República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-10344-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2018-38219135-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-38219135-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METRIZOL / METRONIDAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS VAGINALES / METRONIDAZOL 500 mg, y SUSPENSION ORAL / METRONIDAZOL 2,5 mg / 100 ml; aprobada por Certificado Nº 40676.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METRIZOL / METRONIDAZOL, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS

VAGINALES / METRONIDAZOL 500 mg, y SUSPENSION ORAL / METRONIDAZOL 2,5 mg / 100 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-103627401-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-103627610-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-103627127-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40676, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-38219135-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.18 16:47:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.18 16:47:38 -03:00

Laboratorios
LAFEDAR

PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

METRIZOL

METRONIDAZOL

Comprimidos Vaginales
500 mg

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS SINTOMAS, YA QUE PUEDE PERJUDICARLES.

SI CONSIDERA QUE ALGUNO DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE SUFRE ES GRAVE O SI APARECE CUALQUIER EFECTO NO DESEADO NO MENCIONADO EN ESTE PROSPECTO, INFORME A SU MEDICO.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

IF-2019-70363827-APN-DNPM#ANMAT

Laboratorios
LAFEDAR

¿QUE CONTIENE METRIZOL?

Cada comprimido vaginal por 500 mg contiene:

Ingrediente activo: Metronidazol 500 mg.
Ingredientes inactivos: Croscarmelosa sódica, color amarillo ocaso laca, estearato de magnesio, celulosa microcristalina.

¿QUE ES Y PARA QUE SE USA METRIZOL?

METRIZOL pertenece al grupo de medicamentos denominados antibióticos y/o antiparasitarios. Estos actúan deteniendo el crecimiento de las bacterias y/o parásitos que son responsables de la infección.

METRIZOL comprimidos vaginales se utiliza para el tratamiento local de las infecciones como vaginitis por tricomonas y de la vaginosis bacteriana.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR METRIZOL?

NO USE este medicamento:

- Si usted es alérgico al Metronidazol, o a otros medicamentos de su mismo grupo o a otros componentes del inyectable.
- Si usted está embarazada, cree que pueda estarlo o tiene intenciones de quedarse embarazada, consulte con su médico antes de utilizar METRIZOL.
- Si usted padece de enfermedad de Crohn.

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Tenga especial precaución y consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

- La ingestión de alcohol durante el tratamiento con Metronidazol, puede generar reacciones acompañadas por enrojecimiento y calor en la cara, vómitos, taquicardia y a veces, descenso de la presión arterial. Evite el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol durante el tratamiento y 3 días después de culminado el mismo.
- Al usar este medicamente pueden ocurrir casos de cambios en la coloración de la lengua acompañados o no por alteraciones gustativas, etc.
- 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.
- Si usted padece de enfermedades graves o crónicas del sistema nervioso central o periférico.
- Interrumpa el tratamiento con METRIZOL en caso de tener dificultades para hablar, moverse o tragar, si padece de ataques de vértigo, confusión mental, convulsiones, etc.
- Si usted sufre o tiene antecedentes de alteraciones sanguíneas, ya que puede observarse una moderada leucopenia (disminución de un tipo de glóbulo blanco) durante su uso.
- Si padece de alteraciones hepáticas, administrar con precaución.
- Si usted padece de Candidiasis, infección causada por el crecimiento excesivo de un tipo de hongo.
- Si usted está embarazada o cree q pueda estarlo. No usar METRIZOL durante el primer trimestre de embarazo. Durante el segundo y tercer trimestre solo si es estrictamente necesario. Consulte con su médico.
- El Metronidazol pasa a la leche materna, por lo tanto consultar a su médico antes de tomar este medicamento

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, METRIZOL puede causarle efectos no deseados.

ATENCIÓN: INTERRUMPA EL USO Y CONSULTE DE INMEDIATO A SU MEDICO SI presenta:

- Nauseas, diarrea, dolor abdominal, vómitos, inflamación de la mucosa bucal, alteración del gusto, pérdida del apetito, anorexia. En casos muy raros decoloración de la lengua, inflamación del páncreas.
- Erupciones cutáneas, picazón, enrojecimiento, fiebre, rápida hinchazón de la piel, inflamación de pies, manos, cara, labios, lengua y/o garganta. En casos muy raros reacciones alérgicas graves.
- Dolor de cabeza, perdida de la sensibilidad en las extremidades, vértigo, depresión, insomnio, debilidad, dificultad para hablar, moverse y tragar, convulsiones.
- Trastornos visuales transitorios como diplopía y miopía.
- Confusión, alucinaciones.
- Disminución de un tipo de glóbulo blanco y plaquetas, depresión de la medula ósea (riesgo de anemia, fatiga, infección y hemorragia).
- Función hepática anormal y hepatitis.
- Inflamación aguda o crónica de la vejiga urinaria, con o sin infección, incontinencia urinaria e infección genital.
- Irritación local, picazón y sensación de dolor, luego de la aplicación de los comprimidos vaginales.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

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.

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.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

En caso de sobredosis o de ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica

- **Unidad de toxicología Hospital de niños "Ricardo Gutiérrez":** (011) 4962-6666/2247.
- **Centro nacional de intoxicaciones policlínico Dr. Alejandro Posadas:** (011) 4654-6648L
- **Centro de asistencia toxicológica de la facultad de medicina (UBA):** (011) 4961-8447.

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica):

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

FORMA DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente en lugar fresco y seco (preferentemente entre 15 y 30°C).

PRESENTACIONES

Envases con 8, 10, 50 y 100 comprimidos vaginales, siendo la última presentación de Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado Nº: 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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

Sin T.A.C.C.

Este Medicamento es Libre de Gluten

Fecha de última revisión: ...../...../.....

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103627127-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2018-38219135 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:45:40 -03:00

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:45:40 -03:00

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Proyecto de Rótulo: Envase Secundario

METRIZOL

METRONIDAZOL

Comprimidos vaginales
500 mg

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Presentación: 8 comprimidos vaginales.

Formula:

Cada comprimido vaginal por contiene: Metronidazol 500 mg.
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Color amarillo ocaso laca, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº 40.676

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Lote Nº: .....

Fecha de vencimiento: .....

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR SECO, A TEMPERATURA AMBIENTE, MENOR A 30ºC, PROTEGER DE LUZ Y LA HUMEDAD.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Sin T.A.C.C.

Este Medicamento es Libre de Gluten

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para presentaciones por 10, 50, 100 (EH) comprimidos vaginales.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103627401-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2018-38219135 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:46:09 -03:00

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:46:10 -03:00

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

Proyecto de Prospecto

METRIZOL

METRONIDAZOL

Comprimidos vaginales
500 mg

Venta Bajo Receta Archivada
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	1,1 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antibacteriano. Antiparasitario.
Código ATC: G01AF01

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-10362801-APN-DNPM#ANMAT

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

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).

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 suceptibles: *Peptococcus, Peptostreptcoccus, Clostridium (*incluyendo *C. prefringens, C. difficile), Bacteroides (*incluyendo *B. fragilis), Prevotella, Fusobacterium, Veillonella, Campilobacter fetus, Gardnerella vaginalis.*

- Especies con suceptibilidad inconstante (la suceptibilidad de los agentes patógenos debe determinarse mediante antibiogramas): *Bifidobacterium, Eubacterium.*

- Especies normalmente resistentes: *Propionibacterium, Actinomyces, Mobiluncus.*

- Microorganismos no sensibles: aerobios y anaerobios facultativos.

- Actividad antiprotozoaria: *Tricomonas vaginalis, Giardia intestinalis, Entamoeba*

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-10362801-APN-DNPM#ANMAT

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

histolytica, Balatidium coli.

Farmacocinética

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 más 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-acetico (metabolito "acido"). 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.

POSOLOGIA Y FORMA DE 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.

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.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-10362861-APN-DNPM#ANMAT

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

IF-2019-10353861-APN-DNPM#ANMAT

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

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 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).

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

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

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

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 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.

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

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.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

- Anticoagulantes orales: el Metronidazol puede potenciar el efecto de los anti-coagulantes 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.

- Tacrolimus: luego de recibir Metronidazol en pacientes tratados con tacrolimus por trasplante renal, se ha descripto elevación del tacrolimus plasmático.

REACCIONES ADVERSAS

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

Efectos gastrointestinales:
- *Muy frecuentes*: náuseas.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

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

Trastornos en la visión:
- *Raros*: trastornos visuales transitorios como diplopía y miopía

Trastornos psiquiátricos:
- *Poco frecuentes*: confusión, alucinaciones.

Efectos hematológicos:
- *Muy raros*: neutropenia, agranulocitosis, trambocitopenia 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.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

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: **(011) 4962-6666/2247**
Hospital A. Posadas: **(011) 4654-6648 / 4658-7777**

FORMA DE CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIONES

Envases con 8, 10, 50 y 100 comprimidos vaginales, siendo la última presentación de Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
Certificado Nº: 40.676

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR
LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS

vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

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

Sin T.A.C.C.

Este Medicamento es Libre de Gluten

Fecha de última revisión: ...../...../.....

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103627610-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2018-38219135 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:46:33 -03:00

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 09:46:34 -03:00