



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **2006**

BUENOS AIRES, 10 ABR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011154-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos para el producto METRIZOL / METRONIDAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS VAGINALES 500 mg, autorizado por el Certificado Nº 40.676.

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

Que a fojas 94 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

[Handwritten marks]



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **2006**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 59 a 79, desglosando de fojas 59 a 65, y los proyectos de rótulos de fojas 56 a 58, desglosando a fojas 56, para la Especialidad Medicinal denominada METRIZOL / METRONIDAZOL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS VAGINALES 500 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS LAFEDAR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.676 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

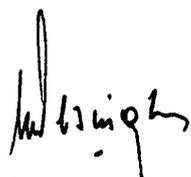
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-011154-11-5

DISPOSICIÓN Nº

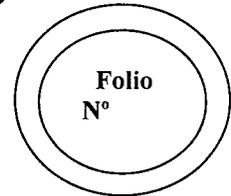
nc

2006


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2006



Proyecto de Rótulo

METRIZOL
METRONIDAZOL 500 mg
Comprimidos vaginales

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

CONTENIDO: 6 comprimidos vaginales

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido vaginal por 500 mg contiene:

Metronidazol	500 mg
Croscarmelosa sódica	11 mg
Color Amarillo ocazo laca	1,1 mg
Estearato de magnesio	5,5 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	1,1 g

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

LOTE:

VENCIMIENTO:

Conservar en el envase original, en lugar seco, a temperatura ambiente, menor a 30°C, proteger de luz y la humedad.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N°: 40.676

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

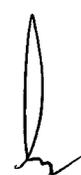
LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 –Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Nota: igual rótulo llevarán los envases conteniendo 10 y 20 comprimidos vaginales.

81


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Proyecto de Prospecto

METRIZOL
METRONIDAZOL 500 mg
Comprimidos vaginales

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido vaginal por 500 mg contiene:

Metronidazol	500 mg
Croscarmelosa sódica	11 mg
Color Amarillo ocaso laca	1,1 mg
Estearato de magnesio	5,5 mg
Celulosa microcristalina c.s.p.	1,1 g

ACCIÓN TERAPEUTICA:

Antibacteriano. Antiparasitario.
Código ATC: G01AF01

PROPIEDADES:

Acción Farmacológica:

El metronidazol es un derivado sintético del grupo de los nitroimidazoles activo frente a la mayoría de las bacterias anaeróbicas estrictas y frente a algunos protozoarios.

El mecanismo de acción del Metronidazol no está completamente dilucidado, pero se cree que luego de la entrada de la droga a la célula microbiana ocurre una reducción de su grupo nitro por proteínas transportadoras de electrones de bajo potencial redox dando como resultado un intermediario inestable que interactúa con el ADN de las bacterias y protozoarios sensibles impidiendo su replicación. Este mecanismo es único del metabolismo anaerobio. Las bacterias aerobias tienen escaso poder reductor, lo que explica la inactividad del fármaco frente a las mismas.

El metronidazol ha demostrado ser activo frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas:

- Especies susceptibles: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* (incluyendo *C. perfringens*, *C. difficile*), *Bacteroides* (incluyendo *B. fragilis*), *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Campilobacter fetus*, *Gardnerella vaginalis*.
- Especies con susceptibilidad inconstante (la susceptibilidad de los agentes patógenos debe determinarse mediante antibiogramas): *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.
- Especies normalmente resistentes: *Propionibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Microorganismos no sensibles: aerobios y anaerobios facultativos.

Actividad antiprotozoaria: *Tricomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*.

Farmacocinética:

Cuando se administra en forma oral el metronidazol se absorbe rápidamente, al menos el 80% en una hora. La biodisponibilidad oral es casi del 100% y no es alterada por la ingestión simultánea de comida. Luego de la ingestión de una dosis de 500 mg de metronidazol se obtiene una concentración plasmática máxima que va desde 11,5 a 13 µg/ml. El pico de concentración plasmática se observa entre la 1er y 3er hora posterior a la administración.

Cuando el metronidazol se administra por vía vaginal, el pasaje a circulación sistémica es bajo, y la biodisponibilidad es aproximadamente del 20 % de la dosis.

El metronidazol no se liga significativamente a proteínas séricas (menos del 20%) y se distribuye bien por todos los compartimentos corporales, alcanzando la concentración mas baja en el tejido graso. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta a través de la leche materna. El metronidazol es metabolizado casi completamente en hígado, por oxidación de su cadena lateral y conjugación con glucurónido. Los 2 metabolitos principales son el 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol (metabolito "alcohol") y el ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-acético (metabolito "ácido"). El primero mantiene el 30 al 65% de la actividad de la droga inalterada y el segundo de alrededor del 5%. La excreción es fundamentalmente por vía urinaria, como metabolitos resultantes de su oxidación y conjugación, y también en su forma inalterada. La vida media plasmática es de aproximadamente 8 horas.

INDICACIONES:

El metronidazol vía vaginal está indicado para el tratamiento local de la vaginitis por tricomonas y de la vaginosis bacteriana (anteriormente denominada vaginitis no específica, *Haemophilus vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Corynebacterium vaginalis* o vaginosis anaerobia).

POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN:

Metrizol comprimidos vaginales está reservado para uso en adolescentes y adultos.

Como en todas las enfermedades de transmisión sexual, en la tricomoniasis y en la vaginosis bacteriana, es imperativo el tratamiento simultáneo de la pareja, presente o no signos clínicos.

Vía de administración: Vaginal.

Posología: La dosificación será determinada por el médico de acuerdo a la naturaleza y severidad del proceso, por lo que el esquema posológico es sólo de orientación.

Tricomoniasis:

1 comprimido vaginal por día, introducido profundamente en la vagina, durante 7 a 10 días consecutivos, en asociación con un tratamiento por vía oral.

y)

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

Vaginosis Bacteriana:

1 comprimido vaginal por día, introducido profundamente en la vagina, durante 7 días en asociación con un tratamiento por vía oral, si es necesario.

Posologías Especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

Metrizol puede ser utilizado en condiciones normales de dosis en insuficiencia renal. Sin embargo, puede ser que la vida media plasmática del metronidazol disminuya en pacientes que se someten a hemodiálisis. Puede ser necesaria una dosis adicional después de la hemodiálisis. Hay acumulación de metabolitos de metronidazol en pacientes con clearance de creatinina inferiores a 10 ml/min que no se someten a hemodiálisis. Estos metabolitos son rápidamente eliminados por hemodiálisis, la diálisis peritoneal no es eficaz.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En caso de enfermedad hepática grave, se debe reducir la dosis y monitorear la concentración plasmática de metronidazol.

CONTRAINDICACIONES:

METRIZOL está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad conocida al metronidazol u otros derivados nitroimidazólicos o a cualquier componente de la fórmula.
- 1er trimestre de embarazo.

No se recomienda el uso de METRIZOL en pacientes con enfermedad de Crohn.

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos secundarios causados por el metronidazol son, por lo general, dependientes de la dosis.

Efectos gastrointestinales:

- Muy frecuentes: náuseas
- Frecuentes: dolor epigástrico, diarrea.
- Ocasionales: vómitos, inflamación de la mucosa bucal, alteración del gusto (sabor metálico), anorexia.
- Raros: pancreatitis, reversible con la interrupción del tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad:

- Ocasionales: erupciones cutáneas, prurito, enrojecimiento, urticaria, fiebre, angioedema.
- Muy raros: shock anafiláctico y erupción pustular.

Sistema nervioso central y periférico:

- Muy frecuente: dolor de cabeza.
- Ocasionales: neuropatías periféricas (trastornos de la sensibilidad), vértigo, depresión, insomnio, debilidad y ataxia.
- Raros: convulsiones.

Trastornos en la visión:

83

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

- Raros: trastornos visuales transitorios como diplopía y miopía

Trastornos psiquiátricos:

- Poco frecuentes: confusión, alucinaciones.

Efectos hematológicos:

- Muy raros: neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y depresión de la médula ósea.

Efectos hepatobiliares:

- Muy raros: pruebas de función hepática anormales y hepatitis colestásica reversible.

Efectos renales y urinarios:

- Raros: cistitis, incontinencia urinaria e infección genital (candidiasis).

Efectos en el sitio de aplicación:

- Ocasionales: luego de la aplicación de los comprimidos vaginales, han ocurrido casos de irritación local, picazón y sensación de ardor.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Alcohol: La ingestión de alcohol durante el tratamiento con Metronidazol puede generar una reacción tipo Disulfiram o Antabuse, con enrojecimiento y calor en la cara, vómitos, taquicardia, y a veces, descenso en la presión arterial, por lo que se debe informar al paciente para que evite el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento y 3 días después de culminado el mismo (Ver Interacciones medicamentosas).

Extensión del tratamiento y/o aumento de dosis: Si por razones imperativas se debiera extender el tratamiento con metronidazol por un período más prolongado que el usualmente recomendado o se administran dosis mayores a las recomendadas, es conveniente realizar análisis hematológicos, especialmente recuentos y fórmula leucocitaria. Estos pacientes deben ser controlados respecto de ciertas reacciones adversas tales como neuropatía central o periférica (por ej. parestesia, ataxia, ataques de vértigo y crisis convulsivas).

Sistema Nervioso: Utilizar con precaución en pacientes con enfermedades graves, crónicas o en evolución del sistema nervioso central o periférico debido al riesgo de agravamiento de la condición neurológica. Interrumpir el tratamiento en caso de ataxia, ataques de vértigo, confusión mental, parestesias, convulsiones, etc.

Sistema Hematológico: El metronidazol pertenece a la familia química de los nitroimidazoles, por lo que se debería emplear con precaución en aquellos pacientes que sufran o tengan antecedentes de discrasias sanguíneas, ya que puede observarse una moderada leucopenia durante su uso.

Sistema Hepático: Administrar este medicamento con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.

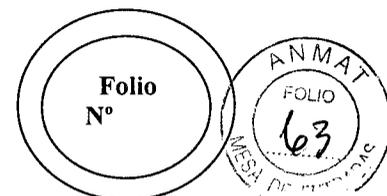
Terapia con Litio: Una retención de litio acompañada de señales de advertencia de una posible insuficiencia renal se observó en los pacientes que recibieron tratamiento con metronidazol al mismo tiempo que el tratamiento con sales de litio, por lo que se debe reducir o interrumpir el tratamiento con litio antes de iniciar el tratamiento con



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



metronidazol. Se deben controlar los valores de concentración plasmática de litio, creatinina y electrolitos plasmáticos luego de la terapia con litio.

Candidiasis: Los pacientes con candidiasis previa reconocida o no reconocida pueden llegar a requerir tratamiento para la candidiasis debido al incremento de los síntomas durante el tratamiento con metronidazol.

Si durante la administración de Metrizol comprimidos vaginales ocurriese una intolerancia local se debe interrumpir momentánea o totalmente el tratamiento, de acuerdo con el criterio clínico.

Debe advertirse a los pacientes que la medicación puede oscurecer el color de la orina (debido a un metabolito del metronidazol).

Cinética de determinados grupos de pacientes:

Insuficiencia renal: la vida media plasmática no se modifica. En pacientes de hemodiálisis, se acorta hasta 2 ½ horas. La eliminación renal disminuye con el aumento de la edad.

Insuficiencia Hepática: la vida media plasmática podría estar prolongada.

Interferencia en los métodos de diagnóstico: Metronidazol interfiere en las determinaciones séricas de GOT, GPT, LDH, triglicéridos y glucosa hexoquinasa. Estas determinaciones se basan en una disminución en la absorción de la radiación ultravioleta debido a la oxidación de NADH a NAD. La interferencia es debida a una similitud en los picos de absorbancia del NADH (340 nm) y Metronidazol (322 nm) a pH 7.0.

Teratogénesis y embriotoxicidad: Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos ni embriotóxicos.

Embarazo: Los datos clínicos y estudios en animales no han demostrado ninguna evidencia de malformación ni fetotoxicidad. No obstante, dado que su seguridad en el embarazo humano no ha sido suficientemente documentada, su uso durante el primer trimestre está contraindicado. Durante el segundo y el tercer trimestre, Metrizol sólo debe administrarse cuando sea estrictamente necesario.

Lactancia: El metronidazol pasa a la leche materna en las mismas concentraciones que se encuentra en plasma. Se deberá considerar el riesgo-beneficio para decidir si se interrumpe el tratamiento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del mismo para la madre.

Carcinogénesis, mutagenicidad y genotoxicidad: El metronidazol ha mostrado actividad mutagénica en bacterias en diversos sistemas de ensayos in vitro. Además, se ha observado un incremento, en respuesta a la dosis, de la frecuencia de micronúcleos en ratones luego de aplicar inyecciones intraperitoneales, así como también un aumento de las aberraciones cromosómicas en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con 200-1200 mg/día de metronidazol por vía oral durante 1 a 24 meses. Las pruebas realizadas sobre linfocitos de pacientes tratados con metronidazol durante 8 meses no han proporcionado evidencia de daño sobre el ADN.

La carcinogenicidad del metronidazol administrado por vía oral se ha evaluado en ratas, ratones y hámsters. Se ha notado particularmente la alta incidencia de tumores

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

de pulmón después de la administración oral en ratones, y posiblemente otros tumores, incluyendo tumores hepáticos, en rata. Por otra parte, 2 estudios en hámsters arrojaron resultados negativos. No parece existir un mecanismo de acción genotóxico, dado que no se observó ningún aumento en la frecuencia de mutaciones en diversos órganos, entre ellos los pulmones, después de administrar altas dosis de metronidazol en ratones transgénicos.

Estudios epidemiológicos a gran escala en seres humanos no han proporcionado ninguna prueba que sugiera un alto riesgo carcinogénico.

Interacciones medicamentosas: Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción con:

- Alcohol: si se ingiere alcohol durante el tratamiento puede producirse el llamado "efecto antabuse" por lo que se debe evitar ingerir bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol (Ver Advertencias y Precauciones).
- Disulfiram (Antabuse): la administración de disulfiram y metronidazol puede conducir a reacciones psicóticas (ataques de delirio, confusión). Por lo que no debe ser suministrado en pacientes que tomaron Disulfiram dentro de las 2 últimas semanas.
- Anticoagulantes orales: el metronidazol puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales como la Warfarina y otras cumarinas, por reducción de su metabolismo hepático. Si es necesario, se deberá monitorear con mayor frecuencia el tiempo de protombina y adaptar la dosis de anticoagulante durante el tratamiento con metronidazol y 8 días después de su culminación.
- Fenitoína y Fenobarbital: la administración simultánea de metronidazol con fenitoína y fenobarbital u otros inductores enzimáticos, reducen la vida media plasmática del metronidazol, porque aumentan su metabolismo.
- Cimetidina: los inhibidores enzimáticos, como la cimetidina, aumentan la vida media plasmática del metronidazol, con riesgo de que ocurra su acumulación.
- Sales de Litio: las concentraciones plasmáticas de litio pueden incrementarse por el metronidazol (Ver Advertencias y Precauciones).
- Ciclosporina: la administración simultánea de metronidazol y ciclosporina conlleva al riesgo de elevación de los niveles séricos de esta última. Si la asociación de estos 2 fármacos es fundamental, es necesario monitorear los niveles de ciclosporina y creatinina sérica.
- 5-Fluorouracilo: el metronidazol reduce su eliminación, por lo tanto aumenta su toxicidad.
- Busulfano: el metronidazol aumenta la toxicidad del Busulfano cuando se administran concomitantemente, por lo que no se recomienda su asociación.

Uso Pediátrico: Metrizol comprimidos vaginales está reservado para uso en adolescentes y adultos. En niños se recomienda utilizar Metrizol suspensión suministrando la posología recomendada para este grupo etario.

Ancianos: Se debe considerar realizar un ajuste de dosis teniendo en cuenta la función hepática de este grupo etario.

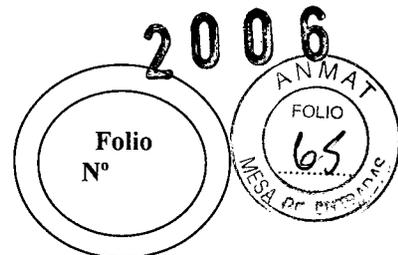
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: Se debe advertir a los pacientes del riesgo potencial de ataques de vértigo, confusión mental, alucinaciones o convulsiones y recomendar a no conducir vehículos o manejar maquinaria en caso de aparición de estos síntomas.



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



SOBREDOSIS:

Después de dosis únicas de hasta 15 gramos de metronidazol (sobredosis accidental o suicida), los síntomas se limitaron a náuseas, vómitos, hiperreflexia, ataxia, taquicardia, disnea y desorientación. Ningún caso de muerte ha sido informado.

Tratamiento: No existe un antídoto específico contra el metronidazol. En una sobredosis aguda, el tratamiento es sintomático (lavado gástrico, carbón activado, hemodiálisis).

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez:
Hospital A. Posadas:**

**(011) 4962-6666/2247
(011) 4654-6648 / 4658-7777**

FORMA DE CONSERVACIÓN:

Conservar en el envase original, en lugar seco, a temperatura ambiente, menor a 30°C, proteger de luz y la humedad.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo: 6, 8, 10, 12, 16, 20, 50, 100, 500, y 1000 comprimidos vaginales, siendo los cuatro últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N°: 40.676

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

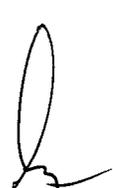
Valentín Torr  4880 –Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Fecha de última revisión: Marzo de 2012

dy,


Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.