



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-09527562-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-09527562-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VANNIER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto y rotulo para la Especialidad Medicinal denominada METRONIDAZOL VANNIER / METRONIDAZOL; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos y Suspensión oral, METRONIDAZOL 250 y 500 mg (Comprimidos) y METRONIDAZOL (Como Benzoato) 2,5% (Suspensión oral); aprobada por Certificado N° 40.601

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 N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO VANNIER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METRONIDAZOL VANNIER / METRONIDAZOL; forma farmacéutica y concentración: Comprimidos y Suspensión oral, METRONIDAZOL 250 y 500 mg (Comprimidos) y METRONIDAZOL (Como Benzoato) 2,5% (Suspensión oral); el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-58369701-APN-DERM#ANMAT y rotulo obrante en el documento IF-2024-58369996-APN-DERM#ANMAT

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.601 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3°. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto y rotulo. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-09527562-APN-DGA#ANMAT

LG

Mbv

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.06.25 17:44:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.25 17:44:38 -03:00

Proyecto de rótulo y etiqueta

METRONIDAZOL VANNIER
METRONIDAZOL BENZOATO 4 mg / ml
SUSPENSIÓN ORAL

Venta bajo receta

Industria Argentina

Conteniendo: frascos conteniendo 120 ml de suspensión

Composición:

Cada 100 ml de suspensión oral contienen:

Metronidazol benzoato (equivalente a 2,5 g de Metronidazol base)	4 g
Metilparabeno	0,250 g
Propilparabeno	0,063 g
Silicato de aluminio y magnesio	1,500 g
Goma xántica	0,200 g
Azúcar	25,180 g
Amarillo de tartrazina	0,008 g
Naranja líquida	0,272 g
Limón líquido	0,178 g
Sacarina sódica	1,000 g
Agua purificada c.s.p.	100,000 ml

Cada 1 ml de suspensión oral contiene 25 mg de metronidazol.

AGITASE ANTES DE USAR

Posología: ver prospecto adjunto.

Fecha de vencimiento:

Lote N°:

Elaborado por: Laboratorio Vannier SA – Laboratorio de Especialidades Medicinales

Planta industrial: Benito Quinquela Martín 2228 (1296) C.A.B.A.

Directora técnica: María Florencia Pérez . Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.
Certificado N°40.601

Rótulo autorizado por ANMAT por Disp. N°


Farm. Nazarena De Robertis
Apoderada
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Metrícula Nacional N°
Laboratorio VANNIER S.A.

Prospecto de rótulo y etiqueta

METRONIDAZOL VANNIER
METRONIDAZOL 250 Y 500 mg
COMPRIMIDOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: envases conteniendo 20 comprimidos

Composición:

Cada comprimido contiene:

Metronidazol	250 mg	500 mg
Lactosa monohidrato	35 mg	70 mg
Almidón de maíz	14 mg	28 mg
Povidona K30	28 mg	56 mg
Estearato de magnesio	4 mg	8 mg
Almidón glicolato sódico	8 mg	16 mg
Croscarmelosa sódica	8 mg	16 mg
Celulosa microcristalina	53 mg	106 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Elaborado por: Laboratorio Vannier SA – Laboratorio de Especialidades Medicinales.

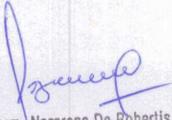
Planta Industrial: Benito Quinquela Martín 2228 (1296) C.A.B.A.

Directora Técnica: María Florencia Pérez . Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.
Certificado N°: 40.601

Nota: el mismo texto corresponde para las presentaciones de 100, 500 y 1000 comprimidos siendo de uso exclusivo de Hospitales.

Rótulo autorizado por ANMAT por Disp. N°


Farm. Nazarena De Robertis
Aporada
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. MARIA FLORENCIA PEREZ
Directora Técnica
Métrica Nacional N°
Laboratorio VANNIER S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo Expediente Electrónico EX-2024-09527562- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 11:17:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 11:17:21 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

METRONIDAZOL VANNIER METRONIDAZOL 250 y 500 mg Comprimidos

METRONIDAZOL VANNIER METRONIDAZOL (Como Benzoato) 2,5% Suspension oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Metronidazol	250 mg	500 mg
Lactosa monohidrato	35 mg	70 mg
Almidón de maíz	14 mg	28 mg
Povidona K30	28 mg	56 mg
Estearato de magnesio	4 mg	8 mg
Almidón glicolato sódico	8 mg	16 mg
Croscarmelosa sódica	8 mg	16 mg
Celulosa microcristalina	53 mg	106 mg

Cada 100 ml de suspensión oral contienen:

Metronidazol benzoato (equivalente a 2,5 g de Metronidazol base)	4 g
Metilparabeno	0,250 g
Propilparabeno	0,063 g
Silicato de aluminio y magnesio	1,500 g
Goma xántica	0,200 g
Azúcar	25,180 g
Amarillo de tartrazina	0,008 g
Naranja líquida	0,272 g
Limón líquido	0,178 g
Sacarina sódica	1,000 g
Agua purificada c.s.p.	100,000 ml

Cada 1 ml de suspensión oral contiene 25 mg de metronidazol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

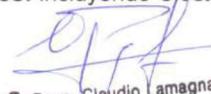
Antibacteriano - Antiprotozoario.

El Metronidazol posee actividad directa tricomonocida y amebicida contra *Trichomonas vaginalis* y *Entamoeba histolytica*. La concentración inhibitoria mínima (MIC) "in vitro" para la mayoría de las cepas de estos microorganismos es de 8 µg/ml o menos.

El Metronidazol tiene actividad "in vitro" e "in vivo" contra los siguientes microorganismos:

Bacilos gram negativos anaerobios: incluyendo *Bacteroides sp.* que abarcan a los del grupo *B. fragilis* y *Fusobacterium sp.*

Bacilos gram positivos anaerobios: incluyendo *Clostridium sp.* y cepas susceptibles de *Eubacterium*.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Farm. MARIA FLORENCIA
Directora Técnica
Matricula Nacional Nº 1
Laboratorio VANNIER S.A.

Página 1 de 14

Cocos gram positivos anaerobios: incluyendo *Peptococcus* sp. y *Peptostreptococcus* sp.

En infecciones clínicas deben realizarse estudios bacteriológicos para determinar los microorganismos causantes y su susceptibilidad al metronidazol; no obstante, puede comenzarse el tratamiento mientras se esperan los resultados.

INDICACIONES

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado. Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Metronidazol Vannier.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la "Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina".

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

COMPRIMIDOS

Metronidazol Vannier comprimidos está indicado en adultos y niños para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles a metronidazol (peritonitis, absceso cerebral, osteomielitis, fiebre puerperal, absceso pélvico, infecciones de heridas después de cirugía).
- Prevención de infecciones bacterianas anaerobias postoperatorias.
- Tricomoniasis urogenital.
- Vaginosis bacteriana.
- Amebiasis.
- Giardiasis.
- Infecciones periodontales agudas, incluida la gingivitis ulcerosa aguda.
- Infección por *Helicobacter pylori* asociada con úlcera péptica, en combinación con otros medicamentos recomendados.

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

SUSPENSIÓN ORAL

Metronidazol Vannier suspensión oral, está indicado en adultos y niños para las siguientes indicaciones:

- Lambliasis.
- Amebiasis intestinal y hepática.
- Tratamiento de las infecciones por anaerobios, debidas al *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* y otras bacterias anaerobias.
- Infecciones por *Trichomonas* (uretritis, vaginitis).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 2
Laboratorio VANNIER S.A.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El metronidazol es activo contra la mayor parte de las bacterias anaerobias obligadas y los protozoarios. Dentro de las células la droga sufre una reducción química por los mecanismos del metabolismo anaerobio. El metronidazol reducido, que es citotóxico, pero de vida corta, interactúa con el DNA provocando una pérdida de la estructura helicoidal, rotura de las cadenas, inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y la muerte celular.

FARMACOCINÉTICA

Se distribuye en la saliva, bilis, líquido seminal, leche materna, huesos, hígado y abscesos hepáticos, pulmones y secreciones vaginales. Atraviesa la placenta y también la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución en adultos es de aproximadamente 0.55 l/kg y en los neonatos 0.54-0.81 l/kg.

Es bien absorbido por vía oral con una biodisponibilidad de por lo menos el 80 %.

La unión a proteínas es baja (menor del 20 %).

La biotransformación es hepática; primariamente es metabolizado por oxidación de la cadena lateral y conjugación glucurónica a 2 hidroximetil derivado (también activo) y otros metabolitos.

La vida media en adultos con función hepática normal es de 8 horas (6 a 12 horas). En adultos con patología hepática alcohólica es de 18 horas (10 a 29 horas).

La concentración sérica pico es de aproximadamente 6 µg/ml, 1 a 2 horas después de su administración oral.

La eliminación es renal, en un 60 a 80 %, del cual aproximadamente el 20 % se excreta inalterado en orina; fecal, 6 a 15 %; en la heces también hay metabolitos inactivos.

El metronidazol y los metabolitos primarios son rápidamente removidos de la sangre por hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

COMPRIMIDOS

A continuación, se indican las dosis recomendadas.

Prevención postoperatoria de infecciones causadas por bacterias anaerobias (en cirugía ginecológica colorrectal)

Metronidazol se administrará, de manera preventiva, 24 horas antes de la cirugía hasta un mínimo de 4 horas después del cierre de la herida, o más, dependiendo del riesgo de contaminación.

Los *adultos y adolescentes mayores de 12 años* inician el tratamiento con 1.000 mg (4 comprimidos de 250 mg), seguidos de 250 mg 3 veces al día hasta el ayuno preoperatorio.

Los niños menores de 12 años, de 20 a 30 mg/kg, como dosis única administrada de 1 a 2 horas antes del procedimiento.

En *recién nacidos con una edad gestacional menor a 40 semanas*: 10 mg/kg como dosis única administrada antes de la cirugía.

Infección bacteriana anaerobia

Metronidazol puede utilizarse como un agente terapéutico único o en combinación con otros agentes antimicrobianos. La media del tratamiento no debe durar más de 7 días.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 1 o 2 comprimidos de 250 mg tres veces al día.

Niños mayores de 8 semanas a 12 años de edad: la dosis diaria habitual es de 20 a 30 mg/kg como dosis única o en dosis divididas de 7,5 mg/kg cada 8 horas. La dosis diaria se puede aumentar a 40 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la infección. La duración del tratamiento suele ser de 7 días.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Farm. MARIA FLORENCIA
Directora Técnica
Ministerio de Salud
Autoridad Nacional de
Laboratorio VANNIER S.A.

Niños menores de 8 semanas de edad: 15 mg/kg por día como una dosis única o dividida en 7,5 mg/kg cada 12 horas.

En recién nacidos con una edad gestacional menor a 40 semanas, se puede producir una acumulación de metronidazol durante la primera semana de vida, por ello las concentraciones de metronidazol en plasma deben monitorizarse preferiblemente después de unos pocos días de tratamiento.

Tricomoniasis

Adultos y niños mayores de 10 años: 2.000 mg como dosis única o 250 mg tres veces al día durante 7 días o 500 mg dos veces al día durante 5-7 días.

El tratamiento debe llevarse a cabo simultáneamente en parejas sexuales.

Niños menores de 10 años: 40 mg/kg por vía oral como dosis única o de 15 a 30 mg/kg por día divididos en 2-3 dosis durante 7 días. La dosis única no debe exceder los 2.000 mg.}

Vaginosis bacteriana

Adultos: 500 mg (2 comprimidos de 250 mg) por la mañana y por la tarde durante 7 días, o 2.000 mg como dosis única (una vez).

Amebiasis

Adultos: 750 mg (3 comprimidos de 250 mg), tres veces al día durante 5-10 días.

Adolescentes y niños mayores de 10 años: de 500 mg a 750 mg tres veces al día durante 5-10 días.

Niños de 7 a 10 años: 250 mg tres veces al día durante 5-10 días. Régimen de dosificación alternativo para esta afección (dosis expresada en mg por kg), de 35 a 50 mg/kg diariamente en tres dosis divididas durante 5 a 10 días, sin exceder los 2.400 mg diarios.

Giardiasis

Adultos: 250 mg tres veces al día durante 5-7 días, o 2.000 mg una vez al día durante tres días.

Adolescentes y niños mayores de 10 años: 2.000 mg una vez al día durante 3 días o 500 mg dos veces al día durante 7 a 10 días.

Niños de 7 a 10 años: 1.000 mg una vez al día durante 3 días.

Niños de 3 a 7 años: 750 mg una vez al día durante 3 días.

Niños de 1 a 3 años: 500 mg una vez al día durante 3 días.

Régimen de dosificación alternativo para esta afección (dosis expresada en mg por kg): de 15 a 40 mg/kg por día divididos en 2-3 dosis.

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Metronidazol se usa durante al menos 7 días en combinación con otros medicamentos recomendados en el tratamiento de infecciones por *Helicobacter pylori*.

Adultos: 500 mg (dos comprimidos de 250 mg) de 2 a 3 veces al día durante 7-14 días.

Niños y adolescentes: 20 mg/kg diariamente, no más de 500 mg dos veces al día durante 7-14 días. Antes de comenzar el tratamiento, consulte las pautas oficiales.

Gingivitis ulcerosa aguda

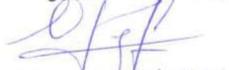
Adultos: 250 mg 2-3 veces al día durante tres días.

Niños: de 35 a 50 mg/kg al día, dividido en tres dosis durante tres días.

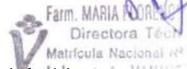
Infecciones periodontales agudas

Adultos: 250 mg 2-3 veces al día durante 3-7 días.

Lactantes y niños con peso inferior a 10 kg: administrar dosis proporcionalmente más bajas.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Farm. MARIA CORINA
Directora Técnica
Matrícula Nacional 199
Laboratorio VANNIER

4

ello las concentraciones de metronidazol en plasma deben monitorizarse preferiblemente después de unos pocos días de tratamiento.

Infecciones por *Trichomonas*:

Tricomoniasis urogenital:

Adultos y adolescentes: 2.000 mg como dosis única ó 200 mg 3 veces al día durante 7 días ó 400 mg dos veces al día durante 5-7 días.

Niños menores de 10 años: 40 mg/kg por vía oral como dosis única ó 15-30 mg/kg/día divididos en 2-3 dosis durante 7 días; la dosis no debe exceder de 2.000 mg.

Vaginosis bacteriana:

Adolescentes: 400 mg dos veces al día durante 5-7 días o 2.000 mg como dosis única.

Tanto si la pareja presenta o no signos clínicos de infección por *Trichomonas vaginalis*, es necesario que sea tratado concurrentemente, incluso en ausencia de respuesta positiva del laboratorio.

Forma de administración

Comprimidos y suspensión por vía oral.

Una cucharadita pequeña equivale a 5 ml. Cada 5 ml contienen 125 mg de metronidazol (5 mg de metronidazol/ ml)

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al metronidazol o a otros derivados nitroimidazólicos. Esta contraindicado durante el primer trimestre del embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

COMPRIMIDOS

Se recomienda un seguimiento clínico y de laboratorio regular (incluido un hemograma completo) en casos de dosis altas o tratamiento prolongado, antecedentes de discrasia sanguínea, infección grave e insuficiencia hepática grave.

En pacientes con daño hepático grave o hematopoyesis deteriorada (p. ej., granulocitopenia), metronidazol solo debe utilizarse si sus beneficios esperados superan claramente los posibles peligros.

- Metronidazol no tiene actividad bactericida directa contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas.
- La infección por *Neisseria gonorrhoeae* todavía puede persistir, a pesar de la eliminación de la infección por *Trichomonas vaginalis*.
- Se debe informar a los pacientes de que tomar metronidazol puede dar lugar a orina más oscura.
- La duración del tratamiento con metronidazol o medicamentos que contengan otros nitroimidazoles no debe exceder de 10 días. Sólo en casos opcionales específicos y si es definitivamente necesario, el periodo de tratamiento puede ampliarse, acompañado de un seguimiento clínico y de laboratorio adecuado. El tratamiento de repetición debe restringirse tanto como sea posible y solo en casos opcionales específicos. Estas restricciones deben considerarse estrictamente porque no se puede excluir con seguridad la posibilidad de que metronidazol desarrolle actividad


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Farm. MARIANA LENZI
Directora Técnica
Matrícula Nacional N°
Laboratorio VANNIER S.A.

6

mutagénica y porque en los experimentos con animales se ha observado un aumento de la incidencia de determinados tumores.

- En caso de reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., shock anafiláctico; ver también sección Reacciones adversas), el tratamiento con metronidazol debe interrumpirse inmediatamente y el tratamiento de emergencia establecido debe ser iniciado por profesionales sanitarios cualificados.
- Se han notificado casos de reacciones cutáneas bullosas graves, a veces mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con metronidazol (ver sección Reacciones adversas). Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas y observar cuidadosamente las reacciones de la piel. Si el paciente experimenta síntomas de SSJ o NET (p. ej.: síntomas similares a la gripe, erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o cambios en las membranas mucosas) o PEGA (eritema febril generalizado asociado con pústulas), se debe interrumpir el tratamiento (ver sección Reacciones adversas).
- Metronidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad activa o crónica del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de exacerbación de los síntomas neurológicos.
- Debe comprobar que el paciente no presenta efectos secundarios como neuropatía periférica o generalizada (incluyendo parestesias, ataxia, vértigo, convulsiones).
- En pacientes tratados con metronidazol, se han notificado ataques convulsivos, mioclono y neuropatía periférica, esta última caracterizada principalmente por entumecimiento o parestesia de una extremidad. La aparición de signos neurológicos anormales exige la evaluación rápida de la relación beneficio/riesgo en la continuación del tratamiento (ver sección Reacciones adversas).
- Metronidazol se metaboliza principalmente por oxidación hepática. Puede producirse un deterioro sustancial del aclaramiento de metronidazol en presencia de insuficiencia hepática avanzada. Puede producirse una acumulación significativa en pacientes con encefalopatía hepática y las elevadas concentraciones plasmáticas de metronidazol resultantes pueden contribuir a los síntomas de la encefalopatía. Por lo tanto, metronidazol debe administrarse con precaución a pacientes con encefalopatía hepática (ver sección Posología y modo de administración).
- El tratamiento prolongado con metronidazol puede estar asociado con depresión de la médula ósea, lo que provoca un deterioro de la hematopoyesis. Ver sección Reacciones adversas. El recuento de células sanguíneas debe controlarse cuidadosamente durante el tratamiento prolongado.
- Se debe aconsejar a los pacientes que no consuman alcohol durante el tratamiento con metronidazol y durante al menos 48 horas después de finalizar el tratamiento, debido al riesgo de reacción al disulfiram (ver sección Interacciones).
- Metronidazol puede interferir con los resultados de algunas pruebas de laboratorio (aspartato sérico aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, glucosa en sangre que resulta en una disminución de los valores (posiblemente hasta cero).
- Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con un desenlace fatal, con un inicio muy rápido después del comienzo del tratamiento con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico en pacientes con síndrome de Cockayne.
- Por lo tanto, en esta población, metronidazol debe utilizarse después de una evaluación cuidadosa del balance beneficio-riesgo y solo si no se dispone de un tratamiento alternativo. Las pruebas de la función hepática deben realizarse justo antes del inicio del tratamiento, durante el mismo y después de finalizar el tratamiento hasta que la función hepática esté dentro de los rangos normales, o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática se

elevan notablemente durante el tratamiento, el tratamiento debe interrumpirse. Se debe aconsejar a los pacientes con síndrome de Cockayne que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma de posible lesión hepática a su médico y que deje de tomar metronidazol.

- La diarrea persistente grave que se produce durante el tratamiento o durante las semanas siguientes puede deberse a la colitis pseudomembranosa (en la mayoría de los casos causada por *Clostridium difficile*) (ver sección Reacciones adversas). Esta enfermedad intestinal, precipitada por el tratamiento antibiótico, puede poner en riesgo la vida y requiere un tratamiento inmediato adecuado. No se deben administrar medicamentos antiperistálticos.

SUSPENSION ORAL

- Debe valorarse cuidadosamente el uso de Metronidazol en tratamientos prolongados.
- Metronidazol debe administrarse con precaución en pacientes con encefalopatía hepática.
- Si resulta necesario administrar el preparado más días de los inicialmente establecidos, se recomienda hacer de forma regular determinaciones hematológicas, especialmente recuentos leucocitarios. Además, estos pacientes serán vigilados estrechamente por el riesgo de reacciones adversas como neuropatía central o periférica (parestesia, ataxia, mareos, vértigo, convulsiones/espasmos) (ver sección Reacciones adversas).
- Evitar las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contengan alcohol debido al efecto Antabus.
- Debe advertirse que el metronidazol puede oscurecer el color de la orina (debido a la presencia de un metabolito del metronidazol).
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades, agudas ó crónicas graves, del sistema nervioso central o periférico, debido al posible riesgo de empeoramiento neurológico.
- **Hepatotoxicidad en pacientes con Síndrome de Cockayne**
Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluidos algunos casos con un desenlace mortal de aparición muy rápida tras el comienzo del tratamiento con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico, en pacientes con síndrome de Cockayne. En esta población, el metronidazol no se debe usar a menos que se considere que el beneficio supera al riesgo y si no se dispone de ningún tratamiento alternativo. Se deben realizar pruebas de la función hepática justo antes del comienzo del tratamiento, durante el tratamiento y tras su finalización hasta que la función hepática se encuentre dentro de los intervalos normales o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática presentan una elevación marcada durante el tratamiento, se suspenderá la administración del medicamento. Se debe advertir a los pacientes con síndrome de Cockayne que comuniquen de inmediato a su médico cualquier síntoma de un posible daño hepático y que dejen de tomar metronidazol (ver sección Reacciones adversas).
- Se han notificado con metronidazol casos de reacciones cutáneas bullosas graves, como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver sección Reacciones adversas). En caso de que se presenten síntomas o signos de PEGA, SSJ o NET se debe suspender de inmediato el tratamiento con Metronidazol.

Población pediátrica:
Ver sección Posología en niños.

Población de edad avanzada:


 Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Far. MARIA FLORENTINA PEREZ
Directora Técnica
Cédula Nacional N° 15370


8

Página 8 de 14

El ajuste de dosis no se considera necesario en estos pacientes, salvo evidencia de insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal:

Puede recomendarse la reducción de la dosis de metronidazol en pacientes con insuficiencia renal, cuando no estén sometidos a diálisis y la monitorización de los niveles séricos de los metabolitos.

- Debe valorarse cuidadosamente la utilización de metronidazol en periodos más prolongados de lo normal ya que ha demostrado ser carcinogénico en el ratón y la rata. No obstante, los estudios epidemiológicos en el hombre no han demostrado ninguna evidencia de incremento del riesgo cancerígeno en el hombre.

Advertencias sobre excipientes:

- Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

- Este medicamento contiene 1,26 g de sacarosa en 5 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

- Pueden producirse reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene propilparabeno y metilparabeno.

INTERACCIONES

Interacciones con otros medicamentos

Amiodarona

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes con la administración conjunta de metronidazol y amiodarona. Puede ser apropiado controlar el intervalo QT en el ECG si se utiliza amiodarona en combinación con metronidazol. Se debe aconsejar a los pacientes tratados de forma ambulatoria que busquen atención médica si experimentan síntomas que podrían indicar la aparición de torsade de pointes como mareos, palpitaciones o síncope.

Barbitúricos

Fenobarbital puede aumentar el metabolismo hepático de metronidazol, reduciendo los niveles plasmáticos de este último.

Busulfán

La administración conjunta con metronidazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de busulfán. No se ha descrito el mecanismo de interacción. Se debe evitar el uso concomitante con metronidazol, debido a la posibilidad de toxicidad grave y mortalidad asociada con los niveles plasmáticos elevados de busulfán.

Carbamazepina

Metronidazol puede inhibir el metabolismo de carbamazepina y aumentar, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Directora Técnica
Matrícula Nacional Nº 15370
LABORATORIO VANNIER S.A.

Cimetidina

La administración concomitante con cimetidina puede reducir la eliminación del metronidazol en casos aislados y, posteriormente, provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metronidazol.

Medicamentos anticonceptivos

Algunos antibióticos pueden, en algunos casos excepcionales, disminuir el efecto de las píldoras anticonceptivas interfiriendo con la hidrólisis bacteriana de los conjugados esteroideos en el intestino y, por ello, reducir la reabsorción de esteroideos no conjugados. Por lo tanto, disminuyen los niveles plasmáticos de los de esteroideos activos. Esta interacción inusual puede ocurrir en mujeres con una alta excreción de esteroideos conjugados a través de la bilis. Se han notificado casos de insuficiencia anticonceptiva oral en asociación con diferentes antibióticos, p. ej., ampicilina, amoxicilina, tetraciclinas y también metronidazol.

Derivados de la cumarina (tipo Warfarina)

El tratamiento concomitante con metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de estos y aumentar el riesgo de hemorragia como consecuencia de la disminución de la degradación hepática. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante y monitorear frecuentemente el tiempo de protrombina.

Ciclosporina

Durante el tratamiento simultáneo con ciclosporina y metronidazol existe el riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Se requiere una monitorización frecuente de los niveles plasmáticos de ciclosporina y creatinina.

Disulfiram

La administración simultánea de disulfiram y metronidazol puede causar estados de confusión o incluso reacciones psicóticas. Debe evitarse la combinación de ambos agentes.

Fluorouracilo

Metronidazol inhibe el metabolismo del fluorouracilo administrado simultáneamente, es decir, aumenta la concentración plasmática de fluorouracilo.

Litio

Se debe tener precaución cuando se administre metronidazol simultáneamente con sales de litio, ya que durante el tratamiento con metronidazol se han observado concentraciones plasmáticas de litio elevadas. El tratamiento con litio debe reducirse o retirarse antes de administrar metronidazol. En pacientes tratados con litio, las concentraciones plasmáticas de litio, creatinina y electrolitos deben monitorizarse mientras reciben metronidazol.

Micofenolato de mofetilo

Las sustancias que alteran la flora gastrointestinal (p. ej., antibióticos) pueden reducir la biodisponibilidad oral del ácido micofenólico. Durante el tratamiento concomitante con agentes antiinfecciosos, se recomienda una estrecha supervisión clínica y de laboratorio para determinar si hay evidencia de una disminución del efecto inmunosupresor del ácido micofenólico.

Fenitoína

Metronidazol inhibe el metabolismo de la fenitoína administrada simultáneamente, es decir, se incrementa la concentración plasmática de fenitoína. Por otro lado, la eficacia del metronidazol se reduce cuando se administra fenitoína simultáneamente, porque se incrementa la eliminación de Metronidazol, por lo que disminuye sus niveles plasmáticos.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Por: MARIANA FLORENCIA PEREZ 10
Directora Técnica
Matrícula Nacional Nº 12770
Laboratorio VANNIER S.A.

Tacrolimus

La administración conjunta con metronidazol puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. El mecanismo propuesto es la inhibición del metabolismo hepático del tacrolimus a través del CYP 3^a4. Los niveles de tacrolimus en sangre y la función renal deben controlarse con frecuencia y ajustarse a la dosis en consecuencia, especialmente después del inicio o la interrupción del tratamiento con metronidazol en pacientes que estén estabilizados en su tratamiento con tacrolimus.

Otras formas de interacción

Alcohol

La ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contienen alcohol, debe evitarse durante el tratamiento con metronidazol (al menos hasta 1 día después del uso de Metronidazol), ya que pueden producirse reacciones adversas como mareos y vómitos (efecto disulfiram). Esta reacción se caracteriza por enrojecimiento, vómitos y taquicardia.

Interferencias con pruebas de laboratorio

El metronidazol puede interferir con ciertos tipos de determinaciones analíticas en sangre (aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], lactato deshidrogenasa [LDH], triglicéridos, glucosa), lo que puede dar lugar a falsos negativos o a un resultado anormalmente bajo. Estas determinaciones analíticas se basan en una disminución de la absorbancia ultravioleta, hecho que se produce cuando la nicotinamida adenina dinucleótido hidrógeno (NADH) se oxida a nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). La interferencia se debe a la similitud en los picos de absorción de NADH (340 nm) y metronidazol (322 nm) a pH 7.

Embarazo

El Metronidazol atraviesa la barrera placentaria. No se ha demostrado la seguridad del uso de metronidazol durante el embarazo adecuadamente. En particular, los artículos sobre el uso durante el embarazo temprano son contradictorios. Algunos estudios indicaron un aumento de la tasa de malformaciones. En estudios animales con metronidazol no se observó teratogenicidad.

El uso de metronidazol está contraindicado en el primer trimestre del embarazo. En el segundo y tercer trimestre del embarazo, el medicamento sólo debe utilizarse si los beneficios potenciales de su uso en la madre superan el riesgo de dañar al feto.

Lactancia

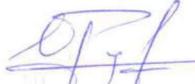
Metronidazol se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las observadas en plasma. No debe utilizarse durante la lactancia. Sin embargo, si el tratamiento es necesario, interrumpa la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales sólo indican una posible influencia negativa del metronidazol en el sistema reproductor masculino si se administran dosis elevadas que se encuentran muy por encima de la dosis máxima recomendada para los seres humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de somnolencia, mareos, desorientación, alucinaciones, convulsiones o trastornos visuales transitorios. Se recomienda no conducir ni utilizar maquinaria si experimenta estos síntomas.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM
Farm. MARÍA ELEONORA PEREZ
Matrícula Nacional N° 15370
Laboratorio VANNIER S.A. 11

REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos se enumeran a continuación según su frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara $< 1/10.000$, no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La incidencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son las mismas que en adultos.

Los efectos secundarios graves son raros en los regímenes recomendados. Se aconseja a los médicos que contemplen el tratamiento continuo, durante periodos más largos de los recomendados, para el alivio de enfermedades crónicas y consideren el posible beneficio terapéutico contra el riesgo de neuropatía periférica.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: superinfecciones con *Candida* (p. ej., infecciones genitales).

Raras: colitis pseudomembranosa, que puede ocurrir durante o después del tratamiento, se manifiesta como diarrea persistente grave. Para obtener más información sobre el tratamiento de emergencia (ver sección Advertencias y Precauciones).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia.

No conocida: leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones graves de hipersensibilidad sistémica aguda: anafilaxia, hasta shock anafiláctico (ver sección Advertencias y Precauciones).

No conocida: reacciones de hipersensibilidad leves a moderadas, p. ej., reacciones cutáneas (ver "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" más abajo), angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: trastornos psicóticos, incluyendo confusión y alucinaciones.

No conocida: depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras:

- encefalopatía (p. ej., confusión, fiebre, dolor de cabeza, alucinaciones, parálisis, sensibilidad a la luz, cambios en la visión y movimiento, rigidez en el cuello) y síndrome cerebeloso subagudo (p. ej., pérdida de coordinación, hablar arrastrando las palabras, marcha deteriorada, nistagmo y temblor) que pueden desaparecer después de la interrupción de la administración del medicamento.

- somnolencia, mareos, temblores, dolores de cabeza.

No conocida:

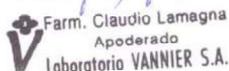
- somnolencia o insomnio, mioclono, neuropatía sensorial periférica o convulsiones epileptiformes transitorias en la mayoría de los casos, la neuropatía se resolvió después de la interrupción o reducción de la dosis de metronidazol.

- meningitis aséptica.

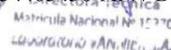
Trastornos oculares

Muy raras: alteraciones visuales, como visión doble y miopía, en la mayoría de los casos transitorias.

No conocida: crisis oculógira, neuropatía óptica/neuritis.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Farm. MARIA GIORETTA PEREZ
Farmacéutica
Matrícula Nacional N° 12.370
LABORATORIO VANNIER S.A.

12

Trastornos del oído y del laberinto:

- Frecuencia no conocida: audición alterada/ pérdida de audición (incluyendo neurosensorial).
- Frecuencia no conocida: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

- Frecuencia no conocida: Se ha notificado prolongación del intervalo QT, particularmente cuando metronidazol se administra con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT.

Trastornos gastrointestinales

No conocida:

- disgeusia, glositis y estomatitis, lengua peluda, náuseas, vómitos, trastornos gastrointestinales, como dolor abdominal y diarrea.
- disfagia (causada por los efectos nerviosos centrales del metronidazol).

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), o hepatitis colestásica mixta, lesión hepatocelular, ictericia y pancreatitis.

Frecuencia no conocida: Casos de fallo hepático en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave irreversible/insuficiencia hepática aguda, incluidos casos con desenlace mortal de aparición muy rápida tras el inicio del uso sistémico de metronidazol, en pacientes con síndrome de Cockayne (ver sección Advertencias y Precauciones).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: reacciones alérgicas en la piel, p. ej., prurito, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson.

No conocida: eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: orina oscura (causada por los metabolitos del metronidazol).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Fiebre.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se desconoce la dosis de metronidazol mortal para los seres humanos.

Se han informado intentos suicidas con dosis orales únicas de metronidazol de hasta 15 gramos y con sobredosis accidentales. Los síntomas informados incluyen náuseas, vómitos y ataxia.

No hay un antídoto específico para la sobredosis por lo que debe hacerse un tratamiento sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM


Directora Técnica
Mestrizaje Nacional N° 15370
Ejército de la Provincia

13

Página 13 de 14

PRESENTACIÓN

Metronidazol Vannier 250 y 500: envase conteniendo 20, 100, 500 y 1000 comprimidos (los tres últimos para uso hospitalario).

Metronidazol Vannier Suspensión oral: envase conteniendo 1, 50, y 100 frascos de 120 ml de suspensión oral (los dos últimos para uso hospitalario).

CONSERVACIÓN

Metronidazol Vannier 250 y 500: conservar entre 15 y 30 °C en recipientes herméticos, al abrigo de la luz.

Metronidazol Vannier Suspensión oral: conservar entre 15 y 30 °C en recipientes herméticos, al abrigo de la luz. **Una vez abierto el frasco, consumir dentro de los próximos 28 días.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: María Florencia Pérez - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S. A. - Laboratorio de Especialidades Medicinales.

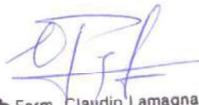
Planta Industrial: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) C.A.B.A.

Telefono: (011) 4303-4114 / 4366 / 4365 – (011) 5031-1000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.

Certificado N° 40.601.

Prospecto autorizado por ANMAT por Disp. N°


Farm. Claudio Lamagna
Apoderado
Laboratorio VANNIER S.A.


Farm. MARÍA FLORENCIA PÉREZ
Directora Técnica
Matrícula Nacional N° 10.170
LABORATORIO VANNIER S.A.

RE-2024-54405430-APN-DTD#JGM

14

Página 14 de 14



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto Expediente Electrónico EX-2024-09527562- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 11:17:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 11:17:04 -03:00