



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**FASIGYN® FORTE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 MG**  
**TINIDAZOL**

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

FASIGYN® FORTE

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Ingrediente activo: Tinidazol

Comprimidos recubiertos que contienen 1000 mg de Tinidazol

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos.

**4. PARTICULARES CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Profilaxis:

a) Prevención de infecciones postoperatorias causadas por bacterias anaerobias, especialmente aquellas que se asocian con cirugías de colon, tracto gastrointestinal y ginecológicas.

Tratamiento de las siguientes infecciones:

b) Infecciones por anaerobios como:

*Infecciones intraperitoneales:* peritonitis, abscesos.

*Infecciones ginecológicas:* endometritis, endometriometritis, absceso tubo-ovárico.

*Septicemia bacteriana*

*Infecciones de herida postoperatoria*

*Infecciones de piel y tejidos blandos*

*Infecciones del tracto respiratorio superior e inferior:* neumonía, empiema, absceso pulmonar.

c) Vaginitis inespecíficas.

d) Gingivitis ulcerativa aguda.

e) Tricomoniasis urogenital en pacientes de ambos sexos.

f) Infecciones mixtas por tricomonas y cándida.



- g) Giardiasis.
- h) Amebiasis intestinal.
- i) Compromiso hepático amebiano.

## 4.2 Posología y método de administración

### *Profilaxis*

#### a) **Prevención de infecciones postoperatorias**

Uso en adultos:

Oral: Una dosis única de 2 g aproximadamente 12 horas antes de la cirugía.

Uso en niños menores de 12 años:

No hay información disponible que permita dar recomendaciones de dosificación para la profilaxis de infecciones por anaerobios en niños menores de 12 años.

### *Tratamiento*

#### b) **Infecciones por anaerobios**

Uso en adultos:

Oral: Una dosis inicial de 2 g el primer día seguido de 1 g diario, dada como una dosis única o como 500 mg dos veces al día.

El tratamiento durante 5 a 6 días generalmente será adecuado, pero se deberá utilizar el juicio clínico para determinar la duración de la terapia; particularmente cuando la erradicación de la infección, desde ciertos lugares, puede ser difícil.

Se recomienda la observación habitual clínica y de laboratorio si se considera necesario continuar la terapia durante más de 7 días.

Uso en niños menores de 12 años:

No hay información disponible que permita hacer recomendaciones de dosificación para el tratamiento de infecciones por anaerobios en niños menores de 12 años.

#### c) **Vaginitis inespecíficas**



Uso en adultos:

Las vaginitis inespecíficas han sido tratadas con éxito con una dosis única oral de 2 g. Se han alcanzado tasas más altas de curación con 2 g en dosis únicas diarias durante dos días consecutivos (dosis total: 4 g).

**d) Gingivitis ulcerativa aguda**

Uso en adultos:

Una dosis única oral de 2 g.

**e) Tricomoniasis urogenital**

Cuando se confirma la infección por *Trichomonas vaginalis*, se recomienda realizar el tratamiento simultáneo a la pareja.

Uso en adultos

Régimen preferido:

Una dosis única oral de 2 g.

Uso en niños:

Una dosis única de 50 a 75 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, puede ser necesario repetir esta dosis, una vez.

**f) Infecciones vaginales mixtas por *Trichomonas Vaginalis* y *Candida Albicans*.**

Use uno de los regímenes recomendados de tinidazol por vía oral para tratar Tricomoniasis urogenital, e inserte un comprimido vaginal de Tinidazol + Nistatina dos veces al día durante 7 a 14 días.

Las infecciones vaginales mixtas han sido tratadas con éxito mediante la inserción de un comprimido vaginal de Tinidazol + Nistatina dos veces al día durante 7 a 14 días. Sin embargo, resultados superiores son alcanzados con la terapia combinada oral e intravaginal,. Éste régimen se prefiere en vez de la terapia intravaginal sola.

**g) Giardiasis**

Uso en adultos: Una dosis única oral de 2 g ó, como alternativa, 150 mg administrados dos veces al día por 7 días.

Uso en niños:



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

#### **h) Amebiasis intestinal**

##### Uso en adultos:

Una dosis única oral diaria de 2 g durante 2 a 3 días o, como alternativa, 600 mg administrados por vía oral dos veces al día durante 5 días. En ocasiones, cuando una dosis única diaria por tres días resulta ser ineficaz, se puede continuar el tratamiento hasta por seis días. Cuando un curso de cinco días con dosificación dos veces al día resulta ser ineficaz, se puede continuar el tratamiento hasta por 10 días.

##### Uso en niños:

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

#### **i) Compromiso hepático amebiano**

En los casos de compromiso hepático amebiano puede ser necesario hacer una aspiración del pus además de la terapia con tinidazol.

##### Uso en adultos:

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

Se inicia el tratamiento con 1,5 a 2 g por vía oral en una dosis única diaria durante 3 días. En ocasiones cuando un curso de tres días resulta ineficaz, se puede continuar el tratamiento hasta por 6 días.

Como régimen alternativo, se pueden dar 600 mg oral dos veces al día. En ocasiones, cuando en el curso de cinco días resulta ineficaz, el tratamiento puede continuarse hasta por 10 días.

##### Uso en niños:

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

##### ***Uso en pacientes con deterioro renal***

Generalmente no es necesario hacer ajustes de la dosificación en pacientes que tienen deterioro de la función renal. No obstante, dado que el tinidazol puede ser fácilmente removido por hemodiálisis, los pacientes pueden requerir dosis adicionales de tinidazol para compensar.<sup>1,7</sup>

##### ***Administración oral***

Se recomienda tomar el tinidazol oral durante o después de una comida.



### 4.3 Contraindicaciones

El uso de tinidazol está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo, en madres que amamantan (Véase la Sección 4.6 – **Fertilidad, Embarazo y lactancia**), en pacientes que tienen trastornos neurológicos orgánicos y en pacientes que tienen hipersensibilidad conocida al tinidazol, otros derivados 5-nitroimidazólicos, o cualquiera de los componentes de este producto. Al igual que con otros fármacos de estructura similar, el tinidazol también está contraindicado en pacientes que sufren o tienen antecedentes de discrasias sanguíneas, aunque no se han observado anomalías hematológicas persistentes en estudios clínicos o en animales.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Al igual que con los compuestos relacionados, se deben evitar las bebidas alcohólicas durante y por lo menos 72 horas después del término de la terapia con tinidazol<sup>2</sup> a causa de la posibilidad de una reacción parecida a la del disulfiram (enrojecimiento, calambres abdominales, vómito, taquicardia).

Los fármacos de estructura química similar, incluido el tinidazol, han sido asociados con diversos trastornos neurológicos como mareo, vértigo, ataxia, neuropatía periférica y rara vez, convulsiones. Si se desarrollan signos neurológicos anormales durante la terapia con tinidazol, éste debe ser suspendido.

Se ha observado carcinogenicidad en ratones y ratas que fueron tratados crónicamente con metronidazol, otro agente del nitroimidazol. Aunque no se disponen de datos de carcinogenicidad para el tinidazol, los dos medicamentos se relacionan estructuralmente y, por lo tanto, existe la posibilidad de que aparezcan efectos biológicos similares. Los resultados de mutagenesis con tinidazol fueron variados (positivos y negativos) (consultar la sección 5.3: **Datos preclínicos de seguridad**). El uso de tinidazol para un tratamiento más prolongado que lo usual debe considerarse cuidadosamente.<sup>16</sup>

### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alcohol: El uso concurrente del tinidazol y el alcohol puede producir una reacción similar a la del disulfiram, y debe ser evitada. (Véase la Sección 4.4 - **Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Anticoagulantes: Se ha demostrado que los fármacos de estructura química similar potencian los efectos de anticoagulantes orales. Se debe monitorear cercanamente los tiempos de protrombina y hacer ajustes a la dosis del anticoagulante si es necesario.<sup>2,7</sup>



#### 4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

##### Embarazo:

El tinidazol atraviesa la barrera placentaria. Dado que los efectos de los compuestos de esta clase sobre el desarrollo fetal son desconocidos, está contraindicado el uso del tinidazol durante el primer trimestre. No hay evidencia de que el tinidazol sea nocivo durante las etapas posteriores del embarazo, pero su uso durante el segundo y tercer trimestre requiere sopesar los beneficios potenciales contra los posibles peligros para la madre o el feto. (Véase la Sección 5.3 – **Datos de seguridad preclínica**).

##### Lactancia:

El tinidazol se distribuye en la leche materna. El tinidazol puede estar presente en la leche materna durante más de 72 horas después de la administración. Las mujeres deben abstenerse de amamantar durante y por al menos tres días después de haber suspendido la toma del tinidazol.<sup>7</sup>

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

No se ha estudiado el efecto del tinidazol sobre la capacidad de conducir u operar maquinarias. No hay evidencia que sugiera que el tinidazol pueda afectar estas capacidades.

#### 4.8 Efectos indeseables

Todos los eventos adversos listados, son presentados por MedDRA SOC. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de importancia clínica.

<b>Sistema Órgano Clase</b>	<b>Frecuente <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede ser estimada con los datos disponibles)</b>
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>		Leucopenia
<b>Trastornos del sistema inmune</b>		Hipersensibilidad al medicamento
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>	Disminución del apetito	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Convulsiones Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Alteraciones sensoriales Ataxia Mareo Disgeusia
<b>Trastornos del oído y el laberinto</b>	Vértigo	



<b>Trastornos vasculares</b>		Tromboflebitis ‡ Rubor
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Vómitos Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Glositis Estomatitis lengua saburral
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Dermatitis alérgica Pruritos	Angioedema Urticaria
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Orina oscura
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		Pirexia Fatiga

Categoría CIOMS III<sup>18</sup>: Frecuente  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), No conocida: la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles.

‡ Tromboflebitis en ocasiones se ha observado en el sitio de la infusión con la forma de dosificación intravenosa

## 4.9 Sobredosis

### *Signos y síntomas de sobredosis*

Los informes de sobredosis en seres humanos con tinidazol son anecdóticos y no proveen de información consistente relacionada a los signos y síntomas de la sobredosis.

### *Tratamiento de la sobredosis*

No existe un antídoto específico para el tratamiento de la sobredosis con tinidazol. El tratamiento es sintomático y de soporte. El lavado gástrico puede ser de utilidad. El tinidazol es fácilmente dializable.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

El tinidazol es un derivado 5-nitroimidazólico de los compuestos imidazólicos sustituidos y posee actividad antimicrobiana contra bacterias anaerobias y protozoos. Se cree que el modo de acción del tinidazol contra las bacterias anaerobias y los protozoos involucra la penetración del fármaco en el interior de la célula del microorganismo y el subsiguiente daño de las hebras de ADN o la inhibición de su síntesis.

El tinidazol es activo contra los protozoos y las bacterias anaerobias obligadas. La actividad contra los protozoos incluye *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

El tinidazol es activo contra *Gardnerella vaginalis* y la mayoría de las bacterias anaerobias incluidas: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.,



*Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., y *Veillonella* spp.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** El tinidazol es absorbido rápida y completamente luego de la administración oral. Cuando se compara con la dosis oral, la absorción sistémica desde la dosis vaginal es mínima, de 10 %.<sup>7,8</sup>

En estudios con voluntarios sanos que reciben 2 g de tinidazol por vía oral, se alcanzaron niveles séricos pico de 40-51 mcg/mL dentro de dos horas y disminuyeron a entre 11-19 mcg/mL a las 24 horas.

Los voluntarios sanos que recibieron 800 mg y 1,6 g de tinidazol por vía intravenosa en el curso de 10-15 minutos alcanzó concentraciones plasmáticas pico que oscilaron entre 14 y 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 después de la infusión, los niveles plasmáticos de tinidazol bajaron a 4-5 mcg/mL y 8,6 mcg/mL, respectivamente, lo cual justificó la dosificación una vez al día.

Los niveles plasmáticos declinan lentamente y se puede detectar el tinidazol en el plasma a concentraciones de 0,5 mcg/mL a las 72 horas después de la infusión y hasta 1 mcg/mL a las 72 horas después de la administración oral. La vida media de eliminación plasmática del tinidazol está entre 12-14 horas.

**Distribución:** El tinidazol se distribuye ampliamente en todos los tejidos corporales y también atraviesa la barrera hematoencefálica, obteniendo concentraciones clínicamente efectivas en todos los tejidos. El volumen de distribución aparente es de cerca de 50 litros.<sup>13</sup> Alrededor de 12% del tinidazol plasmático está unido a proteínas plasmáticas.

**Eliminación:** El tinidazol se excreta por el hígado y los riñones. Los estudios en pacientes sanos han demostrado que al cabo de 5 días, 60-65% de una dosis administrada se excreta por los riñones, de la cual 20-25% corresponde a tinidazol no modificado. Hasta 5% de la dosis administrada se excreta por las heces.<sup>7</sup>

Los estudios en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <22 mL/min) indican que no hay cambios estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos del tinidazol en estos pacientes. (Véase la Sección 4.2 – **Posología y método de administración**).

## 5.3 Datos de seguridad preclínica

Los estudios de fertilidad en ratas que recibieron 100 mg o 300 mg de tinidazol/kg mostraron ausencia de efecto sobre la fertilidad, peso de los adultos y cachorros, gestación, viabilidad o lactancia. Hubo un incremento leve, no significativo, en la tasa de reabsorción con la dosis de





300 mg/kg.<sup>14</sup> En el estudio de 60 días de duración, el NOAEL relacionado con los efectos adversos testiculares y la espermatogénesis fue de 100 mg/kg.<sup>16</sup>

En estudios de toxicidad aguda en animales (ratones y ratas), la LD<sub>50</sub> para los ratones fue >3600 mg/kg y >2300 mg/kg para la administración oral e intraperitoneal, respectivamente. En cuanto a las ratas, la LD<sub>50</sub> fue >2000 mg/kg para la administración oral e intraperitoneal.<sup>15</sup>

El tinidazol fue mutagénico en la cepa de prueba TA 100, *S. typhimurium* con y sin el sistema de activación metabólica y fue negativo para la mutagenia en la cepa TA 98. Se mezclaron los resultados de mutagenia (positivos y negativos) en las cepas TA 1535, 1537 y 1538. El tinidazol también fue mutagénico en la prueba de cepa de *Klebsiella pneumoniae*. El tinidazol fue negativo para la mutagenia en un sistema de cultivo de células mamarias que utilizó las células pulmonares V79 del hámster chino (sistema de prueba HGPRT) y fue negativo para la genotoxicidad en el ensayo de intercambio de cromátidas hermanas ováricas del hámster chino (CHO). El tinidazol fue positivo para la genotoxicidad in vivo en el ensayo de micronúcleo en ratones.<sup>9-12</sup>

## **6. DETALLES FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Excipientes**

Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Ácido algínico, Estearato de magnesio, Lauril sulfato de sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Dióxido de titanio, Propilenglicol.

### **6.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3 Vida útil**

36 meses.

### **6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento**

Almacenar a no más de 30°C.



## 7. REFERENCIAS

1. Anonymous. Tinidazole Monograph. *Martindale – The Complete Drug Reference* (accessed on-line via Drug Knowledge and Healthcare Series<sup>®</sup> Thomson Micromedex Corporate Solutions). Sweetman SC, *et al* (Eds). Last revised August 9, 2001; pgs. 3-4.  
URL: <http://csi.micromedex.com/hcsdata/mt/mtm4799%2Ds.htm>
2. Anonymous. Miscellaneous Anti-Infectives: Metronidazole. *American Hospital Formulary Service – Drug Information 2002*. McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH *et al* (Eds). American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda, Maryland; 2002; pg. 872.
3. Worldwide Labeling Safety Report: Flushing and Tinidazole, 18July2002.
4. Worldwide Labeling Safety Report: Fever and Tinidazole, 18July2002.
5. Worldwide Labeling Safety Report: Glossitis, Tongue Disorder, Tongue Edema, Tongue Ulceration, and Tinidazole, 18July 2002.
6. Worldwide Labeling Safety Report: Stomatitis, Stomatitis Ulcerative, and Tinidazole, 18July2002.
7. Anonymous. Tinidazole. *DrugDex<sup>®</sup> Drug Evaluations* (accessed on-line via Drug Knowledge and Healthcare Series<sup>®</sup> Thomson Micromedex Corporate Solutions). Grasberger F, *et al* (Eds). Last revised December, 2001; pgs. 8-10. URL: <http://csi.micromedex.com/hcsdata/de/de9091.htm>
8. Mattila J, *et al*. Comparative pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole as influenced by administration route, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Volume 23, Issue 5, May, 1983, pgs. 724-725.
9. Voogd CE, *et al*. The mutagenic action of nitroimidazoles. III. Tinidazole, ipronidazole, panidazole and ornidazole, *Mutation Research*, Volume 48, 1977, pgs 155-162.
10. Dayan J, *et al*. Comparative study in the *Salmonella typhimurium* microsome test, and the HGPRT and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase systems in cultured mammalian cells, *Mutation Research*, Volume 102, 1982, pgs. 1-12.
11. Gupta RL, *et al*. Activation of tinidazole, an antiprotozoal drug to a mutagen by mammalian liver S9, *Mutation Research*, Volume 370, 1996, pgs. 195-201.
12. Lela-Garza CH, *et al*. Tinidazole and emetine cytogenetic effects evaluated by the micronucleus test in mice, *Archives of Investigative Medicine (Mexico)*, Volume 15, no. 4, 1984, pg. 311-316.



13. Wood SG, BA John, LF Chasseaud et al. Pharmacokinetics and metabolism of <sup>14</sup>C-tinidazole in humans. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17:801-809.
14. Data on File: Overview of Mutagenicity, Carcinogenicity and Reproductive Studies with Tinidazole.
15. Miller MW, HL Howes, AR English. Tinidazole, a potent new antiprotozoal agent. *Antimicrob Agents and Chemother* 1970; 9:257-260.
16. Clinical Overview for Tinidazole: Safety Update, 2012 CDS.
17. 2.5 Clinical Overview for Tinidazole: To support addition of ADR frequencies to the table, May 2013.
18. Report of CIOMS Working Groups III and V, Guidelines for Preparing Core Clinical- Safety Information on Drugs, Second Edition.