

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene	5 mg de metronidazol
100 ml de solución contienen	500 mg de metronidazol

Excipiente(s) con efecto conocido

1 ml de solución contiene	
Cloruro de sodio	7,4 mg
Fosfato disódico dodecahidrato	1,5 mg

Contenido electrolítico por 100 ml

Sodio	14 mmol
Cloruros	13 mmol

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución límpida, incolora o ligeramente amarillenta

4. DATOS CLÍNICOS

.

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso hospitalario. Este medicamento está indicado para el tratamiento y profilaxis de las infecciones causadas por microorganismos susceptibles a metronidazol (principalmente bacterias anaerobias).

El metronidazol está indicado en adultos y niños para las siguientes indicaciones:

- infecciones en el tracto gastrointestinal y el área abdominal, como peritonitis, infecciones postquirúrgicas después de cirugías colónicas y rectales, abscesos hepáticos, enfermedades purulentas en las cavidades abdominales y pélvicas
- infecciones del sistema nervioso central (como meningitis, abscesos cerebrales)
- infecciones ginecológicas (como endometritis después de una histerectomía o cesárea, infección puerperal, aborto séptico)
- infecciones de pulmón y pleura (como neumonía necrotizante, neumonía por aspiración, abscesos pulmonares)
- infecciones en las regiones de oído-nariz-garganta y diente-boca-mandíbula (como angina de Vincent)
- infecciones osteoarticulares (como osteomielitis)
- septicemia con tromboflebitis
- endocarditis

- gangrena gaseosa

En una infección mixta aerobia y anaerobia, deben utilizarse antibióticos apropiados para el tratamiento de la infección aerobia además de Metronidazol Braun 5 mg/ml.

Se indica siempre un uso profiláctico antes de operaciones con elevado riesgo de infecciones anaerobias cirugía intraabdominal y ginecológica).

Se deben considerar las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

La dosificación está ajustada en función de la respuesta individual del paciente a la terapia, su edad y peso así como de la naturaleza y gravedad de la patología.

Posología

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

1. Tratamiento de infecciones anaerobias:

Por lo general, se administra 500 mg (100 ml) cada 8 horas. Si está clínicamente indicado, se puede administrar una dosis de carga de 15 mg/kg de peso corporal al inicio del tratamiento.

Alternativamente, se puede administrar una dosis única de 1500 mg (300 ml) el primer día de tratamiento seguida de dosis únicas de 1000 mg (200 ml) los días posteriores.

La duración de la terapia depende del efecto del tratamiento. En la mayoría de casos, un tratamiento de 7-10 días es suficiente. Si está clínicamente indicado, el tratamiento puede continuar más allá de esta duración. (Ver sección 4.4). La dosis diaria máxima recomendada es de 1500 mg/día.

2. Profilaxis contra infecciones postoperatorias causadas por bacterias anaerobias

500 mg, con la administración completada aproximadamente una hora antes de la cirugía. La dosis se repite después de 8 y 16 horas.

Población pediátrica

1. Tratamiento de infecciones anaerobias:

- Niños > 8 semanas y hasta 12 años:
La dosis diaria habitual es de 20-30 mg por kg de peso corporal por día como dosis única o 7,5 mg por kg de peso corporal cada 8 horas. La dosis diaria puede incrementarse a 40 mg por kg de peso corporal, dependiendo de la severidad de la infección.
- Niños < 8 semanas:
15 mg por kg de peso corporal como dosis única o 7,5 mg por kg de peso corporal cada 12 horas.
- En recién nacidos con una edad de gestación < 40 semanas:
La acumulación de metronidazol puede ocurrir durante la primera semana de vida, por lo que las concentraciones de metronidazol en suero deben ser preferiblemente monitorizadas después de unos días de tratamiento.

La duración del tratamiento suele ser de 7-10 días.

2. Profilaxis contra infecciones postoperatorias causadas por bacterias anaerobias:

- Niños < 12 años:
20-30 mg por kg de peso corporal como dosis única administrada 1-2 horas antes de la cirugía.
- Recién nacidos con una edad de gestación < 40 semanas:
10 mg por kg de peso corporal como dosis única antes de la cirugía.

Pacientes con insuficiencia hepática

Dado que, en insuficiencia hepática severa, la vida media en suero se prolonga y el aclaramiento en plasma se retrasa, los pacientes con alteración hepática grave requerirán dosis más bajas. (Ver sección 5.2)

Pacientes con insuficiencia renal

No se considera necesario reducir la dosis, ver sección 5.2.

En pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis convencional de metronidazol debe ser programada después de la hemodiálisis en los días de diálisis para compensar la pérdida de metronidazol durante este procedimiento.

Forma de administración

Uso intravenoso.

El contenido de un frasco debe ser infundido lentamente por vía intravenosa, es decir, 100 ml como máximo, durante no menos de 20 minutos, pero normalmente más de una hora.

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml también puede diluirse antes de su administración, añadiendo el medicamento a una solución vehículo I.V. como cloruro sódico al 0,9% o una solución de infusión de glucosa al 5%.

Los antibióticos prescritos de forma simultánea se administrarán por separado.

4.3. Contraindicaciones

El metronidazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este antibiótico o a otros derivados nitroimidazólicos, así como a cualquiera de los excipientes que figuran en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes con daño hepático severo o trastornos hematopoyéticos (como granulocitopenia), sólo se administrará metronidazol si los beneficios previstos superan claramente los posibles riesgos.

Debido al riesgo de agravación, el metronidazol debe utilizarse en pacientes con enfermedades severas, activas o crónicas, del sistema nervioso periférico y central sólo si los beneficios previstos superan claramente los posibles riesgos.

Se han notificado convulsiones, mioclonía y neuropatía periférica, esta última caracterizada principalmente por el entumecimiento o la parestesia de una extremidad, en pacientes tratados con metronidazol. La aparición de signos neurológicos anormales exige la pronta evaluación de la relación beneficio/riesgo de la continuación del tratamiento.

En caso de reacciones de hipersensibilidad severas (como shock anafiláctico), debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Metronidazol B. Braun 5 mg/ml y establecerse un tratamiento de emergencia por profesionales de la salud.

La diarrea grave y persistente que se produce durante el tratamiento o durante las semanas siguientes, puede deberse a una colitis pseudomembranosa (en la mayoría de los casos causada por *Clostridium difficile*), ver sección 4.8. Esta enfermedad intestinal, provocada por el tratamiento con antibióticos, puede ser mortal y requerirá un tratamiento adecuado inmediato. No se deben administrar medicamentos antiperistálticos.

La duración de la terapia con metronidazol o medicamentos que contengan otros nitroimidazoles no debe exceder los 10 días. Sólo en casos electivos específicos y si es absolutamente necesario, podrá prolongarse el período de tratamiento, acompañado de un seguimiento clínico y de laboratorio adecuados. La repetición del tratamiento debe limitarse en la medida de lo posible y sólo en casos electivos específicos. Estas restricciones deben respetarse estrictamente ya que no se puede excluir con seguridad la posibilidad de que metronidazol desarrolle una actividad mutagénica y porque se ha observado un aumento de la incidencia de ciertos tumores en experimentos con animales.

Se han descrito casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluidos algunos con un desenlace mortal de inicio muy rápido tras el comienzo del tratamiento, en pacientes con síndrome de Cockayne con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico. Por consiguiente, en esta población el metronidazol se debe utilizar tras una minuciosa evaluación de los beneficios y los riesgos y únicamente en caso de que no se disponga 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.

La terapia prolongada con metronidazol puede estar asociada con depresión de la médula ósea, lo que conduce a trastornos hematopoyéticos. Manifestaciones, véase sección 4.8. El recuento de células sanguíneas debe ser cuidadosamente monitoreado durante la terapia prolongada.

Advertencias/precauciones especiales sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por 1 ml de solución; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interferencias con pruebas de laboratorio

El metronidazol interfiere con la determinación enzimática-espectrofotométrica de la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT), la lactato deshidrogenasa (LDH), los triglicéridos y la glucosa hexocinasa, pudiendo dar lugar a valores disminuidos (posiblemente hasta cero).

El metronidazol tiene una alta absorbancia en la longitud de onda a la que se determina el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). Por lo tanto, metronidazol puede enmascarar concentraciones elevadas de enzimas hepáticas cuando se miden mediante métodos de flujo continuo basados en la disminución del punto final de la NADH reducida. Se ha informado de concentraciones inusualmente bajas de enzimas hepáticas, incluyendo valores cero.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con otros medicamentos

- Amiodarona

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

- Barbitúricos

El fenobarbital puede incrementar el metabolismo hepático del metronidazol, reduciendo su vida media plasmática a 3 horas.

- Busulfán

La coadministración con metronidazol puede incrementar significadamente las concentraciones plasmáticas de busulfán. No se ha descrito el mecanismo de interacción. Debido al riesgo potencial de toxicidad grave y mortalidad asociada con los elevados niveles plasmáticos de busulfán, debe evitarse el uso concomitante con metronidazol.

- Carbamazepina

El metronidazol puede inhibir el metabolismo de la carbamazepina y como consecuencia incrementar sus niveles plasmáticos.

- Cimetidina

La administración simultánea de cimetidina puede reducir la eliminación de metronidazol en casos aislados y posteriormente dar lugar a un incremento de las concentraciones séricas de metronidazol.

- Medicamentos anticonceptivos

Algunos antibióticos pueden, en algunos casos excepcionales, disminuir el efecto de las píldoras anticonceptivas al interferir con la hidrólisis bacteriana de los conjugados esteroides en el intestino y reducir así la reabsorción de los esteroides no conjugados. Por lo tanto, los niveles plasmáticos del esteroide activo disminuyen. Esta inusual interacción puede ocurrir en mujeres con una alta excreción de esteroides 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.

- Antagonistas de la vitamina K

El tratamiento concomitante con metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de los antagonistas de la vitamina K, p. ej., derivados de la cumarina, e incrementar el riesgo de hemorragia como consecuencia de la disminución de la degradación hepática. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

- Ciclosporina

Durante la terapia simultánea con ciclosporina y metronidazol existe el riesgo de incremento de las concentraciones séricas de ciclosporina. Se requiere una monitorización frecuente de la ciclosporina y la creatinina.

- Disulfiram

La administración simultánea de disulfiram puede causar estados de confusión o incluso reacciones psicóticas. Se debe evitar la combinación de ambos agentes.

- Fluorouracilo

El metronidazol inhibe el metabolismo del fluorouracilo administrado simultáneamente, es decir, incrementa la concentración plasmática del fluorouracilo.

- Litio

Se debe tener precaución al administrar metronidazol simultáneamente con sales de litio, ya que durante el tratamiento con metronidazol se han observado concentraciones séricas de litio elevadas.

- Micofenolato de mofetilo

Las sustancias que alteran la flora gastrointestinal (p. ej., antibióticos) pueden reducir la biodisponibilidad oral de los productos 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

El metronidazol inhibe el metabolismo de la fenitoína administrada simultáneamente, es decir, se incrementa la concentración plasmática de fenitoína. Por otra parte, la eficacia del metronidazol se reduce cuando se administra fenitoína de forma simultánea.

- Tacrolimus

La coadministración con metronidazol puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. El mecanismo propuesto es la inhibición del metabolismo hepático del tacrolimus a través del CYP 3A4. 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 debe evitarse durante el tratamiento con metronidazol, ya que pueden producirse reacciones adversas como mareos y vómitos (efecto disulfiram).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Ver sección 4.5 “Medicamentos anticonceptivos”.

Embarazo

No se ha demostrado suficientemente la seguridad del uso de metronidazol durante el embarazo. 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 en animales, el metronidazol no mostró efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

Durante el primer trimestre, Metronidazol B. Braun 5 mg/ml se debe utilizar solo para tratar infecciones severas que pongan en peligro la vida, si no hay una alternativa más segura. Durante el segundo y tercer

trimestre, Metronidazol B. Braun 5 mg/ml puede utilizarse para tratar otras infecciones si los beneficios previstos superan claramente cualquier posible riesgo.

Lactancia

Dado que metronidazol se secreta en la leche materna, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento. De hecho, una vez finalizado el tratamiento con metronidazol, la lactancia no debe reanudarse antes de otros 2 - 3 días debido al extenso período de vida media de metronidazol.

Fertilidad

Los estudios en animales sólo indican una posible influencia negativa del metronidazol en el sistema reproductivo masculino si se administran dosis elevadas que superen con creces la dosis máxima recomendada para los seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se usa de acuerdo con las indicaciones, el metronidazol puede alterar la reacción hasta tal punto que la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria se ve afectada. Esto es cierto en un grado aún mayor en combinación con la ingesta de alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se encuentran principalmente relacionadas con el uso prolongado y las dosis elevadas. Los efectos adversos más comunes son náuseas, sensaciones anormales del gusto y riesgo de neuropatía en caso de tratamiento a largo plazo.

A continuación, se listan los siguientes términos para describir la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raros $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles)

MedDRA - Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Superinfecciones con <i>candida</i> (p. ej. infecciones genitales)
	Raros	Colitis pseudomembranosa, durante o después del tratamiento, se manifiesta como diarrea persistente grave. Para obtener más información sobre el tratamiento de emergencia ver sección 4.4.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy raros	Durante la terapia con metronidazol, disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas (granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia)
	Frecuencia no conocida	Leucopenia, anemia aplásica

Trastornos del sistema inmunológico	Raros	Reacciones severas de hipersensibilidad sistémica aguda (anafilaxia, hasta shock anafiláctico), reacciones severas de la piel, ver “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo”. Estas reacciones severas requieren intervención médica inmediata (ver sección 4.4)
	Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas, p. ej., reacciones cutáneas (véase "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo"), angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy raros	Trastornos psicóticos, incluyendo confusión y alucinaciones
	Frecuencia no conocida	Depresión
Trastornos del sistema nervioso**	Muy raros	Encefalopatía, dolor de cabeza, fiebre, somnolencia, mareos, trastornos de la vista y del movimiento, vértigo, ataxia, disartria, convulsiones
	Frecuencia no conocida	Somnolencia o insomnio, mioclonía, convulsiones epileptiformes, neuropatía periférica que se manifiesta como parestesia, dolor, sensación de pelaje y hormigueo en las extremidades, meningitis aséptica
Trastornos oculares	Muy raros	Alteraciones visuales (p. ej., visión doble y miopía)
	Frecuencia no conocida	Crisis oculógira, neuropatía óptica/neuritis (casos aislados)
Trastornos cardíacos	Raros	Cambios en el ECG, como aplanamiento de la onda T
Trastornos gastrointestinales	Muy raros	Pancreatitis
	Frecuencia no conocida	Vómitos, náuseas, diarrea, glositis y estomatitis, eructación con sabor amargo, presión epigástrica, sabor metálico, lengua vellosa, disfagia (causada por los efectos nerviosos centrales del metronidazol)
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Valores anormales de enzimas hepáticas y bilirrubina, hepatitis, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy raros	Reacciones alérgicas en la piel (p. ej., prurito, urticaria), síndrome STEVENS-JOHNSON, necrólisis epidérmica tóxica. Estas dos requieren intervención médica inmediata (ver sección 4.4)
	Frecuencia no conocida	Eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raros	Artralgia, mialgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Orina oscura (causada por los metabolitos del metronidazol)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Irritaciones venosas (hasta tromboflebitis), estados de debilidad, fiebre

*Durante la administración prolongada, es obligatorio la monitorización del recuento de células sanguíneas.

** Si aparecen convulsiones epileptiformes o signos de neuropatía periférica o encefalopatía, el médico tratante debe ser informado inmediatamente.

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y severidad de las reacciones adversas en niños es la misma que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Como signos y síntomas de la sobredosis pueden aparecer los efectos indeseables descritos en la sección 4.8.

Tratamiento

No existe un tratamiento o antídoto específico frente a una sobredosis de metronidazol.

Si se requiere, el metronidazol puede ser eliminado de forma eficaz mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Antibacteriano para uso sistémico – derivados imidazólicos (código ATC: J01X D01).

Mecanismo de acción

El metronidazol es un profármaco que afecta directamente al ADN de la bacteria anaerobia. En condiciones anaeróbicas, los radicales nitrosos que actúan sobre el ADN, se forman a partir de metronidazol por la enzima bacteriana piruvato-ferridoxin-oxidoreductasa, con oxidación de la ferredoxina y la flavodoxina. Los radicales nitrosos forman aductos con pares de bases del ADN, lo que conduce a la ruptura de la cadena de ADN y consecutivamente a la muerte celular.

Puntos de corte

Para los ensayos de metronidazol se aplican series habituales de dilución. Se ha establecido la siguiente concentración mínima inhibitoria para distinguir microorganismos sensibles de resistentes:

Los puntos de corte de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (v. 11.0) que separan organismos sensibles (S) de organismos resistentes (R) son los siguientes:

Organismos	S	R
-------------------	----------	----------

<i>Clostridioides difficile</i> ¹⁾	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Otros anaerobios Gram-positivos (que no sean <i>Clostridioides difficile</i>)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Anaerobios Gram-negativos	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l
Puntos de corte no relacionados con la especie	IE ²	IE ²

¹ El valor del umbral se basa en el valor de corte epidemiológico (ECOFF), que distingue la población de tipo salvaje de los aislados con resistencia adquirida.

Lista de organismos sensibles y resistentes

Fuente: Oficina Central para el Análisis de Datos de Resistencia en Antibióticos de acción sistémica
Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika,
Alemania, Enero 2011:

Especies comúnmente susceptibles
<p>Anaerobios</p> <p><i>Bacteroides fragilis</i></p> <p><i>Clostridium difficile</i>[°]</p> <p><i>Clostridium perfringes</i>^{°Δ}</p> <p><i>Fusobacterium spp.</i>[°]</p> <p><i>Peptoniphilus spp.</i>[°]</p> <p><i>Porphyromonas spp.</i>[°]</p> <p><i>Prevotella spp.</i></p> <p><i>Veilonella spp.</i>[°]</p>
<p>Otros microorganismos</p> <p><i>Entamoeba histolytica</i>[°]</p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i>[°]</p> <p><i>Giardia lamblia</i>[°]</p> <p><i>Trichomonas vaginalis</i>[°]</p>

Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema
<p>Aerobios gramnegativos</p> <p><i>Helicobacter pylori</i></p>

Organismos intrínsecamente resistentes
<p>Todos los aerobios obligados</p> <p>Microorganismos grampositivos</p> <p><i>Enterococcus spp.</i></p> <p><i>Staphylococcus spp.</i></p> <p><i>Streptococcus spp.</i></p> <p>Microorganismos gramnegativos</p> <p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p><i>Haemophilus spp.</i></p>

[°] En el momento de la publicación de estas tablas, no había datos actualizados disponibles. En la bibliografía principal, las guías de consulta estándar y las recomendaciones terapéuticas se consideran sensibles las respectivas cepas.

Δ Sólo para ser utilizado en pacientes con alergia a la penicilina.

Mecanismos de resistencia al metronidazol

Los mecanismos de resistencia al metronidazol todavía se entienden sólo en parte.

En *H. pylori*, la resistencia al metronidazol es causada por mutaciones de un gen que codifica la NADPH reductasa. Estas mutaciones conducen a un intercambio de aminoácidos, haciendo que la enzima se vuelva inactiva. Por lo tanto, el paso de activación del metronidazol al radical nitroso activo no tiene lugar.

Las cepas de *Bacteroides* resistentes al metronidazol poseen genes que codifican para reductasas de nitroimidazoles que convierten los nitroimidazoles en aminoimidazoles. Por lo tanto, se inhibe la formación de los radicales nitrosos antibacterianos.

Existe una resistencia cruzada total entre el metronidazol y los otros derivados del nitroimidazol (tinidazol, ornidazol, nimorazol).

La prevalencia de la resistencia adquirida de especies individuales puede variar dependiendo de la región y el tiempo. Por lo tanto, información específica sobre las resistencias locales es fundamental para el tratamiento adecuado de infecciones graves. Si hay dudas sobre la eficacia del metronidazol debido a la situación de resistencia local, se debe buscar el asesoramiento de expertos. Especialmente, en el caso de infecciones severas o fracaso del tratamiento, se requiere un diagnóstico microbiológico que incluya la determinación de las especies del microorganismo y su susceptibilidad al metronidazol.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Como Metronidazol B. Braun 5 mg/ml se infunde por vía intravenosa, la biodisponibilidad es del 100 %.

Distribución

El metronidazol se distribuye ampliamente en los tejidos corporales después de la inyección. El metronidazol aparece en la mayoría tejidos y líquidos corporales, incluidos bilis, huesos, abscesos cerebrales, líquido cefalorraquídeo, hígado, saliva, líquido seminal y secreciones vaginales, y alcanza concentraciones similares a las del plasma. Metronidazol también se difunde a través de la placenta alcanzando la circulación fetal rápidamente y se encuentra en la leche materna de madres lactantes en concentraciones equivalentes a las del suero. La unión a proteínas es inferior al 20%, el volumen aparente de distribución es de 36 litros.

Metabolismo o Biotransformación

El metronidazol se metaboliza en el hígado por medio de la oxidación de la cadena lateral y la formación de glucurónidos. Sus metabolitos incluyen un producto de oxidación ácida, un derivado hidroxilo y glucurónido. El metabolito principal en el suero es el metabolito hidroxilado, el metabolito principal en la orina es el metabolito ácido.

Eliminación

Aproximadamente el 80% de la sustancia se excreta por la orina, con menos del 10% en forma de principio activo no modificado. Pequeñas cantidades se excretan a través del hígado, eliminándose a través de las heces. La vida media de eliminación es de 8 (6 - 10) horas.

Población pediátrica

Ver sección 4.2.

Características en grupos de pacientes especiales:

La insuficiencia renal retrasa la excreción en un grado no importante.

En las enfermedades hepáticas graves cabe esperar un retraso en la aclaración plasmática y una prolongación de la vida media del suero (hasta 30 h).

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

La eficacia del metronidazol depende del cociente de la concentración sérica máxima (C_{máx}) y de la concentración mínima inhibitoria (CMI) pertinente para el microorganismo en cuestión.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de la dosis única

La dosis tóxica más baja publicada para metronidazol administrado por vía intravenosa se refiere a 30 mg/kg de peso corporal.

Toxicidad por dosis repetidas

En los perros, los efectos tóxicos después de la administración repetida aparecieron en forma de ataxia y temblor. En las investigaciones realizadas en monos se demostró un aumento, dosis dependiente, de la degeneración hepatocelular tras su administración durante un año.

Potencial mutagénico y tumoral

Se ha demostrado que el metronidazol es cancerígeno en el ratón y en la rata después de una administración oral crónica, pero estudios similares en el hámster han dado resultados negativos. Los estudios epidemiológicos no han proporcionado pruebas claras de un aumento del riesgo carcinógeno en los seres humanos. Se ha demostrado que el metronidazol es mutagénico en bacterias in vitro. En los estudios realizados en células de mamíferos in vitro, así como en roedores o en seres humanos in vivo, no hubo pruebas adecuadas de un efecto mutagénico del metronidazol, y algunos estudios informaron de efectos mutagénicos, mientras que otros estudios fueron negativos.

Toxicidad en la reproducción

No se han observado efectos teratogénicos ni otros efectos embriotóxicos en las investigaciones con ratas y conejos. Tras la administración repetida de metronidazol a ratas durante 26 - 80 semanas, la distrofia testicular y prostática sólo se ha observado con altas dosis.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, fosfato disódico dodecahidrato, ácido cítrico monohidrato, agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir

3 años.

Después de abrir el envase por primera vez

El contenido no utilizado debe ser descartado y no almacenado para su uso posterior.

Después de la dilución

Desde el punto de vista microbiológico, las diluciones deben utilizarse inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.
Mantener en su envase exterior para protegerlo de la luz.
Condiciones de almacenamiento del producto diluido, véase la sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Metronidazol B. Braun 5 mg/ml se presenta acondicionado en botellas de polietileno (Ecoflac Plus®) conteniendo 100 y 300 ml, en envase unitario y envase clínico de 20 unidades.

Puede ser que todos los formatos no estén comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Deseche el envase y cualquier contenido no utilizado después de su uso.

El producto puede diluirse en soluciones de cloruro de sodio al 0,9% p/v o de glucosa al 5% p/v para su infusión. Para los procedimientos de dilución deben respetarse las precauciones habituales de asepsia.

Sólo debe utilizarse si la solución es clara e incolora o ligeramente amarillenta y si el recipiente y su cierre no presentan signos visibles de daños.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B.Braun Medical S.A.
Ctra. Terrassa, 121
08191 Rubí (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 59.662

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha autorización: 16.02.93
Fecha última renovación: 01.02.98

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2022