

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metronidazol Normon 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 ml de solución contienen 500 mg de metronidazol:

Excipientes con efecto conocido:

Cada 100 ml de solución contienen 359 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución incolora o ligeramente amarillenta y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por microorganismos sensibles al metronidazol (principalmente bacterias anaeróbicas). Metronidazol está indicado en adultos y niños para las siguientes indicaciones cuando están provocadas por bacterias sensibles al metronidazol:

- infecciones del sistema nervioso central (p. ej., absceso cerebral, meningitis)
- infecciones del pulmón y la pleura (p. ej., neumonía necrosante, neumonía por aspiración, absceso pulmonar)
- endocarditis
- infecciones en el tracto gastrointestinal y en el área abdominal (p. ej., peritonitis, absceso hepático, infecciones posquirúrgicas tras una cirugía colon y recto, enfermedades purulentas en las cavidades abdominal y pélvica)
- infecciones ginecológicas (p. ej., endometriosis tras una histerectomía o cesárea, pirexia puerperal, aborto séptico)
- infecciones en las regiones de oído-nariz-garganta y dientes-boca-mandíbula (p. ej., gingivoestomatitis ulcerosa necrosante)
- infecciones de huesos y articulaciones (p. ej., osteomielitis)
- gangrena gaseosa
- septicemia con tromboflebitis. infecciones en las regiones de oído-nariz-garganta y dientes-boca-mandíbula (p. ej., gingivoestomatitis ulcerosa necrosante)

En una infección mixta aeróbica y anaeróbica, se deben emplear antibióticos apropiados para el tratamiento de la infección aeróbica además de metronidazol 5 mg/ml. Puede estar indicado un uso profiláctico antes de operaciones con alto riesgo de infecciones anaeróbicas (operaciones ginecológicas e intraabdominales).

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se ajusta según la respuesta individual de cada paciente al tratamiento, su edad y peso corporal, y en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad. Deben seguirse las siguientes pautas de dosificación:

Adultos y adolescentes

Tratamiento de infecciones anaeróbicas

500 mg (100 ml) por perfusión intravenosa cada 8 horas, siendo sustituido, tan pronto como sea posible, por vía oral. De manera alternativa, se pueden administrar 1000 mg – 1500 mg diarios como dosis única. La duración del tratamiento depende del efecto del mismo. En la mayoría de los casos, el ciclo del tratamiento de 7 días será suficiente. Si se indica desde una perspectiva clínica, el tratamiento puede prolongarse más allá de este tiempo, aunque, por lo general, no debería superarse la duración de 10 días. (Ver también la sección 4.4).

Profilaxis frente a la infección posquirúrgica provocada por bacterias anaeróbicas:

500 mg con administración completa aproximadamente una hora antes de la intervención. La dosis se repite tras 8 y 16 horas

Población pediátrica

Tratamiento de infecciones anaeróbicas

- Niños de 8 semanas a 12 años de edad:

La dosis diaria habitual es de 20-30 mg/kg/día como dosis única o dividida en 7,5 mg/kg cada 8 horas. La dosis diaria podría incrementarse a 40 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la infección.

- Niños menores de 8 semanas de edad:

15 mg/kg como dosis única diaria o dividida en 7,5 mg/kg cada 12 horas.

- En recién nacidos con una edad gestacional inferior a las 40 semanas:

- se puede producir acumulación de metronidazol durante la primera semana de vida, por tanto, las concentraciones plasmáticas de metronidazol deberían supervisarse preferiblemente tras algunos días de tratamiento

La duración del tratamiento es, generalmente, de 7 días.

Profilaxis frente a una infección posquirúrgica provocada por bacterias anaeróbicas

Niños menores de 12 años: 20-30 mg/kg como dosis única administrada 1-2 horas antes de la cirugía.

Recién nacidos con una edad gestacional menor a 40 semanas: 10 mg/kg peso como dosis única antes de la operación.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere reducir la dosis, ver la sección 5.2.

En pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis habitual de metronidazol debería programarse después de la hemodiálisis en los días en que se recibe diálisis para compensar el escape de metronidazol durante el procedimiento.

Pacientes con insuficiencia hepática

A medida que se prolonga la semivida sérica y se retrasa el aclaramiento plasmático en casos de insuficiencia hepática grave, los pacientes con enfermedad hepática grave requerirán dosis más bajas (ver la sección 5.2).

Método de administración

Uso intravenoso.

Metronidazol inyectable debe administrarse como perfusión intravenosa en 30-60 minutos.

Puede administrarse solo o de manera simultánea (pero de forma separada) con otros agentes antibacterianos adecuados por vía parenteral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a los derivados del nitroimidazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe recomendar a los pacientes que no consuman alcohol durante el tratamiento con metronidazol (ver sección 4.5).

En pacientes con daño hepático grave o hematopoyesis alterada (p. ej., granulocitopenia), el metronidazol solo debe emplearse si los beneficios esperados superan claramente los peligros potenciales.

Debido al riesgo de agravamiento, el metronidazol deber emplearse también en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central y periférico graves, activas o crónicas, solo si los beneficios esperados superan claramente los peligros potenciales.

En pacientes tratados con metronidazol, se han notificado convulsiones, mioclonías y neuropatía periférica, esta última caracterizada principalmente por entumecimiento o parestesia de una extremidad. La aparición de signos neurológicos anormales exige una rápida evaluación de la relación beneficio/riesgo de la prosecución de la terapia.

En caso de reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., *shock* anafiláctico), se debe suspender inmediatamente el tratamiento con metronidazol y se debe instaurar un tratamiento de emergencia, que se ha de iniciar por profesionales sanitarios.

La diarrea grave persistente que aparece durante el tratamiento o durante las semanas posteriores puede deberse a una colitis pseudomembranosa (en la mayoría de los casos causada por *clostridium difficile*), ver sección 4.8. Esta enfermedad intestinal, precipitada por el tratamiento con antibióticos, puede poner en peligro la vida y requiere 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. Solo en casos electivos específicos y si resulta definitivamente necesario, el período de tratamiento puede extenderse, acompañado de un seguimiento clínico y de laboratorio adecuados. La

repetición de la terapia debe restringirse tanto como sea posible y solo a casos electivos específicos. Estas restricciones deben considerarse estrictamente porque no se puede excluir con seguridad la posibilidad de que el metronidazol desarrolle actividad mutagénica y porque en experimentos con animales se ha observado un aumento de la incidencia de ciertos tumores.

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 una posible daño hepático y que dejen de tomar metronidazol.

Un tratamiento prolongado con metronidazol puede estar asociado con depresión de la médula ósea, lo que conduce a una alteración de la hematopoyesis. Ver las manifestaciones en la sección 4.8. Los recuentos de células sanguíneas deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento prolongado.

Reacciones de la piel

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 4.8). En caso que se presenten síntomas o signos de PEGA, SSJ o NET se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con Metronidazol.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 359 mg de sodio por 100 ml equivalente a 18% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El metronidazol interfiere con la determinación enzimático-espectrofotométrica de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexoquinasa, lo que da como resultado 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-adenina (NADH). Por lo tanto, las concentraciones elevadas de enzimas hepáticas pueden enmascarse con metronidazol cuando se miden mediante métodos de flujo continuo basados en la disminución del punto final en la reducción de NADH. Se han informado concentraciones de enzimas hepáticas inusualmente bajas, incluidos valores cero.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

Amiodarona

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes con la coadministración de metronidazol y amiodarona. Puede ser apropiado supervisar el intervalo QT en el ECG si se emplea amiodarona en combinación con metronidazol. Se debe advertir 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

El fenobarbital puede aumentar el metabolismo hepático del metronidazol, reduciendo su semivida plasmática a 3 horas. Busulfán La coadministración de busulfán con metronidazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de busulfán. No se ha descrito el mecanismo de interacción. Debido al potencial de toxicidad grave y mortalidad asociada con niveles plasmáticos elevados de busulfán, debe evitarse el uso concomitante con metronidazol.

Carbamazepina

El metronidazol puede inhibir el metabolismo de la carbamazepina y, como consecuencia, elevar las concentraciones plasmáticas.

Cimetidina

La cimetidina, si se administra de manera concomitante, puede reducir la eliminación del metronidazol en casos aislados y, de forma subsecuente, conducir a un aumento de las concentraciones séricas de metronidazol.

Anticonceptivos

En algunos casos excepcionales, algunos antibióticos pueden disminuir el efecto de las píldoras anticonceptivas al interferir con la hidrólisis bacteriana de conjugados de esteroides en el intestino y, por lo tanto, reducir la reabsorción de esteroides no conjugados. Por tanto, los niveles plasmáticos del esteroide activo disminuyen. Esta interacción inusual puede ocurrir en mujeres con una alta excreción de conjugados de esteroides a través de la bilis. Hay informes de casos de fallo de los anticonceptivos orales en asociación con diferentes antibióticos, p. ej. ampicilina, amoxicilina, tetraciclinas y también metronidazol.

Derivados cumarínicos

El tratamiento concomitante con metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de estos y aumentar el riesgo de hemorragia como resultado de la disminución de la degradación hepática. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del anticoagulante.

Ciclosporina

Durante el tratamiento simultáneo con ciclosporina y metronidazol, existe el riesgo de un aumento de las concentraciones séricas de ciclosporina. Se requiere un control frecuente de ciclosporina y creatinina. Disulfiram La administración simultánea de disulfiram puede provocar estados de confusión o incluso reacciones psicóticas. Debe evitarse la combinación de ambos agentes.

5- fluorouracilo

El metronidazol inhibe el metabolismo del fluorouracilo administrado concomitantemente, es decir, aumenta la concentración plasmática de fluorouracilo.

Litio

Se debe tener precaución cuando se administre metronidazol simultáneamente con sales de litio porque se han observado concentraciones séricas elevadas de litio estando en tratamiento con metronidazol.

Micofenolato de mofetilo

Las sustancias que alteran la flora gastrointestinal (p. ej., antibióticos) pueden reducir la biodisponibilidad oral de los productos con ácido micofenólico. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica y de laboratorio para detectar evidencia de disminución del efecto inmunosupresor del ácido micofenólico durante la terapia concomitante con agentes antiinfecciosos.

Fenitoína

El metronidazol inhibe el metabolismo de la fenitoína administrada concomitantemente, es decir, aumenta la concentración plasmática de fenitoína. Por otro lado, la eficacia del metronidazol se reduce cuando se administra fenitoína al mismo tiempo.

Tacrolimus

La coadministración con metronidazol puede aumentar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus. El mecanismo propuesto es la inhibición del metabolismo de tacrolimus hepático a través de CYP 3A4. Los niveles sanguíneos de tacrolimus y la función renal deben controlarse con frecuencia, y la dosis debe ajustarse en consecuencia, especialmente después del inicio o la interrupción del tratamiento con metronidazol en pacientes que están estabilizados con su régimen de tacrolimus.

Otras formas de interacción

Alcohol

Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol y durante las 48 horas posteriores a su administración, ya que pueden producirse reacciones adversas como mareos y vómitos (efecto similar al disulfiram).

No existe ningún tipo de incompatibilidad terapéutica con ninguno de los anti-infecciosos utilizados generalmente.

Puede administrarse simultáneamente, aunque separadamente (es decir, no en el mismo envase) el metronidazol con los otros antiinfecciosos (para evitar una posible incompatibilidad química).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en mujeres y hombres

Ver sección 4.5 “Anticonceptivos”

Embarazo

No se ha demostrado suficientemente la seguridad del uso de metronidazol durante el embarazo. En concreto, los informes sobre el uso durante el embarazo temprano son contradictorios. Algunos estudios indicaron una mayor tasa de malformaciones. En experimentos con animales, el metronidazol no mostró efectos teratogénicos (ver sección 5.3).

Durante el primer trimestre, el metronidazol 5 mg/ml solo debe usarse para tratar infecciones graves que amenazan la vida, si no existe una alternativa más segura. Durante el segundo y tercer trimestre, el metronidazol 5 mg/ml también puede usarse para tratar otras infecciones si los beneficios esperados superan claramente cualquier posible riesgo.

Lactancia

Dado que el metronidazol se excreta en la leche materna, la lactancia debe suspenderse durante el tratamiento. Asimismo, tras concluir el tratamiento con metronidazol, la lactancia no debe reanudarse hasta pasados otros 2-3 días debido al periodo prolongado de semivida del metronidazol.

Fertilidad

Los estudios en animales han indicado una influencia negativa sobre el sistema reproductor masculino; sin embargo, esto solo se observó en dosis muy altas que superaron con creces la dosis recomendada para los seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se emplea según las indicaciones, el metronidazol puede alterar la reactividad hasta el punto de que la capacidad para conducir o utilizar maquinaria se vea afectada. Esto es cierto en un grado aún mayor al comienzo del tratamiento o en combinación con la ingesta de alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se asocian principalmente con el uso prolongado o dosis altas. Los efectos más frecuentemente observados son náuseas, sensaciones anormales del gusto y riesgo de neuropatía en caso de tratamiento a largo plazo.

En la siguiente lista, se emplean los siguientes términos para la descripción de las frecuencias de los efectos adversos:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

Poco frecuentes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$

Muy raras: $< 1/10,000$

No conocidas: (No se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infectaciones

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

Raras: Colitis pseudomembranosa, que puede producirse durante o tras el tratamiento, manifestándose como diarrea grave persistente. Ver la sección 4.4 para los datos acerca del tratamiento de emergencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: durante el tratamiento con metronidazol, disminución del recuento de leucocitos y plaquetas (granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia)

No conocida: leucopenia, anemia aplásica.

- *Trastornos del sistema inmunológico*

Raras: reacciones de hipersensibilidad sistémica aguda grave: anafilaxia, hasta *shock* anafiláctico.

Muy raras: reacciones cutáneas graves, ver "Trastornos de la piel y subcutáneos" a continuación.

Estas reacciones moderadas requieren intervención terapéutica inmediata.

No conocida: reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas, p. ej. reacciones cutáneas (ver "Trastornos de la piel y subcutáneos" a continuación) angioedema.

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocida: anorexia

- *Trastornos psiquiátricos*

Muy raras: trastornos psicóticos como estados de confusión, alucinaciones.

No conocidas: depresión

- *Trastornos del sistema nervioso*

Muy raras: encefalopatía, dolor de cabeza, fiebre, somnolencia, mareos, alteraciones de la vista y del movimiento, vértigo, ataxia, disartria, convulsiones.

No conocida: somnolencia o insomnio, mioclonías, convulsiones, neuropatía periférica que se manifiesta como parestesia, dolor, sensación de pelos y hormigueo en las extremidades. Meningitis aséptica

Trastornos oculares

Muy raras: alteración de la visión, p. ej. diplopía, miopía.

No conocida: crisis oculógira, neuropatía / neuritis óptica (casos aislados)

Trastornos cardiacos

Raras: cambios en el ECG como aplanamiento de la onda T

- *Trastornos del oído y del laberinto:*

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

- *Trastornos gastrointestinales*

Muy raras: pancreatitis

No conocidas: vómitos, náuseas, diarrea, glositis y estomatitis, eructos con sabor amargo, presión epigástrica, sabor metálico, lengua saburral. Disfagia (provocada por los efectos del metronidazol sobre el sistema nervioso central)

- *Trastornos hepato biliares:*

- Se ha notificado aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), hepatitis colestásica o mixta y daño hepatocelular, a veces con ictericia.

- Se han notificado casos de fallo hepático que requiere trasplante de hígado, en pacientes tratados con metronidazol en combinación con otros antibióticos.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy raras: reacciones alérgicas de la piel, p. ej., prurito, urticaria síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (notificaciones aisladas)

No conocida: eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: artralgia, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: orina oscurecida (debido a un metabolito del metronidazol)

- *Generales*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No conocida: irritaciones de las venas (hasta tromboflebitis) tras la administración intravenosa, astenia, fiebre

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Los síntomas más comunes tras una sobredosis son náuseas, vómitos, antojos de comida, sabor metálico en la boca, dolor de cabeza y mareos. Con menor frecuencia, se observan insomnio, somnolencia, inhibición del SNC, oliguria y tinción oscura de la orina. Se han notificado casos aislados de ototoxicidad y convulsiones.

No hay un antídoto específico para la sobredosificación con metronidazol. En el caso de que se sospeche que se pueda haber producido ingestión masiva se instituirá un tratamiento sintomático. Si resulta necesario, el metronidazol puede eliminarse eficazmente mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos para uso sistémico - derivados de imidazol. Código ATC J01XD01.

Mecanismo de acción

El metronidazol afecta directamente al metabolismo del ADN de las bacterias anaeróbicas. El metronidazol en sí es ineficaz. Es un compuesto estable capaz de penetrar en microorganismos. En condiciones anaeróbicas, los radicales nitroso que actúan sobre el ADN se forman a partir de metronidazol por la piruvato-ferredoxina-oxidoreductasa microbiana, con oxidación de ferredoxina y flavodoxina. Los radicales nitroso forman aductos con pares de bases del ADN, lo que conduce a la rotura de la cadena de ADN y, consecutivamente, a la muerte celular.

Relación PK/PD

La eficacia del metronidazol depende principalmente del cociente de la concentración sérica máxima (c_{max}) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) relevante para el microorganismo en cuestión.

Puntos de corte

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

Los puntos de corte de EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, versión 11.0, enero de 2021) que separan los organismos susceptibles (S) de los resistentes (R) son los siguientes:

| Organismo | Susceptible | Resistente |
|--|-------------|------------|
| <i>Clostridioides difficile</i> ¹ | ≤ 2 mg/L | > 2 mg/L |
| Otros anaerobios grampositivos | ≤ 4 mg | > 4 mg/L |
| Anaerobios gramnegativos | ≤ 4 mg | > 4 mg/L |

¹Los puntos de corte se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFF) y se aplican al tratamiento oral de las infecciones por *C. difficile* con metronidazol. No hay datos clínicos concluyentes sobre la relación entre las CMI y los resultados

Lista de organismos susceptibles y resistentes.

Fuente: Oficina central para el análisis de datos de resistencia a antibióticos sistémicos) (Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten bei systemisch wirkenden Antibiotika; Z.A.R.S.) Alemania, enero de 2011

| |
|--|
| Especies frecuentemente susceptibles |
| Anaeróbicas |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Clostridium difficile</i> [°] |
| <i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ} |
| <i>Fusobacterium spp.</i> [°] |
| <i>Peptoniphilus spp.</i> [°] |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> [°] |
| <i>Porphyromonas spp.</i> [°] |
| <i>Prevotella spp.</i> |
| <i>Veillonella spp.</i> [°] |
| Otros microorganismos |
| <i>Entamoeba histolytica</i> [°] |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> [°] |
| <i>Giardia lamblia</i> [°] |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> [°] |

| |
|---|
| Especies para las que la resistencia adquirida puede suponer un problema |
| Aerobios gramnegativos |
| <i>Helicobacter pylori</i> |

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

[°]En el momento de la publicación de estas tablas, no se disponía de datos actualizados. En la literatura primaria, los libros de referencia estándar y las recomendaciones terapéuticas se asume la susceptibilidad de las cepas respectivas.

^Δ Solo para ser utilizado en pacientes con alergia a la penicilina

Mecanismos de resistencia al metronidazol

Los mecanismos de la resistencia al metronidazol todavía se comprenden solo parcialmente. La resistencia de *H. pylori* al metronidazol es causada por mutaciones de un gen que codifica la NADPH nitrorreductasa. Estas mutaciones conducen a un intercambio de aminoácidos, lo que hace que la enzima sea inactiva. Por tanto, no tiene lugar la etapa de activación del metronidazol al radical nitroso activo. Las cepas de bacteroides resistentes al metronidazol poseen genes que codifican las nitroimidazol reductasas que

convierten los nitroimidazoles en aminoimidazoles. Por tanto, se inhibe la formación de radicales nitrosos antibacterianamente eficaces.

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, según la región y la época. Por lo tanto, se debe disponer de información local específica sobre resistencias especialmente para el tratamiento adecuado de infecciones graves. Si existen dudas sobre la eficacia del metronidazol debido a la situación de resistencia local, se debe buscar el consejo de un experto.

Especialmente en el caso de infecciones graves o fallo del tratamiento, se requiere un diagnóstico microbiológico que incluya la determinación de la especie del microorganismo y su susceptibilidad al metronidazol.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Dado que el metronidazol 5 mg/ml se administra 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 de los tejidos y líquidos corporales, incluidos la bilis, los huesos, el absceso cerebral, el líquido cefalorraquídeo, el hígado, la saliva, el líquido seminal y las secreciones vaginales, y alcanza concentraciones similares a las del plasma. También se difunde a través de la placenta y se encuentra en la leche materna de las madres lactantes en concentraciones equivalentes a las del suero. La unión a proteínas es inferior al 20 % y el volumen aparente de distribución es de 36 litros.

Biotransformación:

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

Eliminación:

Aproximadamente el 80 % de la sustancia se excreta en la orina con menos del 10 % en forma de sustancia farmacológica inalterada. Pequeñas cantidades se excretan a través del hígado. La vida media de eliminación es de 8 (6-10) horas.

Características en grupos especiales de pacientes

La insuficiencia renal retrasa la excreción en un grado irrelevante. Es de esperar un aclaramiento plasmático retardado y una semivida sérica prolongada (hasta 30 h) en la enfermedad hepática grave.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad de dosis única

La dosis tóxica más baja de metronidazol administrado por vía intravenosa publicada se ha establecido en 100 mg/kg de peso corporal.

Toxicidad por dosis repetidas

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

Potencial mutagénico y tumorigénico

El metronidazol tiene un efecto mutagénico en bacterias después de la nitrorreducción. Las investigaciones metodológicamente válidas no arrojaron ningún hallazgo que sugiriera un efecto mutagénico en células de mamíferos *in vitro* e *in vivo*. Las investigaciones sobre linfocitos de pacientes tratados con metronidazol no arrojaron ningún hallazgo relevante que indique efectos dañinos para el ADN.

Hay hallazgos que sugieren un efecto tumorigénico en ratas y ratones. Es de destacar que hubo una mayor tasa de tumores pulmonares en ratones después de la administración oral. Los estudios epidemiológicos en humanos no han encontrado evidencia clara de que el metronidazol sea cancerígeno; el metronidazol se considera carcinógeno en animales cuando se utilizan dosis altas muy por encima de las dosis terapéuticas y no hay datos suficientes para considerarlo como carcinógeno humano.

Toxicidad para la reproducción

No se han observado efectos teratogénicos u otros efectos embriotóxicos en investigaciones con ratas y conejos. Después de la administración repetida de metronidazol a ratas durante un periodo de entre 26 y 80 semanas se ha observado distrofia testicular y prostática solo a dosis altas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidrógenofosfato de sodio, ácido cítrico monohidrato, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Aunque no existe ningún tipo de incompatibilidad terapéutica con ninguno de los fármacos antiinfecciosos utilizados generalmente, es aconsejable que se administren separadamente para evitar una posible incompatibilidad química.

No se recomiendan las mezclas intravenosas de metronidazol y otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

Bolsas: 2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Bolsas: Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar o refrigerar.

Desechar si se observan alteraciones en el envase o en el líquido que contiene.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsas: Bolsa de plástico con sobrebolsa de plástico. Envases clínicos con 50 bolsas para perfusión de 100 ml y 20 bolsas para perfusión de 300 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases..

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debido a que metronidazol es sensible a la luz, solo se extraerá la sobreenvoltura de la bolsa inmediatamente antes de su administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.224

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

Fecha primera Autorización: Octubre 1998.
Última Renovación de la Autorización: Julio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).