

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml, solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución inyectable al 0,5% p/v de metronidazol

Cada frasco de 100 ml contiene:

Metronidazol (D.O.E.)..... 500 mg

Excipientes: Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Es una solución límpida e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- a. Tratamiento de las infecciones en las que las bacterias anaerobias han sido identificadas o en las que se sospecha su poder patógeno, especialmente el *Bacteroides fragilis* y otras especies de *Bacteroides* y no *Bacteroides* para las que el metronidazol es bactericida, tales como las fusobacterias, eubacterias, *Clostridium* y estreptococos anaerobios.

El metronidazol inyectable ha sido utilizado con éxito en:

- Septicemia, Bacteriemia.
- Infecciones de las heridas operatorias,
- Absceso cerebral.
- Infecciones intraabdominales post-operatorias.
- Absceso pélvico. Celulitis pélvica.
- Tromboflebitis séptica.
- Sepsis puerperal.
- Osteomielitis.
- Meningitis purulenta.
- Gangrena gaseosa.
- Neumonía necrotizante.
- Gingivitis aguda ulcerativa.

En cuyas infecciones se han aislado una o más bacterias anaerobias de las arriba reseñadas.

- b. Prevención de las infecciones post-operatorias debidas a bacterias anaerobias, especialmente las especies de *Bacteroides* y estreptococos anaerobios.

Deben tenerse en cuenta las Directrices oficiales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuados de los antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

En pacientes con graves infecciones por anaerobios, para los que la medicación oral no es posible o está contraindicada.

En pacientes que precisen cirugía y que:

- Tienen o se sospecha que tienen sepsis anaeróbica, como septicemia, peritonitis, abscesos pélvicos o subfréncicos.
- Tienen una enfermedad ulcerativa del intestino.
- En la operación, muestran signos de sepsis anaeróbica, establecida o inminente.
- Son sometidos a intervenciones quirúrgicas en las cuales hay contaminación con gérmenes anaerobios de los tractos gastrointestinal o genital femenino y de la orofaringe.

La inyección de METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml debe administrarse en perfusión intravenosa en 30-60 minutos.

Puede administrarse sola o simultáneamente (pero por separado) con otros agentes antibacterianos apropiados por vía parenteral.

a. Tratamiento:

Adultos y niños mayores de 12 años: 100 ml por perfusión intravenosa cada 8 horas, siendo sustituido, tan pronto como sea posible, por vía oral. En ningún caso el tratamiento deberá tener una duración superior a los siete días, salvo cuando las circunstancias lo aconsejen, dependiendo de la evaluación clínica y bacteriológica.

Niños menores de 12 años: Igual que para adultos, pero a la dosis de 20-30 mg/kg/día en dos o tres perfusiones intravenosas.

b. Profilaxis:

La inyección de METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml debe administrarse en perfusión intravenosa, a razón de 5 ml por minuto. Puede administrarse sola o simultáneamente (pero por separado) con otros agentes antibacterianos apropiados, por vía parenteral.

Adultos y niños mayores de 12 años: 300 ml (1.500 mg de metronidazol) en perfusión intravenosa inmediatamente antes, durante o después de la intervención quirúrgica, en una sola dosis. En el caso de cirugía colorrectal, 100 ml (500 mg de metronidazol) cada 8 horas durante 24 h en perfusión intravenosa comenzando inmediatamente antes de la intervención quirúrgica, debiéndose prorrogar la duración de la misma de 3 a 5 días si existe perforación de víscera hueca o en casos de apendicitis gangrenosa.

Niños menores de 12 años: Igual que para los adultos, pero a la dosis de 4,5 ml (22,5 mg de metronidazol) por kg de peso, en una sola dosis.

Con esta pauta de dosis única se aseguran unas concentraciones antibacterianas de metronidazol en suero y tejidos durante el acto quirúrgico y las siguientes 48 horas, que son más elevadas que las concentraciones mínimas bactericidas para *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios obligados corrientemente encontrados.

Uso en ancianos: 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 (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

4.2.2 Forma de administración

Preparación antes de la administración

La solución debe ser transparente y no contener precipitados.

Si aparecen fugas, partículas o la solución no está límpida desechar el envase.

ADVERTENCIA: NO AÑADIR MEDICACIÓN SUPLEMENTARIA

Administración

1. Colgar el frasco por la argolla de plástico existente en la parte inferior del mismo.
2. Quitar la cápsula “Flip-Off” y atravesar el tapón de goma con el trocar del equipo de administración de soluciones.
3. Seguir las indicaciones que figuran en el envase del equipo de administración.

Precauciones

1. No utilizar toma de aire.
2. No conectar en serie ya que puede producirse embolia gaseosa debido al aire residual arrastrado desde el primer envase, antes de que se efectúe la administración de la solución del segundo envase.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al metronidazol, a los imidazoles o a los excipientes de METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml, solución para perfusión EFG.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml, solución para perfusión EFG 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 neuropatías central ó periférica (parestias, ataxia, vértigos, convulsiones).
- 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 ó periférico, debido al posible riesgo de empeoramiento neurológico.
- 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.
- Este medicamento contiene 326 mg de sodio (14,2 milimoles) por cada 100 ml, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe ningún tipo de incompatibilidad terapéutica con los antiinfecciosos utilizados generalmente. Puede administrarse de forma simultánea, aunque separadamente (es decir, no en el mismo envase) el metronidazol con los otros antiinfecciosos (para evitar una posible incompatibilidad química).

- Disulfiram: Se han notificado reacciones adversas psicóticas en pacientes que han utilizado metronidazol y disulfiram.
- Alcohol: Las bebidas y medicamentos que contienen alcohol no deben consumirse durante el tratamiento con metronidazol, al menos hasta un día después del mismo por la posibilidad de una reacción disulfirámica (efecto Antabus). Esta reacción se caracteriza por enrojecimiento, vómitos, taquicardias.
- Terapia anticoagulante oral (tipo warfarina): Se puede producir una potenciación del efecto anticoagulante y un incremento del riesgo hemorrágico provocado por la disminución del metabolismo hepático. Si se administra el metronidazol al mismo tiempo que esta terapia, el tiempo de protrombina debe ser vigilado frecuentemente y ajustando la dosis de anticoagulante.
- Litio: El metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de litio. Se debe vigilar los niveles de litio, creatinina y electrolitos si el paciente que recibe metronidazol está en tratamiento simultáneo con litio.
- Ciclosporina: Hay riesgo de una elevación de los niveles plasmáticos de ciclosporina. Si es necesaria la administración de ambos preparados debe vigilarse estrechamente los niveles plasmáticos de ciclosporina.
- Fenitoína ó fenobarbital: Se incrementa la eliminación de metronidazol por lo que disminuye los niveles plasmáticos.
- 5 Fluorouracilo: Hay un incremento de la toxicidad del fluorouracilo como resultado de la reducción de su aclaramiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

Como el metronidazol atraviesa la barrera placentaria y no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad de su uso en el embarazo, se deberá valorar cuidadosamente los posibles riesgos/beneficios de su utilización.

4.6.2 Lactancia

El metronidazol se excreta en la leche humana por lo que debe evitarse la administración innecesaria del preparado durante el periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe advertirse a los pacientes que si aparecen alguno de los síntomas siguientes deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria: confusión, vértigo, alucinaciones, convulsiones ó trastornos visuales transitorios.

4.8 Reacciones adversas

- Reacciones gastrointestinales: dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea; mucositis oral, trastornos del sabor, anorexia y de forma excepcional (<1/10.000) y reversible se han dado algunos casos de pancreatitis.
- Reacciones de hipersensibilidad: exantema, prurito, urticaria; fiebre, angioedema y de forma excepcional (<1/10.000) choque anafiláctico.
- Reacciones del sistema nervioso central y periférico: neuropatía sensorial periférica; cefaleas, convulsiones, vértigo y ataxia.
- Trastornos psiquiátricos: trastornos psiquiátricos incluyendo confusión, alucinaciones.
- Trastornos de la visión: trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía.
- Hematológicas y del sistema linfático: Se han notificado muy raramente (<1/10.000) casos de agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.
- Hepatobiliares: Se han notificado muy raramente (<1/10.000) casos reversibles de alteraciones anormales de pruebas hepáticas y hepatitis colestática.
- Se han notificado con frecuencia muy rara casos de encefalopatía, hepatitis colestásica y de ictericia con metronidazol

4.9 Sobredosis

Se han descrito intentos de suicidio y sobredosificación accidental después de la administración de hasta 12 g de dosis orales de metronidazol. Los síntomas fueron vómitos, ataxia y ligera desorientación.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: J01X D (Otros antibacterianos: imidazoles).

El metronidazol es un antiinfeccioso de la familia de los 5 nitroimidazoles.

Su espectro antibacteriano es el siguiente:

- *Especies habitualmente sensibles* (más del 90% de las cepas son sensibles): *Peptostreptococos*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sp*; *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides sp*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.
- *Especies resistentes* (al menos el 50% de las cepas son resistentes): *Propioneibacterium*, *Actinomyces*, *Mobiluncus*.
- *Especies inconstantemente sensibles* (el porcentaje de resistencia es variable, la sensibilidad es imprevisible si no se hace un antibiograma): *Bifidobacterium*, *Eubacterium*.

Actividad antiparasitaria: *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una dosis única de 500 mg i.v (100 ml): se han determinado los siguientes parámetros: Semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$): $7,3 \pm 1,0$ h.; Volumen de distribución (Vd): 0,64-0,75 L/kg.; Aclaramiento corporal total: 83 ml/min (4,9 L/h); Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas/tiempo (AUC): $101,0 \pm 17,0$ - $151,0 \pm 42,0$ mg/L·h.

La unión del metronidazol a proteínas plasmáticas es débil. Ningún estudio ha mostrado valores superiores al 20%.

La administración de una dosis única de 1.500 mg (300 ml) de metronidazol por vía intravenosa permite alcanzar una concentración plasmática a los treinta minutos de 42 mg/L.

El valor de AUC con dosis repetidas (500 mg/8 h, i.v.), en el estado estacionario, varía entre 81,0 y 83,0 mg/L·h durante el intervalo de 8 horas entre las dosis.

El valor de AUC tras dosis única i.v. de metronidazol aumenta con la dosis, aunque no proporcionalmente.

El metronidazol se metaboliza por el hígado siendo el metabolito principal el hidroximetronidazol (HM), cuya actividad es entre un 30 - 65 % de la actividad del metronidazol.

El riñón es la vía de eliminación principal para el metronidazol y sus metabolitos. La excreción urinaria supone la práctica eliminación de la dosis administrada.

La concentración sérica del metronidazol no se afecta sensiblemente por la insuficiencia renal, aumentando en cambio las concentraciones plasmáticas de los metabolitos, alguno de los cuales son prácticamente indetectable en sujetos con función renal normal. No se conoce la relación entre la acumulación de metabolitos y la eventual aparición de reacciones adversas, por lo que 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

- El metronidazol ha demostrado ser carcinogénico en el ratón y la rata. No obstante, los estudios similares que se han llevado a cabo en el hámster han tenido resultados negativos y los estudios epidemiológicos en el hombre no han demostrado ninguna evidencia de incremento del riesgo cancerígeno en el hombre.

El metronidazol ha demostrado ser mutagénico en los estudios llevados a cabo en bacterias “in vitro”. Cuando se llevaron a cabo estudios en células de mamíferos in vitro y en roedores o humanos “in vivo” no ha habido suficientes evidencias del efecto mutagénico del metronidazol.

Por todo ello, debe valorarse cuidadosamente la utilización del metronidazol en periodos más prolongados de lo normal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidrogenofosfato de disodio anhidro
Ácido cítrico monohidrato
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 25°C y protegido de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml se presenta acondicionado en frascos de vidrio (silicato de sodio tipo II), tapón de goma (Tipo I) de calidad farmacéutica) y cápsula “Flip-Off”. METRONIDAZOL PHARMA INTERNATIONAL 5 mg/ml se presenta en envase unitario de 100 ml y envase clínico de 20 unidades.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PHARMA INTERNATIONAL, S.A.
GENERAL ORAA, 70
28006 Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg: 68862

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

Junio 2.007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2016