en 12 hs. Si la infección se produjera y continuara más allá de este plazo se debe identificar el germen responsable y administrar el antibiótico que corresponda.
No administrar en bolo ni por vía intramuscular. Durante la perfusión no debe mezclarse Metronidazol con otras drogas o aditivos.
No usar equipos que contengan aluminio, ej: agujas y cánulas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los nitroimidazoles, metronidazol o cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Efectos del sistema nervioso periférico y central

Encefalopatía y neuropatía periférica: se han informado casos de encefalopatía y neuropatía periférica (incluyendo neuropatía óptica) con metronidazol.

Se ha informado encefalopatía asociada a toxicidad cerebelosa caracterizada por ataxia, desvanecimiento, y disartria. Las lesiones del SNC vistas en IRM se han descrito en informes de encefalopatía. Los síntomas de SNC en general son reversibles dentro de los días a semanas con la discontinuación del metronidazol. Las lesiones del SNC vistas en IRM también se han descrito como reversibles.

Se ha informado neuropatía periférica, principalmente del tipo sensorial y se caracteriza por entumecimiento o parestesia de una extremidad.

Se han informado ataques convulsivos en pacientes tratados con metronidazol. Meningitis aséptica: se han informado casos de meningitis aséptica con metronidazol. Los síntomas pueden producirse dentro de las horas siguientes a la administración de la dosis y en general se resuelven después de que la terapia con metronidazol es discontinuada.

La aparición de signos y síntomas neurológicos anormales requiere la rápida evaluación de la relación riesgo/beneficio de la continuación de la terapia.

PRECAUCIONES

General

Metronidazol no tiene acción directa contra bacterias aerobias o anaerobias facultativas.

Se aconseja efectuar un monitoreo clínico y de laboratorio (especialmente, recuento de leucocitos) si se considera que será necesaria la administración de Metronidazol por más de 10 días. Los pacientes deberán ser monitoreados por posibles reacciones adversas como neuropatías centrales o periféricas (como por ejemplo, parestesia, ataxia, mareos o episodios convulsivos).

Metronidazol deberá ser usado con precaución en pacientes con enfermedades del sistema nervioso periférico y central, tanto activas como crónicas, debido al riesgo de agravamiento neurológico.

P. L. RIVERO y CIA S.A.

PROCESO LINEA RIVERO Y CIA S.A.
EXCELENTE PRODUCTO TECNICO
DIRECCION TECNICA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
PRODERADA



Metronidazol es metabolizado principalmente por oxidación hepática. Los pacientes con enfermedad hepática grave metabolizan el metronidazol en forma lenta, con la resultante acumulación de metronidazol y sus metabolitos en el plasma. Por consiguiente, para dichos pacientes, se deben administrar en forma prudente dosis por debajo de aquellas habitualmente recomendadas. La dosis deberá ser reducida a la tercera parte y podrá ser administrada una vez al día.

Este producto contiene 12,666 mmol (291,2 mg) de sodio por cada 100 mL de solución. Esto debe ser tomado en consideración cuando el paciente lleva una dieta controlada de sodio. La administración de soluciones que contienen iones de sodio puede dar como resultado retención de sodio. Debe tenerse cuidado al administrar Metronidazol Inyectable a pacientes que reciben corticosteroides o a pacientes predispuestos a edema.

La candidiasis conocida o previamente no reconocida puede presentar síntomas más prominentes durante la terapia con Metronidazol, y requiere el tratamiento con un agente candidida.

Existe la posibilidad de que luego de haber eliminado Trichomonas vaginalis, pueda persistir una infección gonocócica.

Prescribir Metronidazol en ausencia de una infección bacteriana probada o firmemente sospechada o una indicación profiláctica no es probable que proporcione beneficio al paciente e incrementa el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes al fármaco.

La vida media de eliminación de metronidazol no cambia en presencia de falla renal. Por lo tanto, no es necesaria una reducción de la dosis. Sin embargo, estos pacientes retienen los metabolitos del metronidazol. La significación clínica de esto es desconocida hasta el presente.

En pacientes bajo hemodiálisis, el metronidazol y sus metabolitos son removidos eficientemente durante un período de ocho horas de diálisis. Metronidazol deberá ser por lo tanto, re-administrado inmediatamente después de la hemodiálisis.

No es necesario realizar un ajuste en la dosis de metronidazol en pacientes con falla renal sometidos a diálisis peritoneal intermitente (DPI) o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

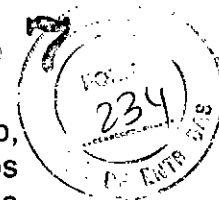
Cefuroxima es física y químicamente compatible con metronidazol. Las siguientes drogas han demostrado ser físicamente compatibles en términos de pH y aspecto con una infusión de metronidazol durante el período normal de administración, aunque no hay evidencia de estabilidad química: amikacina sulfato, ampicilina sódica, carbenicilina sódica, cefazolina sódica, cefotaxima sódica, cefalotina sódica, cloranfenicol succinato sódico, clindamicina fosfato,

P. L. FIERRO Y CIA S.A.

RECPO LINE COEPO SECURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULA 0074
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. FIERRO Y CIA S.A.

VICTORIA FIERRO SEGURA
FARMACIA



gentamicina sulfato, hidrocortisona succinato sódico, latamoxef disodio, netilmicina sulfato y tobramicina sulfato. En pacientes mantenidos con fluidos intravenosos, la infusión de metronidazol puede ser diluida con volúmenes apropiados de infusión salina normal, dextrosa-salina, dextrosa 5% p/v o infusiones de cloruro de potasio (20 y 40 mmol/litro).

Aparte de las anteriores, metronidazol no deberá en ninguna circunstancia ser mezclado con cualquier otra sustancia.

Ensayos de laboratorio

El metronidazol es un nitroimidazol, y debe utilizarse con cuidado en pacientes con evidencia de o antecedentes de discrasia sanguínea. Se ha observado una leucopenia suave durante su administración; sin embargo, no se han observado anormalidades hematológicas persistentes atribuibles al metronidazol en los estudios clínicos. Se recomiendan los recuentos de leucocitos diferenciales y totales antes y después de la terapia.

Interacciones del fármaco

Se ha informado que el metronidazol potencia el efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes orales de tipo coumarina, dando como resultado una prolongación del tiempo de protrombina. Esta posible interacción del fármaco debe considerarse cuando se prescribe Metronidazol para pacientes en este tipo de terapia anticoagulante. No hay reacción con heparina.

La administración simultánea de fármacos que inducen la actividad enzimática hepática microsomal, tal como fenitoína o fenobarbital, puede acelerar la eliminación de metronidazol, dando como resultado niveles plasmáticos reducidos; también se ha informado depuración deteriorada de la fenitoína.

La administración simultánea de fármacos que reducen la actividad enzimática hepática microsomal, tal como cimetidina, pueden prolongar la vida media y reducir la depuración plasmática del metronidazol.

En pacientes tratados simultáneamente con litio y metronidazol se ha reportado retención de litio acompañada por evidencia de posible daño renal. El tratamiento con litio debe ser reducido o retirado antes de administrar metronidazol. Deberán ser monitoreadas las concentraciones de litio, creatinina y electrolitos en pacientes bajo tratamiento con litio mientras reciben metronidazol.

Metronidazol reduce el clearance de 5-fluorouracilo y puede, por lo tanto, resultar en una toxicidad incrementada del 5-fluorouracilo.

Pacientes que reciben ciclosporina están en riesgo de desarrollar niveles séricos elevados de ciclosporina. La ciclosporina sérica y la creatinina sérica deben ser monitoreados atentamente cuando la coadministración es necesaria.

Los niveles plasmáticos de busulfan pueden ser incrementados por metronidazol, que puede conducir a una toxicidad severa por busulfan.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEPPO LUIS RIVERO SEGURA
DIRECCIÓN GENERAL
FARMACIA
DIRECTOR GENERAL

5

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

No deben consumirse bebidas alcohólicas durante la terapia con metronidazol y, al menos, hasta después de 48 hs. de finalizado el tratamiento, debido a que pueden producirse calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolores de cabeza y enrojecimiento.

Se han informado reacciones psicóticas en pacientes alcohólicos que están utilizando metronidazol y disulfiram en forma concurrente. El metronidazol no debe administrarse a pacientes que hayan tomado disulfiram dentro de las últimas dos semanas.

Interacciones de ensayo de laboratorio/fármaco

El metronidazol puede interferir con ciertos tipos de determinaciones de valores químicos séricos, tales como aspartato aminotransferasa (AST, SGOT), alanina aminotransferasa (ALT, SGPT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexoquinasa. Pueden observarse valores de cero. Todos los ensayos en los que se ha informado interferencia involucran acoplamiento enzimático del ensayo a la oxidación-reducción de nicotina adenina dinucleótido ($\text{NAD}^+ = \text{NADH}$). La interferencia se debe a la similitud en los picos de absorbancia de NADH (340nm) y metronidazol (322nm) a pH 7.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de fertilidad

Tumorigenicidad en roedores – El metronidazol ha demostrado evidencia de actividad carcinogénica en estudios en los que se realizó una administración oral crónica a ratas y ratones, pero estudios similares en hamster dieron resultados negativos.

También, el metronidazol ha demostrado actividad mutagénica en un número de sistemas de ensayo in vitro, pero los estudios en mamíferos (in vivo) no demostraron un potencial de daño genético.

Debido a que no hay una evidencia adecuada con respecto al riesgo de mutagenicidad en humanos, el uso de Metronidazol para un tratamiento más prolongado del habitualmente requerido deberá ser considerado cuidadosamente.

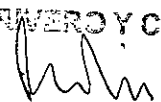
Embarazo

Efectos teratogénicos -

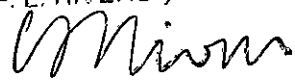
Embarazo categoría B

El metronidazol atraviesa la barrera placentaria y pasa rápidamente a la circulación fetal. Se han realizado estudios de reproducción en ratas en dosis hasta cinco veces la dosis humana y no han revelado evidencia de fertilidad deteriorada o daño al feto debido al metronidazol. El metronidazol administrado por vía intraperitoneal a ratones preñados en aproximadamente la dosis humana causó fetotoxicidad; no se observó fetotoxicidad administrado por vía oral a ratones preñados. No hay, sin embargo, ningún estudio bien controlado y adecuado en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, y debido a que metronidazol es un carcinógeno en roedores, estos fármacos deben utilizarse durante el embarazo sólo si se necesita claramente.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULA 6474
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.


VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

Madres que amamantan

Debido al potencial de tumorigenicidad mostrado para metronidazol en estudios en ratón y rata, se debe tomar una decisión de si discontinuar el amamantamiento o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. El metronidazol es secretado en la leche materna en concentraciones similares a aquellas encontradas en plasma.

Uso pediátrico

Para niños menores de 8 semanas de edad, se recomienda administrar una dosis diaria única de 15 mg/kg, o bien, dos dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas. En recién nacidos con edad gestacional menor de 40 semanas puede producirse acumulación de metronidazol durante la primera semana de vida. Por lo tanto las concentraciones séricas de metronidazol deberían ser monitoreadas preferentemente después de unos pocos días de comenzada la terapia.

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Uso en geriatría

En los pacientes de avanzada edad la farmacocinética de metronidazol puede ser alterada y por ello el monitoreo de niveles séricos puede ser necesario para ajustar la dosificación de metronidazol en conformidad.

Información para pacientes

Efectos en la habilidad para conducir u operar máquinas: los pacientes deben ser advertidos antes de iniciar el tratamiento acerca de la posibilidad de sufrir somnolencia, mareos, confusión, alucinaciones, convulsiones o desórdenes visuales transitorios, y se les debe aconsejar no conducir u operar maquinarias mientras dure la terapia con Metronidazol.

Se le debe recomendar a los pacientes que los fármacos antibacterianos incluyendo Metronidazol sólo deben utilizarse para tratar infecciones bacterianas. Los mismos no tratan infecciones virales (por ejemplo, el resfrío común). Cuando se prescribe Metronidazol para tratar una infección bacteriana, se le debe decir a los pacientes que aunque es común sentirse mejor pronto en el transcurso de la terapia, la medicación debe tomarse exactamente según lo indicado. Saltar dosis o no completar el tratamiento puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) incrementar la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratables por Metronidazol u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de efectos adversos listados debajo se define usando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles).

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

FARMACIA RIVERO Y CIA S.A.
DIRECCION TECNICA

Las reacciones adversas serias ocurren raramente con los regímenes estándar recomendados. Los profesionales médicos que contemplen la terapia continua para el alivio de condiciones crónicas, durante periodos más prolongados que los recomendados, deberán considerar los posibles beneficios terapéuticos en contraposición al riesgo de neuropatía periférica.

Las reacciones adversas más graves informadas en pacientes tratados con metronidazol Inyectable han sido ataques convulsivos, encefalopatía, meningitis aséptica, neuropatía óptica y periférica, la última caracterizada principalmente por entumecimiento o parestesia de una extremidad. Debido a que se ha informado neuropatía periférica persistente en algunos pacientes que recibían administración oral prolongada de metronidazol, los pacientes deben ser observados cuidadosamente si se producen síntomas neurológicos y se debe realizar una evaluación rápida de la relación riesgo/beneficio de la continuación de la terapia.

También se han informado las siguientes reacciones durante el tratamiento con Metronidazol:

Desórdenes de la sangre y del sistema linfático:

Muy raros: agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia

Desconocidos: leucopenia

Cardiovascular:

Puede observarse aplanamiento de la onda T en trazados electrocardiográficos.

Desórdenes del sistema inmune:

Raros: anafilaxis

Desconocidos: angioedema, urticaria, fiebre.

Desórdenes del metabolismo y de la nutrición:

Desconocidos: anorexia.

Desórdenes psiquiátricos:

Muy raros: desórdenes psicóticos, incluyendo confusión y alucinaciones

Desconocidos: depresión

Desórdenes del sistema nervioso:

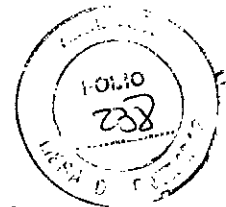
P. L. RIVERO Y CIA S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULA 5474
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.


VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

5367



Muy raros:

- encefalopatía (ej. confusión, fiebre, dolor de cabeza, alucinaciones, parálisis, fotosensibilidad, alteración en la vista y movimientos, rigidez de cuello) y síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, dificultad al caminar, nistagmo y temblor) que pueden resolverse con la discontinuación de la droga.

- somnolencia, mareos, convulsiones, dolor de cabeza

Desconocidos:

- durante terapia intensiva y/o prolongada con metronidazol, se han reportado neuropatías sensoriales periféricas o episodios epileptiformes transitorios. En la mayoría de los casos, la neuropatía desapareció luego de discontinuar el tratamiento o cuando se redujo la dosis.

- meningitis aséptica

Desórdenes de los ojos:

Muy raros: desórdenes en la visión como diplopía y miopía, que, en la mayoría de los casos, son transitorios.

Desconocidos: neuropatía óptica / neuritis

Desórdenes gastrointestinales:

Desconocidos: náuseas, vómitos, disturbios gastrointestinales como dolor epigástrico y diarrea.

Boca:

No es inusual un sabor metálico desagradable, agrio. Se han producido lengua sarrosa, glositis y estomatitis; las mismas pueden asociarse a un sobrecrecimiento repentino de *Candida* que puede producirse durante la terapia efectiva.

Desórdenes hepatobiliares:

Muy raros:

- incremento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y lesión hepática hepatocelular, ictericia y pancreatitis reversible al discontinuar la droga.

- se han reportado casos de falla hepática que requirió trasplante hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 8474
DIRECTOR TÉCNICO

9

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
AFILIADA

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:

Muy raros: sarpullidos, erupciones pustulosas, prurito, enrojecimiento

Desconocidos: eritema multiforme

Desórdenes musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso:

Muy raros: mialgia, artralgia.

Desórdenes renales y urinarios:

Disuria, cistitis, poliuria, incontinencia, sensación de presión pélvica.

Muy raros: oscurecimiento de la orina. Aunque el pigmento que es probablemente responsable de este fenómeno no ha sido positivamente identificado, es casi ciertamente un metabolito de metronidazol y parece no tener ninguna significancia clínica.

Hipersensibilidad:

Urticaria, erupción eritematosa, síndrome de Stevens-Johnson, enrojecimiento, congestión nasal, sequedad de la boca (o vagina o vulva) y fiebre.

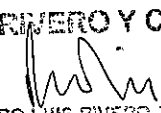
Reacciones locales:

Tromboflebitis después de la infusión intravenosa. Esta reacción se puede minimizar o evitar absteniéndose del uso prolongado de catéteres intravenosos de permanencia prolongada.

Otras: proliferación de Candida en la vagina, dispareunia, disminución del líbido, proctitis y dolores transitorios de las articulaciones a veces asemejando "enfermedad del suero." Si los pacientes que reciben metronidazol beben bebidas alcohólicas, pueden experimentar dolor abdominal, náuseas, vómitos, enrojecimiento o dolor de cabeza. También se ha informado una modificación del sabor de las bebidas alcohólicas. Se han informado casos raros de pancreatitis, que se redujeron con la discontinuación del fármaco.

Se sabe que los pacientes con enfermedad de Crohn tienen incrementada incidencia de cánceres gastrointestinales y ciertos cánceres extraintestinales. Ha habido algunos informes en la literatura médica de cáncer de mama y colon en pacientes con enfermedad de Crohn que han sido tratados con metronidazol en altas dosis durante períodos de tiempo extendidos. No se ha establecido una relación causa y efecto. La enfermedad de Crohn no es una indicación aprobada para Metronidazol Inyectable.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.



PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
D. QUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULADO
DIRECTOR TÉCNICO

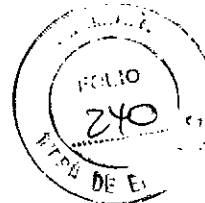
P. L. RIVERO y CIA. S. A.



VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

SOBREDOSIFICACIÓN

5367



Se ha informado el uso de dosificaciones de metronidazol intravenoso mayores que aquellas recomendadas. Las mismas incluyen el uso de 27 mg/kg tres veces por día durante 20 días, y el uso de 75 mg/kg como una dosis inicial de saturación única seguida por dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg. No se informó ninguna reacción adversa en cualquiera de los dos casos.

Se ha informado una dosis oral única de metronidazol, hasta 15 g, en intentos de suicidio y sobredosis accidentales. Los síntomas informados incluían náuseas, vómitos y ataxia.

Se ha estudiado metronidazol oral como un sensibilizador de radiación en el tratamiento de tumores malignos. Se han informado efectos neurotóxicos, incluyendo ataques y neuropatía periférica, después de 5 a 7 días de la dosis de 6 a 10,4 g día por medio.

Tratamiento: no existe antidoto específico para la sobredosificación; por ello, el control del paciente debe consistir en terapia sintomática y de apoyo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más.

cercano o comunicarse con los Centro de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: 692-6666/2247

Hospital A. Posadas: 658-7777

CONDICION DE VENTA AUTORIZADA: Bajo receta

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Se debe conservar a 15-30°C y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Envase para una sola administración. Descartar el remanente.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 39113

Laboratorios

P. L. Rivero y Cía. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG

Consultas, sugerencias

0800-222-7291

depcient@rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Industria Argentina

Fecha de última revisión:

P. L. RIVERO Y CIA S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATR. N.º 10.101
EJECUTOR FLEBOSO

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.


VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

5367



Metronidazol 500 Rivero

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto

1. Qué es Metronidazol 500 Rivero y para qué se utiliza
2. Antes de usar Metronidazol 500 Rivero
3. Cómo usar Metronidazol 500 Rivero
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Metronidazol 500 Rivero
6. Información adicional

1. Qué es METRONIDAZOL 500 RIVERO y para qué se utiliza

Metronidazol 500 Rivero es un medicamento antiinfeccioso, perteneciente al grupo de los imidazoles, con propiedades antibacterianas y antiparasitarias.

Los antibióticos se utilizan para tratar infecciones bacterianas y no sirven para tratar infecciones víricas como la gripe y el catarro.

Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, el intervalo de administración y la duración del tratamiento indicadas por su médico.

No guarde ni reutilice este medicamento.

Se utiliza para el tratamiento de infecciones en las que las bacterias anaerobias han sido identificadas o en las que se sospecha su poder patógeno, especialmente el *Bacteroides fragilis* y otras especies de *Bacteroides* y no *Bacteroides* para las que el metronidazol es bactericida, tales como *Fusobacterias*, *Eubacterias*, *Clostridium* y *Streptococos* anaerobios.

El metronidazol inyectable está indicado en el tratamiento de infecciones localizadas en el abdomen, sistema nervioso central, aparato respiratorio inferior, piel y tejidos blandos, huesos y articulaciones, sangre, así como en infecciones de las válvulas cardíacas (endocarditis), infecciones de heridas operatorias, infecciones ginecológicas y quemaduras.

Asimismo está indicado en la prevención de las infecciones post-operatorias debidas a bacterias anaerobias, especialmente las especies *Bacteroides* y *Streptococos* anaerobios.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
DIRECTORA GENERAL
DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

2. ANTES DE USAR Metronidazol 500 Rivero

No use Metronidazol 500 Rivero

si es alérgico (hipersensible) a metronidazol, a los imidazoles, o a cualquiera de los demás componentes de Metronidazol 500 Rivero.

Tenga especial cuidado con Metronidazol 500 Rivero

- si padece de trastornos del hígado (hepáticos) graves.
- si su tratamiento es prolongado. Su médico puede solicitarle que se realice de forma regular análisis de sangre, en especial para controlar su número de glóbulos blancos. Asimismo será vigilado estrechamente por el riesgo de afecciones nerviosas como parestesias (hormigueo en pies o manos), ataxia (incoordinación de movimientos), vértigos y convulsiones.
- si padece enfermedades agudas o crónicas graves del sistema nervioso central o periférico, debido al posible riesgo de empeoramiento.
- Si tiene trastornos graves del riñón. En este caso su médico puede reducirle la dosis cuando no esté sometido a diálisis o no se controlen sus niveles de este fármaco en sangre.
- Puede oscurecer el color de su orina.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

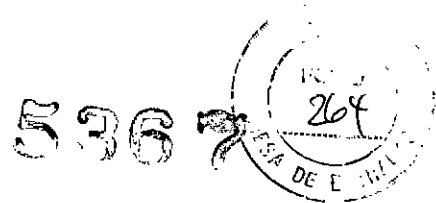
No existe ningún tipo de incompatibilidad terapéutica con ninguno de los antiinfecciosos utilizados generalmente. Puede administrarse simultáneamente, aunque separadamente (es decir, no en el mismo envase) con otros antiinfecciosos.

No se recomienda la administración conjunta de metronidazol y disulfiram (medicamentos utilizados para ayudar en el tratamiento del alcoholismo) ya que se han dado casos de aparición de trastornos mentales.

Las bebidas y los medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante el tratamiento con metronidazol hasta, al menos, dos días después de concluido el mismo, debido a la posibilidad de aparición del denominado efecto Antabus, reacción caracterizada por enrojecimiento de la piel, vómitos y taquicardia.

La administración conjunta de metronidazol y medicamentos anticoagulantes orales (medicamentos que ayudan a evitar la formación de coágulos en la sangre como por ejemplo la warfarina) puede aumentar el riesgo de aparición de hemorragias. Si se administra el metronidazol al mismo tiempo que estos medicamentos, debe estar vigilado estrechamente por su médico.

Existe riesgo de elevación de los niveles en sangre del litio (medicamento para la depresión) y de la ciclosporina (medicamento que disminuye las defensas del organismo) cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metronidazol. De ahí que si se administran conjuntamente, sea bajo estricto control médico.



P. L. RIVERO y CIA. S. A.

RECEBIÓ A CARGO SEGURA
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

La fenitoína y el fenobarbital (medicamentos antiepilépticos) incrementan la eliminación de metronidazol por lo que disminuyen los niveles de éste en sangre.

El metronidazol aumenta la toxicidad del Fluorouracilo y busulfan (medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer).

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Como el metronidazol atraviesa la barrera placentaria y no se dispone de datos suficientes para establecer su seguridad durante el embarazo, su médico valorará cuidadosamente la conveniencia de la utilización de Metronidazol 500 Rivero durante el embarazo.

El metronidazol se excreta por la leche materna por lo que deberá evitarse su administración durante el período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Se recomienda abstenerse de conducir vehículos o utilizar máquinas durante el tratamiento con Metronidazol 500 Rivero porque podría padecer alguno de los siguientes efectos adversos: confusión, vértigo, alucinaciones, convulsiones y/o trastornos oculares.

3. COMO USAR Metronidazol 500 Rivero

Siga exactamente las instrucciones de administración de Metronidazol 500 Rivero indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Metronidazol 500 Rivero debe administrarse cuando:

- Los pacientes presentan graves infecciones por anaerobios, para los que la medicación por vía oral no es posible o está contraindicada.
- Los pacientes precisan cirugía y:
 - se sospecha o se sabe que sufren sepsis anaeróbica, como septicemia, peritonitis, abscesos pélvicos o subfrénicos.
 - tienen una enfermedad ulcerativa del intestino.
 - en la operación, muestran signos de sepsis anaeróbica, establecida o inminente
 - son sometidos a intervenciones quirúrgicas en las cuales hay contaminación con gérmenes anaerobios de los tractos gastrointestinales o genital femenino y de la orofaringe.

Su médico indicará su dosis diaria y la duración de su tratamiento. No suspenda su tratamiento antes. La dosis es individual para usted y podrá ser modificada por su médico en función de su respuesta al tratamiento.

Si estima que la acción de Metronidazol 500 Rivero es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico o farmacéutico.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
FOLIO 265
FOLIO 265
FOLIO 265

P. L. RIVERO y CIA, S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

Tratamiento

5367



Las dosis recomendadas son:

-Adultos y niños mayores de 12 años:

100 mL (500 mg) perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa.

-Niños menores de 12 años:

1,5 mL (7,5 mg) por Kg de peso perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa (20 gotas=1 mL= 5mg).

-Para niños menores de 8 semanas de edad, se recomienda administrar una dosis diaria única de 15 mg/kg, o bien, dos dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas.

Profilaxis

-Adultos y niños mayores de 12 años:

100 mL (500 mg) perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa, antes, durante y después de la intervención.

-Niños menores de 12 años:

Igual que para adultos pero con una dosis de 1,5 mL (7,5 mg) por Kg de peso, perfundidos lentamente, aproximadamente en una hora, cada 8 horas, por vía intravenosa (20 gotas=1 mL= 5mg).

Si se administra más Metronidazol 500 Rivero del que debiera

Su médico o enfermera se asegurarán de que recibe la dosis intravenosa correcta.

Una sobredosis accidental podría producir vómitos, incoordinación de movimientos y ligera desorientación.

No se conoce antídoto específico para la sobredosis por metronidazol. En los casos en que se sospeche que se ha producido una ingestión masiva, el tratamiento será en función de los síntomas.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: 4692-6666/2247

Hospital A. Posadas: 4658-7777

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Metronidazol 500 Rivero puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

- **Trastornos gastrointestinales:** dolor en la parte superior del estómago, náuseas, vómitos, diarrea, inflamación de la mucosa oral, trastornos del sentido del gusto, pérdida de apetito y casos reversibles de inflamación del páncreas (pancreatitis).
- **Trastornos del sistema inmunológico:** inflamación de pies, manos, garganta, labios y vías respiratorias (angioedema).
Reacciones alérgicas graves como shock anafiláctico.

[Handwritten signature]

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PODERE LA SEÑORA VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

[Handwritten signature]
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

5367



- **Trastornos del sistema nervioso:** pérdida de sensibilidad en las extremidades, dolor de cabeza, vértigo. Trastornos neurológicos, por ejemplo: confusión, incoordinación de movimiento, trastornos del habla, alteración de la marcha, movimientos involuntarios del ojo y temblores, que pueden desaparecer con la interrupción del tratamiento.

Cierto tipo de inflamación de las meninges, las membranas que envuelven el encéfalo y la médula espinal (meningitis aséptica).

Trastornos psiquiátricos: confusión y alucinaciones. Comportamiento depresivo.

Trastornos oculares: visión doble (diplopía), miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión del color. Lesión o inflamación del nervio óptico que puede causar una reducción repentina de la visión en el ojo afectado (neuropatía óptica/neuritis).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis o neutropenia (disminución de un tipo de glóbulos blancos, los granulocitos o los neutrófilos respectivamente), y trombocitopenia (reducción del número de plaquetas).

Trastornos hepatobiliares: alteraciones reversibles anormales en las pruebas del hígado y hepatitis colestática (inflamación del hígado con supresión del flujo de bilis), a veces con coloración amarilla en ojos y piel.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, picor, sofocos, urticaria (irritación y picor en la piel) y granos llenos de pus (erupciones pustulares).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fiebre.

La frecuencia, tipo y gravedad de los efectos en niños es la misma que en los adultos.

Si considera que algunos de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN de Metronidazol 500 Rivero

Mantener fuera del alcance de los niños.

Condiciones de conservación y almacenamiento: Se debe conservar a 15-30°C y protegido de la luz.

No utilice Metronidazol 500 Rivero después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

CAROLINA RIVERO SEGURA
ENCARGADA DE LA VENTA
TELÉFONO 1966
CAROLINA TELÉFONO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

5367



6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Metronidazol 500 Rivero

- El principio activo es metronidazol. Cada envase de 100 mL contiene 500 mg de metronidazol, en solución inyectable para perfusión.
- Los demás componentes son: fosfato disódico anhidro, ácido cítrico, cloruro sódico y agua para inyectables.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 39113

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

P. L. Rivero y Cía. S.A.
Laboratorios
P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG
Consultas, sugerencias
0800-222-7291
depcient@rivero.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde
0800-333-1234

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
PATRONAL 419
DIRECTOR TÉCNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA