

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metronidazol Altan 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada bolsa contiene 500 mg por 100 ml de metronidazol

Cada bolsa contiene 1.500 mg por 300 ml de metronidazol

Excipientes con efecto conocido:

Cada 100 ml de solución contienen 326 mg de sodio

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución límpida e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento se emplea en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos sensibles (ver sección 5.1).

- Sepsis, 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.

Profilaxis de las infecciones post-operatorias causadas por bacterias anaerobias, especialmente las especies de *Bacteroides* y estreptococos anaerobios (ver sección 5.1).

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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.

Profilaxis:

La inyección de este medicamento 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.

Forma de administración

Via intravenosa. Administrar mediante perfusión intravenosa en 30-60 minutos.

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

En pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis de metronidazol debido a la edad. No obstante se debería prestar especial atención a la función renal de los pacientes de edad avanzada y de acuerdo con esto ajustar la dosis.

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).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a metronidazol, a los imidazoles o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Este medicamento 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 (parestesias, 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.

Información sobre excipientes

Este medicamento contiene 14,2 milimoles de sodio (326 mg) por cada 100 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de 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 ninguno de los anti-infecciosos utilizados generalmente.

Puede administrarse simultáneamente, aunque separadamente (es decir, no en el mismo envase) el metronidazol con los otros anti-infecciosos (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.

. Fenitoina 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

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.

Lactancia

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

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente u observadas en ensayos clínicos se detallan en la tabla siguiente. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, usando el siguiente criterio: Efectos adversos muy frecuentes ($\geq 1/10$); Efectos adversos frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Efectos adversos poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Efectos adversos raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Efectos adversos muy raros ($\leq 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raros	Agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia.
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Trastornos transitorios de la visión como diplopía, miopía.
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida Muy raros	Dolor epigástrico, náuseas, vómitos, diarrea; mucositis oral y trastornos del sabor y anorexia Casos reversibles de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Muy raros	Casos reversibles de alteraciones anormales de pruebas hepáticas y hepatitis colestática.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raros Frecuencia no conocida	Rash, prurito, urticaria, fiebre y angioedema shock anafiláctico.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Neuropatía sensorial periférica, cefaleas, convulsiones, vértigo y ataxia
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida	Confusión y alucinaciones.

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: <https://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

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfeccioso de la familia de los 5 nitro-imidazoles

Código ATC: J01X D01

Espectro antibacteriano

Microorganismos habitualmente sensibles (más del 90 % de las cepas son sensibles)

Peptostreptococos
Clostridium perfringens
Clostridium difficile
Clostridium sp
Bacteroides fragilis
Bacteroides sp
Prevotella
Fusobacterium
Veillonella

Microorganismos resistentes (al menos el 50 % de las cepas son resistentes)

Propionibacterium
Actinomyces
Mobiluncus

Microorganismos 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 a 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/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.

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 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

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

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 ó humanos *in vivo* no ha habido suficientes evidencias del efecto mutagénico de metronidazol.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Hidrógeno fosfato de disodio dodecahidrato
- Ácido cítrico monohidrato
- 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 anti-infecciosos (para evitar una posible incompatibilidad química).

6.3. Periodo de validez

2 años: bolsas de 300 ml

18 meses: bolsas de 100 ml

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de poli(cloruro de vinilo) de 100, o 300 ml, conteniendo 0,5 ó 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 a la normativa local.

Preparación antes de la administración

1. Quitar el sobre-embalaje protector externo, rasgándolo de arriba a abajo desde el corte señalado en el mismo y sacar la bolsa de poli(cloruro de vinilo).
2. Presionar la bolsa, 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: NO AÑADIR MEDICACIÓN SUPLEMENTARIA

Administración

1. Colgar la bolsa por el ojal existente en la parte inferior de la bolsa,
2. Romper el punto de perfusión (twist-off) y atravesar la membrana 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.

C/ Cólquide 6, Portal 2, 1ª planta – Oficina F

Edificio Prisma

28230 Las Rozas. Madrid - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.091

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

Octubre 2006/Octubre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018

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