



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº **8 5 6 3**

BUENOS AIRES, **1 6 OCT 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009530-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto FASIGYN / TINIDAZOL, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS ORALES, TINIDAZOL 500; TINIDAZOL 1000 mg, autorizado por el Certificado N° 34.308.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 84 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

fp. / CG



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

DISPOSICIÓN N° 8 5 6 31

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 48 a 74, desglosando de fojas 48 a 56, para la Especialidad Medicinal denominada FASIGYN / TINIDAZOL, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS ORALES, TINIDAZOL 500; TINIDAZOL 1000 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.308 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, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009530-15-1

DISPOSICIÓN N°

mb

8 5 6 3

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

fp. / CG



PROYECTO DE PROSPECTO

FASIGYN
TINIDAZOL

TABLETAS ORALES 500 mg y 1000 mg

16 OCT 2015

INDUSTRIA MEXICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

FASIGYN Tabletas 500 mg

Cada tableta contiene:

Tinidazol	500,0 mg
Celulosa microcristalina	80,0 mg
Acido algínico	50,0 mg
Almidón de maíz	22,0 mg
Estearato de magnesio	5,4 mg
Lauril sulfato de sodio	0,6 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	11,54 mg
Propilenglicol	1,15 mg
Dióxido de titanio	2,31 mg

FASIGYN Tabletas 1000 mg

Cada tableta contiene:

Tinidazol	1000,0 mg
Celulosa microcristalina	90,0 mg
Acido algínico	10,0 mg
Almidón de maíz	80,0 mg
Estearato de magnesio	9,0 mg
Lauril sulfato de sodio	1,0 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	17,0 mg
Propilenglicol	1,7 mg
Dióxido de titanio	8,5 mg



ACCIÓN TERAPÉUTICA

FASIGYN es un 5-nitroimidazol derivado de los compuestos imidazólicos sustituidos y posee actividad antimicrobial contra bacterias anaerobias y protozoos.

INDICACIONES

Profilaxis

1. Prevención de infecciones post-operatorias causadas por bacterias anaerobias, especialmente aquellas que se asocian con cirugía colónica, gastrointestinal y ginecológica.

Tratamiento de las siguientes infecciones:

2. Infecciones anaerobias tales como:
 - Infecciones intraperitoneales: peritonitis, abscesos.
 - Infecciones ginecológicas: endometritis, endometriosis, abscesos tubo-ováricos.
 - Septicemia bacteriana.
 - Infecciones de la herida post-operatoria.
 - Infecciones de piel y tejidos blandos.
 - Infecciones del tracto respiratorio: neumonía, empiema y absceso de pulmón.
3. Vaginitis no específica.
4. Gingivitis ulcerativa aguda.
5. Trichomoniasis urogenital tanto en hombres como en mujeres.
6. Giardiasis.
7. Amebiasis intestinal
8. Compromiso amebiano del hígado.

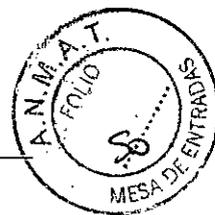
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

FASIGYN es un 5-nitroimidazol derivado de los compuestos imidazólicos sustituidos y posee actividad antimicrobial contra bacterias anaeróbicas y protozoos. Se cree que el modo de acción de FASIGYN contra bacterias anaerobias y protozoos está relacionado con la penetración de la droga dentro de los microorganismos y el subsiguiente daño a las cadenas ADN o la inhibición de su síntesis.

Tinidazol es activo contra protozoos y bacterias anaerobias obligadas. La actividad contra protozoos comprende *Trichomona vaginalis*, *Entamoeba histolítica* y *Giardia lamblia*.

Tinidazol es activo contra *Gardnerella vaginalis* y la mayoría de las bacterias anaerobias, incluyendo *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptoestreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, y *Fusobacterium spp.*



Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: Tinidazol es rápido y completamente absorbido siguiendo su administración oral. Cuando se compara con la vía oral, la absorción sistémica de la forma farmacéutica vaginal es del 10%.

En estudios con voluntarios sanos que recibieron 2 g de tinidazol por vía oral, los niveles plasmáticos pico de 40-51 mcg/ml se obtuvieron dentro de las dos horas y decayeron hasta 11-19 mcg/ml a las 24 horas.

En voluntarios sanos que recibieron 800 mg y 1,6 g de tinidazol intravenoso durante 10 a 15 minutos, se alcanzaron concentraciones pico plasmáticas que variaron entre 14 a 21 mcg/ml para la dosis de 800 mg y promediaron 32 mcg/ml para la dosis de 1,6 g. A las 24 horas de la infusión, los niveles plasmáticos de tinidazol decrecieron a 4-5 mcg/ml y 8,6 mcg/ml respectivamente, justificando la dosificación única diaria.

Los niveles plasmáticos declinan lentamente y tinidazol puede ser detectado en plasma en concentraciones de 0,5 mcg/ml 72 horas luego de la infusión y hasta 1 mcg/ml a las 72 horas luego de la administración oral. La vida media de eliminación plasmática para tinidazol es de 12 a 14 horas.

Distribución: Tinidazol es ampliamente distribuido en todos los tejidos corporales y también atraviesa la barrera hematoencefálica, lográndose concentraciones clínicamente efectivas en todos los tejidos. El volumen de distribución aparente es de aproximadamente 50 litros. Aparentemente 12% de tinidazol plasmático está ligado a proteínas plasmáticas.

Eliminación: Tinidazol es excretado por el hígado y los riñones. Estudios en pacientes sanos han demostrado que, luego de 5 días, 60-65% de una dosis es excretada por los riñones, con un 20-25% de dicha dosis excretada como Tinidazol sin cambios. Hasta un 5% de la dosis administrada es excretada por las heces.

Estudios en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <22 ml/min) indican que no hay cambios estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos en estos pacientes. (Ver **DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Profilaxis

1. Prevenciones de las infecciones post-operatorias

Uso en Adultos:

Dosis oral única de 2 g aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

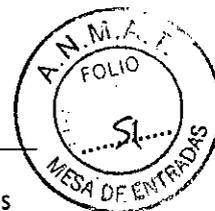
Uso en Niños menores de 12 años:

No hay información disponible que permitan recomendar dosificación para profilaxis de infecciones anaerobias en niños menores de 12 años.

Tratamiento

2. Infecciones Anaeróbicas

Uso en Adultos:



Oral: Una dosis inicial de 2 g en el primer día, seguido de 1 g diario administrado en una dosis única o de 500 mg dos veces por día.

El tratamiento durante 5-6 días será generalmente el adecuado, pero la apreciación clínica determinará la duración de la terapéutica, particularmente cuando la erradicación de la infección de ciertos sitios puede ser dificultosa.

Está recomendada la observación frecuente clínica y de laboratorio si es necesario continuar la terapéutica durante más de 7 días.

Uso en Niños menores de 12 años:

No existen datos disponibles que permitan la recomendación de la dosificación para niños menores de 12 años en el tratamiento de las infecciones anaerobias.

3. Vaginitis no específica

Uso en Adultos:

Las vaginitis no específicas han sido tratadas con éxito con una dosis oral única de 2 g. Niveles más elevados de curación han sido obtenidos con dosis diarias únicas de 2 g por 2 días consecutivos (dosis total: 4 g).

4. Gingivitis ulcerativa aguda

Uso en Adultos:

Una dosis oral única de 2 g.

5. Trichomoniasis urogenital

Cuando la infección con *Trichomonas vaginalis* está confirmada, está recomendado el tratamiento simultáneo del consorte.

Uso en Adultos:

Regimen preferido:

Una dosis oral única de 2 g.

Regimen alternativo:

El régimen oral puede ser complementado en pacientes de sexo femenino con el uso de óvulos de Tinidazol.

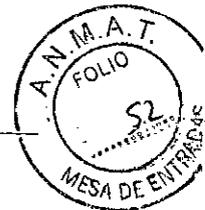
La Tricomoniasis vaginal ha sido tratada con éxito con la inserción dos veces por día de un óvulo vaginal de Tinidazol durante 7 días. Sin embargo, resultados superiores se han obtenido cuando se combinan la terapéutica oral e intravaginal y este régimen es preferible a la terapéutica intravaginal sola.

Uso en Niños:

Una dosis única de 50 a 75 mg/kg de peso corporal. Puede ser necesario repetir esta dosis una vez más en algunos casos.

6. Giardiasis

Uso en Adultos:



Una dosis única oral de 2 gramos.

Uso en Niños:

Una dosis única de 50 a 75 mg/kg de peso corporal. Puede ser necesario repetir una vez más esta dosis en algunos casos.

7. Amebiasis intestinal

Uso en Adultos:

Una dosis oral única diaria de 2 g en forma oral durante 2 ó 3 días ó alternativamente, 600 mg administrados en forma oral 2 veces al día durante 5 días. Ocasionalmente, cuando la dosis única diaria durante 3 días sea inefectiva, el tratamiento puede continuarse hasta 6 días. Cuando un tratamiento de 5 días con 2 dosis diarias resulte inefectivo, el mismo puede continuarse hasta 10 días.

Uso en Niños:

Una dosis única de 50 a 60 mg/kg de peso corporal por día durante 3 días consecutivos.

8. Compromiso amebiano del hígado

Para el compromiso amebiano del hígado puede requerirse la aspiración de pus además de la terapia con FASIGYN.

Uso en Adultos:

Oral: La dosis total varía de 4,5 a 12 g dependiendo de la virulencia de la *Entamoeba histolítica*.

Iniciar el tratamiento con 1,5 a 2 g en forma oral en una dosis única diaria durante 3 días. Ocasionalmente, cuando el curso de 3 días sea inefectivo, el tratamiento puede ser continuado hasta 6 días.

Como régimen alternativo, pueden administrarse 600 mg en forma oral dos veces al día durante 5 días. Ocasionalmente, cuando el curso de 5 días resulte inefectivo, el tratamiento puede continuarse hasta 10 días.

Uso en Niños:

Una dosis única oral de 50 a 60 mg/kg de peso corporal por día durante 5 días sucesivos.

Uso en Deterioro Renal

Generalmente no son necesarios los ajustes de dosis en pacientes con deterioro de la función renal. De todos modos, debido a que el tinidazol es fácilmente extraído mediante hemodiálisis, los pacientes pueden requerir dosis adicionales de tinidazol para compensar su déficit.

FASIGYN puede administrarse durante o luego de las comidas.



CONTRAINDICACIONES

El uso de FASIGYN está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo, en las madres que amamantan (ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**), en pacientes con desórdenes neurológicos orgánicos y en pacientes con hipersensibilidad conocida a tinidazol, otros derivados 5-nitroimidazoles o cualquiera de los componentes de la fórmula.

Como otras drogas de similar estructura, FASIGYN también está contraindicado en pacientes que tienen antecedentes o padecen de discrasias sanguíneas, aunque no han sido observadas anormalidades hematológicas persistentes en estudios clínicos o en animales.

Se ha observado carcinogénesis en ratas y ratones, luego de un tratamiento crónico con metronidazol; otro agente nitroimidazol. Aunque no hay datos disponibles de carcinogénesis para el tinidazol; ambas drogas poseen una estructura similar, y por lo tanto existe un potencial de efectos biológicos similares.

Los resultados mutagénicos con tinidazol fueron variados (ya sea positivos o negativos) (ver sección **Datos de seguridad preclínica**). Se debe considerar con mucho cuidado el uso de tinidazol para tratamiento prolongado.

ADVERTENCIAS

Al igual que con los compuestos similares, las bebidas alcohólicas deben ser evitadas durante y hasta 72 horas después de completar la terapia con FASIGYN, debido a la posibilidad de una reacción tipo disulfiram (enrojecimiento, calambres abdominales, vómitos, taquicardia).

Drogas de estructura química similar, incluyendo FASIGYN, han sido asociadas con varios disturbios neurológicos, como mareos, vértigo, ataxia, neuropatía periférica y raramente, convulsiones. Si se presentara cualquier signo neurológico anormal durante la terapia con FASIGYN, debería discontinuarse la droga.

Se ha observado carcinogenicidad en ratones y ratas tratadas crónicamente con metronidazol, otro agente nitroimidazol. Aunque los datos de carcinogenicidad no están disponibles para el tinidazol, los dos fármacos están estructuralmente relacionados y por lo tanto existe la posibilidad de efectos biológicos similares. Los resultados de mutagenicidad con tinidazol se mezclaron (positivo y negativo) (Ver Datos de seguridad preclínica). El uso de tinidazol para tratamientos que duren más de lo habitual, debe ser cuidadosamente considerado.

PRECAUCIONES

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias

El efecto de FASIGYN en la capacidad de conducir u operar maquinarias no ha sido estudiado. No hay evidencia que sugiera que FASIGYN pueda afectar esas capacidades.



Interacción con otras drogas y otras formas de tratamiento

Alcohol: el uso concomitante de tinidazol con alcohol puede producir una reacción tipo disulfiram; su uso debería ser evitado (ver **ADVERTENCIAS**).

Anticoagulantes: las drogas de estructura química similar han demostrado potenciar los efectos de los anticoagulantes orales. El tiempo de protrombina debe ser estrictamente monitoreado y se deben realizar ajustes de dosis del anticoagulante según sea necesario.

Datos de seguridad preclínica

Estudios de fertilidad en ratas que recibieron 100 mg o 300 mg de tinidazol/kg no reportaron efectos en la fertilidad, en los pesos de los adultos y las crías, en la gestación, la viabilidad o la lactancia. Se reportó un ligero aumento, no significativo, en la tasa de reabsorción a la dosis de 300mg/kg. En un estudio de 60 días de duración, el NOAEL relacionado con efectos adversos testiculares y espermatogénesis, fue de 100 mg/kg.

En estudios de fase aguda en animales con ratones y ratas, el LD₅₀ de los ratones fue >3600 mg/kg y >2300 mg/kg para la administración oral e intraperitoneal, respectivamente. En el caso de las ratas, el LD₅₀ fue >2000 mg/kg tanto para la administración oral como para la intraperitoneal.

Tinidazol fue mutagénico en la cepa de ensayo TA 100, de *S. typhimurium* con y sin el sistema de activación metabólica y fue negativo en términos de mutagenicidad en la cepa TA 98. Los resultados de mutagenicidad fueron mixtos (positivos y negativos) en las cepas TA 1535, 1537, y 1538. Tinidazol también fue mutagénico en una cepa de ensayo de *Klebsiella pneumonia*. Tinidazol fue negativo en términos de mutagenicidad en un sistema de cultivo de células de mamífero que utilizó células V79 de pulmón de hámster Chino (sistema de prueba HGPRT) y también negativo en términos de genotoxicidad en el análisis de Intercambio de cromátidas hermanas de ovario de hámster chino (CHO por sus siglas en inglés). Tinidazol fue positivo para genotoxicidad in vivo en el análisis de micronúcleo de ratón.

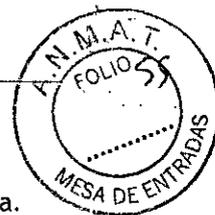
Embarazo

FASIGYN (tinidazol) atraviesa la barrera placentaria. Dado que los efectos de compuestos de este tipo sobre el desarrollo fetal son desconocidos, el uso de FASIGYN durante el primer trimestre del embarazo está contraindicado. No hay evidencia que FASIGYN sea nocivo durante las últimas etapas del embarazo, pero su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo requiere un cuidadoso balance de los beneficios potenciales y los posibles riesgos para la madre o el feto (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**).

Lactancia

FASIGYN (tinidazol) es distribuido en la leche materna. FASIGYN (tinidazol) puede estar presente en la leche materna por más de 72 horas luego de su administración. Las mujeres no deberían amamantar durante y por lo menos hasta 3 días después de haber discontinuado la ingesta de FASIGYN.

REACCIONES ADVERSAS



Todas las reacciones adversas listadas en el CDS, son presentadas de acuerdo a MedDRA. En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas por orden de importancia clínica.

Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Común $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada con los datos disponibles)
Desórdenes de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia
Desórdenes del sistema inmune		Hipersensibilidad a la droga
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Apetito disminuido	
Desórdenes del Sistema Nervioso Central y Periférico	Dolor de cabeza	Convulsiones Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Alteraciones sensoriales Ataxia Mareos Disgeusia
Desórdenes del oído y laberinto	Vértigo	
Desórdenes vasculares		Tromboflebitis ‡ Enrojecimiento
Desórdenes gastrointestinales	Vómitos Diarrea Náuseas Dolor Abdominal	Glositis Estomatitis Decoloración de la lengua
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica Prurito	Angioedema Urticaria
Desórdenes renales y urinarios		Cromaturia
Desórdenes del cuerpo en general y del sitio de inyección		Pirexia Cansancio

‡ Ocasionalmente se ha observado tromboflebitis en el sitio de inyección con la administración intravenosa

SOBREDOSIS

Signos y síntomas de sobredosis

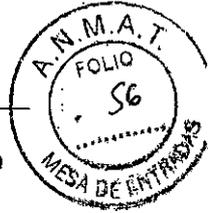
Los casos de sobredosis con tinidazol reportados en seres humanos son anecdóticos y no proveen datos consistentes respecto de los signos y síntomas de sobredosificación.

Tratamiento de la sobredosis

No hay antídoto específico para el tratamiento de sobredosis con tinidazol. El tratamiento es sintomático y de apoyo. El lavado gástrico puede ser útil. Tinidazol es fácilmente dializable.

LLD_Arg_CDSv6.0_11Jul2013_v1.0

PEIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUN
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

8563

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura inferior de 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

FASIGYN 500 mg: Se presenta en envases que contienen 4, 6, 8, 10 y 16 tabletas.

FASIGYN 1000 mg: Se presenta en envases que contienen 2, 4 y 8 tabletas.

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.308

Elaborado por PFIZER S.A. de C.V. Km 63 Carretera México - TOLUCA. MÉXICO

Importado por PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 11/Julio/2013

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000