

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Flagyl 1500 mg solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada envase de 300 ml contiene 1500 mg de metronidazol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Sodio 310 mg (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Metronidazol está indicado en adultos y niños para las siguientes indicaciones:

Prevención de las infecciones post-operatorias debidas a bacterias anaerobias, especialmente las especies de *Bacteroides* y *Peptostreptococcus anaerobius*.

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

4.2. Posología y forma de administración

La inyección de Flagyl 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 (1,5 g de metronidazol) en perfusión intravenosa inmediatamente antes, durante o después de la intervención quirúrgica, en una sola dosis.

Niños mayores de 8 semanas a 12 años de edad: 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.

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.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los imidazoles o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Debe valorarse cuidadosamente el uso de Flagyl en tratamientos prolongados (ver sección 5.3).
- Flagyl 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 o periférica (parestesia, ataxia, mareos, vértigo, convulsiones/espasmos) (ver sección 4.8).
- Evitar las bebidas alcohólicas y los medicamentos que contengan alcohol debido al efecto Antabus.
- Debe advertirse que el metronidazol puede oscurecer el color de la orina (debido a la presencia de un metabolito del metronidazol).
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades, agudas o crónicas graves, del sistema nervioso central ó periférico, debido al posible riesgo de empeoramiento neurológico.
- 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.

- 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 suspender de inmediato el tratamiento con Flagyl.

Población pediátrica

Ver sección 4.2

Uso en pacientes de edad avanzada

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 sección 5.2).

- 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.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 310 mg de sodio por solución para perfusión equivalente a 16 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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).

- 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 y creatinina.

- Fenitoína o fenobarbital: Se incrementa la eliminación de metronidazol por lo que disminuye los niveles plasmáticos.

- 5-Fluorouracilo: Hay un incremento de la toxicidad del 5-fluorouracilo como resultado de la reducción de su aclaramiento.

- Busulfán: El metronidazol puede incrementar los niveles plasmáticos de busulfan, lo cual puede conducir a toxicidad severa por busulfán.

- Medicamentos que prolongan el intervalo QT: Se ha notificado prolongación del intervalo QT, particularmente cuando metronidazol se administra con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 debe valorar cuidadosamente los posibles riesgos/beneficios de su utilización.

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, mareos, vértigo, alucinaciones, convulsiones/espasmos o trastornos oculares (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según clasificación de órganos y sistemas, con frecuencias no conocidas.

El tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños es la misma que en los adultos.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
 - agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico:
 - angioedema, shock anafiláctico.
- Trastornos psiquiátricos:
 - trastornos psicóticos incluyendo confusión, alucinaciones.
 - comportamiento depresivo.
- Trastornos del sistema nervioso:
 - neuropatía sensorial periférica.
 - cefaleas, convulsiones, mareo.
 - encefalopatía (ej. confusión) y síndrome cerebeloso subagudo (ej. ataxia, disartria, alteración de la marcha, nistagmo y temblores), que pueden resolverse con la suspensión del tratamiento.
 - meningitis aséptica, vértigo.
- Trastornos oculares:

- trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la visión del color.
- neuropatía óptica / neuritis.
- Trastornos del oído y del laberinto:
 - Frecuencia no conocida: audición alterada/pérdida de audición (incluyendo neurosensorial).
 - Frecuencia no conocida: tinnitus.
- Trastornos cardíacos:
 - Frecuencia no conocida: Se ha notificado prolongación del intervalo QT, particularmente cuando metronidazol se administra con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT.
- Trastornos gastrointestinales:
 - dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea.
 - mucositis oral, trastornos del sabor, anorexia.
 - casos reversibles de pancreatitis
 - decoloración de la lengua/ lengua pilosa (p.ej. debido a una proliferación de hongos).
- Trastornos hepatobiliares:
 - 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:
 - rash, prurito, sofocos, urticaria.
 - erupciones pustulares, pustulosis exantemática generalizada aguda.
 - erupción fija por medicamentos.
 - síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
 - fiebre.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

Se han reportado 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

El metronidazol es un antiinfeccioso de la familia de los 5 nitro-imidazoles.
Grupo ATC: J01XD01: Metronidazol.

Su espectro antibacteriano es el siguiente:

- *Especies habitualmente sensibles* (más del 90 % de las cepas son sensibles): *Peptostreptococos*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium spp*; *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides spp*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella*.
- *Especies resistentes* (al menos el 50 % de las cepas son resistentes): *Propionibacterium*, *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

Absorción

Después de dosis única de 500 mg i.v: 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 a 20 %.

La administración de una dosis única de 1.5 grs 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/8h 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.

Biotransformación

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.

Eliminación

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 indetectables 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, dado que en algunos estudios se notificaron efectos mutagénicos mientras que otros estudios no se notificaron.

Por todo ello, debe valorarse cuidadosamente la utilización de Flagyl en tratamientos prolongados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato de sodio; ácido cítrico; cloruro de sodio; agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ° C. Proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase VIAFLO de 300 ml, conteniendo 1,5 g de metronidazol para su utilización en perfusión intravenosa.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Preparación antes de la administración

1. Quitar la bolsa protectora externa, rasgándola de arriba a abajo desde el corte señalado en la misma y sacar el envase VIAFLO.
2. Presionar el envase VIAFLO, inspeccionar por fugas y examinar la solución por partículas y turbidez, mirando la bolsa lateralmente.

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

ADVERTENCIA: La solución debe utilizarse dentro de los 30 días siguientes a la apertura de la bolsa protectora externa.

NO AÑADIR MEDICACION SUPLEMENTARIA

Administración

1. Colgar el envase por el ojal existente en la parte inferior. Quitar el protector blanquecino del tubo de salida del envase.
2. Seguir las instrucciones que figuran en el envase del equipo de administración.

NOTA: Para leer el volumen durante la administración, estirar ligeramente el envase VIAFLO, asiéndolo un poco por encima del nivel de la solución.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
C/ Roselló i Porcel, 21
08016 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.325

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

Diciembre 1992/ Diciembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2022

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