

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metronidazol Aurovitas 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de metronidazol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, forma redonda, marcados con “M” y “250” en una cara y lisos por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Metronidazol está indicado en adultos y niños para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Tratamiento de infecciones causadas por microorganismos sensibles a metronidazol (peritonitis, absceso cerebral, osteomielitis, fiebre puerperal, absceso pélvico, infecciones de heridas después de cirugía).
- Prevención de infecciones bacterianas anaerobias postoperatorias.
- Tricomoniasis urogenital.
- Vaginosis bacteriana.
- Amebiasis.
- Giardiasis.
- Infecciones periodontales agudas, incluida la gingivitis ulcerosa aguda.
- Infección por *Helicobacter pylori* asociada con úlcera péptica, en combinación con otros medicamentos recomendados.

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

4.2. Posología y forma de administración

A continuación se indican las dosis recomendadas.

Prevención postoperatoria de infecciones causadas por bacterias anaerobias (en cirugía ginecológica colorrectal)

Metronidazol se administrará, de manera preventiva, 24 horas antes de la cirugía hasta un mínimo de 4 horas después del cierre de la herida, o más, dependiendo del riesgo de contaminación.

Los *adultos y adolescentes mayores de 12 años* inician el tratamiento con 1.000 mg (4 comprimidos de 250 mg), seguidos de 250 mg 3 veces al día hasta el ayuno preoperatorio. Los *niños menores de 12 años*, de 20 a 30 mg/kg, como dosis única administrada de 1 a 2 horas antes del procedimiento.

En *recién nacidos con una edad gestacional menor a 40 semanas*: 10 mg/kg como dosis única administrada antes de la cirugía.

Infección bacteriana anaerobia

Metronidazol puede utilizarse como un agente terapéutico único o en combinación con otros agentes antimicrobianos. La media del tratamiento no debe durar más de 7 días.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 1 o 2 comprimidos de 250 mg tres veces al día.

Niños mayores de 8 semanas a 12 años de edad: la dosis diaria habitual es de 20 a 30 mg/kg como dosis única o en dosis divididas de 7,5 mg/kg cada 8 horas. La dosis diaria se puede aumentar a 40 mg/kg, dependiendo de la gravedad de la infección. La duración del tratamiento suele ser de 7 días.

Niños menores de 8 semanas de edad: 15 mg/kg por día como una dosis única o dividida en 7,5 mg/kg cada 12 horas.

En recién nacidos con una edad gestacional menor a 40 semanas, se puede producir una acumulación de metronidazol durante la primera semana de vida, por ello las concentraciones de metronidazol en plasma deben monitorizarse preferiblemente después de unos pocos días de tratamiento.

Tricomoniasis

Adultos y niños mayores de 10 años: 2.000 mg como dosis única o 250 mg tres veces al día durante 7 días o 500 mg dos veces al día durante 5-7 días.

El tratamiento debe llevarse a cabo simultáneamente en parejas sexuales.

Niños menores de 10 años: 40 mg/kg por vía oral como dosis única o de 15 a 30 mg/kg por día divididos en 2-3 dosis durante 7 días. La dosis única no debe exceder los 2.000 mg.

Vaginosis bacteriana

Adultos: 500 mg (2 comprimidos de 250 mg) por la mañana y por la tarde durante 7 días, o 2.000 mg como dosis única (una vez).

Amebiasis

Adultos: 750 mg (3 comprimidos de 250 mg), tres veces al día durante 5-10 días.

Adolescentes y niños mayores de 10 años: de 500 mg a 750 mg tres veces al día durante 5-10 días.

Niños de 7 a 10 años: 250 mg tres veces al día durante 5-10 días. Régimen de dosificación alternativo para esta afección (dosis expresada en mg por kg), de 35 a 50 mg/kg diariamente en tres dosis divididas durante 5 a 10 días, sin exceder los 2.400 mg diarios.

Giardiasis

Adultos: 250 mg tres veces al día durante 5-7 días, o 2.000 mg una vez al día durante tres días.

Adolescentes y niños mayores de 10 años: 2.000 mg una vez al día durante 3 días o 500 mg dos veces al día durante 7 a 10 días.

Niños de 7 a 10 años: 1.000 mg una vez al día durante 3 días.

Niños de 3 a 7 años: 750 mg una vez al día durante 3 días.

Niños de 1 a 3 años: 500 mg una vez al día durante 3 días.

Régimen de dosificación alternativo para esta afección (dosis expresada en mg por kg): de 15 a 40 mg/kg por día divididos en 2-3 dosis.

Erradicación de Helicobacter pylori

Metronidazol se usa durante al menos 7 días en combinación con otros medicamentos recomendados en el tratamiento de infecciones por Helicobacter pylori.

Adultos: 500 mg (dos comprimidos de 250 mg) de 2 a 3 veces al día durante 7-14 días.

Niños y adolescentes: 20 mg/kg diariamente, no más de 500 mg dos veces al día durante 7-14 días. Antes de comenzar el tratamiento, consulte las pautas oficiales.

Gingivitis ulcerosa aguda

Adultos: 250 mg 2-3 veces al día durante tres días.

Niños: de 35 a 50 mg/kg al día, dividido en tres dosis durante tres días.

Infecciones periodontales agudas

Adultos: 250 mg 2-3 veces al día durante 3-7 días.

Lactantes y niños con peso inferior a 10 kg: administrar dosis proporcionalmente más bajas.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Dado que en casos de insuficiencia hepática grave la vida media plasmática se prolonga y el aclaramiento plasmático se retrasa, los pacientes con enfermedad hepática grave requerirán dosis más bajas (ver sección 5.2).

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis diaria total de metronidazol debe reducirse a una tercera parte y la cantidad calculada del producto administrado como una dosis única diaria (ver sección 4.4).

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Hay datos limitados disponibles en esta población. Estos datos no indican la necesidad de reducir la dosis (ver sección 5.2).

En pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis convencional de metronidazol debe programarse después de la hemodiálisis en días de diálisis para compensar la eliminación de metronidazol durante el procedimiento.

Para los pacientes sometidos a diálisis peritoneal intermitente o diálisis peritoneal ambulatoria continua, no es necesario ajustar la dosis.

Uso en pacientes de edad avanzada

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, particularmente a dosis elevadas.

Forma de administración

Vía oral.

Para algunas de las dosis descritas anteriormente, también hay otros medicamentos que contienen metronidazol con una dosis diferente (comprimido recubierto con película, 500 mg) y en una forma farmacéutica diferente (solución para perfusión, 5 mg/ml).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados del 5-nitroimidazol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Primer trimestre de embarazo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda un seguimiento clínico y de laboratorio regular (incluido un hemograma completo) en casos de dosis altas o tratamiento prolongado, antecedentes de discrasia sanguínea, infección grave e insuficiencia hepática grave.

En pacientes con daño hepático grave o hematopoyesis deteriorada (p. ej., granulocitopenia), metronidazol solo debe utilizarse si sus beneficios esperados superan claramente los posibles peligros.

- Metronidazol no tiene actividad bactericida directa contra bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas.
- La infección por *Neisseria gonorrhoeae* todavía puede persistir, a pesar de la eliminación de la

infección *Trichomonas vaginalis*.

- Se debe informar a los pacientes de que tomar metronidazol puede dar lugar a orina más oscura.
- La duración del tratamiento con metronidazol o medicamentos que contengan otros nitroimidazoles no debe exceder de 10 días. Sólo en casos opcionales específicos y si es definitivamente necesario, el periodo de tratamiento puede ampliarse, acompañado de un seguimiento clínico y de laboratorio adecuado. El tratamiento de repetición debe restringirse tanto como sea posible y sólo en casos opcionales específicos. Estas restricciones deben considerarse estrictamente porque no se puede excluir con seguridad la posibilidad de que metronidazol desarrolle actividad mutagénica y porque en los experimentos con animales se ha observado un aumento de la incidencia de determinados tumores.
- En caso de reacciones graves de hipersensibilidad (p. ej., shock anafiláctico; ver también sección 4.8), el tratamiento con metronidazol debe interrumpirse inmediatamente y el tratamiento de emergencia establecido debe ser iniciado por profesionales sanitarios cualificados.
- Se han notificado casos de reacciones cutáneas bullosas graves, a veces mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con metronidazol (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas y observar cuidadosamente las reacciones de la piel. Si el paciente experimenta síntomas de SSJ o NET (p. ej.: síntomas similares a la gripe, erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o cambios en las membranas mucosas) o PEGA (eritema febril generalizado asociado con pústulas), se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.8).
- Metronidazol debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad activa o crónica del sistema nervioso central y periférico, debido al riesgo de exacerbación de los síntomas neurológicos.
- Debe comprobar que el paciente no presenta efectos secundarios como neuropatía periférica o generalizada (incluyendo parestesias, ataxia, vértigo, convulsiones).
- En pacientes tratados con metronidazol, se han notificado ataques convulsivos, mioclono y neuropatía periférica, esta última caracterizada principalmente por entumecimiento o parestesia de una extremidad. La aparición de signos neurológicos anormales exige la evaluación rápida de la relación beneficio/riesgo en la continuación del tratamiento (ver sección 4.8).
- Metronidazol se metaboliza principalmente por oxidación hepática. Puede producirse un deterioro sustancial del aclaramiento de metronidazol en presencia de insuficiencia hepática avanzada. Puede producirse una acumulación significativa en pacientes con encefalopatía hepática y las elevadas concentraciones plasmáticas de metronidazol resultantes pueden contribuir a los síntomas de la encefalopatía. Por lo tanto, metronidazol debe administrarse con precaución a pacientes con encefalopatía hepática (ver sección 4.2).
- El tratamiento prolongado con metronidazol puede estar asociado con depresión de la médula ósea, lo que provoca un deterioro de la hematopoyesis. Ver sección 4.8. El recuento de células sanguíneas debe controlarse cuidadosamente durante el tratamiento prolongado.
- Se debe aconsejar a los pacientes que no consuman alcohol durante el tratamiento con metronidazol y durante al menos 48 horas después de finalizar el tratamiento, debido al riesgo de reacción al disulfiram (ver sección 4.5).
- Metronidazol puede interferir con los resultados de algunas pruebas de laboratorio (aspartato sérico aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, glucosa en sangre que resulta en una disminución de los valores (posiblemente hasta cero).
- Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con un desenlace fatal, con un inicio muy rápido después del comienzo del tratamiento con medicamentos que contienen metronidazol para uso sistémico en pacientes con síndrome de Cockayne.

Por lo tanto, en esta población, metronidazol debe utilizarse después de una evaluación cuidadosa del balance beneficio-riesgo y sólo si no se dispone de un tratamiento alternativo. Las pruebas de la función hepática deben realizarse justo antes del inicio del tratamiento, durante el mismo y después de finalizar el tratamiento hasta que la función hepática esté dentro de los rangos normales, o hasta que se alcancen los valores basales. Si las pruebas de la función hepática se elevan notablemente durante el tratamiento, el tratamiento debe interrumpirse. Se debe aconsejar a los pacientes con

- síndrome de Cockayne que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma de posible lesión hepática a su médico y que deje de tomar metronidazol.
- La diarrea persistente grave que se produce durante el tratamiento o durante las semanas siguientes puede deberse a la colitis pseudomembranosa (en la mayoría de los casos causada por *Clostridium difficile*) (ver sección 4.8). Esta enfermedad intestinal, precipitada por el tratamiento antibiótico, puede poner en riesgo la vida y requiere un tratamiento inmediato adecuado. No se deben administrar medicamentos antiperistálticos.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 administración conjunta de metronidazol y amiodarona. Puede ser apropiado controlar el intervalo QT en el ECG si se utiliza amiodarona en combinación con metronidazol. Se debe aconsejar 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

Fenobarbital puede aumentar el metabolismo hepático de metronidazol, reduciendo su vida media plasmática a 3 horas.

Busulfán

La administración conjunta con metronidazol puede aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de busulfán. No se ha descrito el mecanismo de interacción. Se debe evitar el uso concomitante con metronidazol, debido a la posibilidad de toxicidad grave y mortalidad asociada con los niveles plasmáticos elevados de busulfán.

Carbamazepina

Metronidazol puede inhibir el metabolismo de carbamazepina y aumentar, como consecuencia, las concentraciones plasmáticas.

Cimetidina

La administración concomitante con cimetidina puede reducir la eliminación del metronidazol en casos aislados y, posteriormente, provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de metronidazol.

Medicamentos anticonceptivos

Algunos antibióticos pueden, en algunos casos excepcionales, disminuir el efecto de las píldoras anticonceptivas interfiriendo con la hidrólisis bacteriana de los conjugados esteroides en el intestino y, por ello, reducir la reabsorción de esteroides no conjugados. Por lo tanto, disminuyen los niveles plasmáticos de los de esteroides activos. Esta interacción inusual 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.

Derivados de la cumarina

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

Ciclosporina

Durante el tratamiento simultáneo con ciclosporina y metronidazol existe el riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Se requiere una monitorización frecuente de ciclosporina y creatinina.

Disulfiram

La administración simultánea de disulfiram puede causar estados de confusión o incluso reacciones psicóticas. Debe evitarse la combinación de ambos agentes.

Fluorouracilo

Metronidazol inhibe el metabolismo del fluorouracilo administrado simultáneamente, es decir, aumenta la concentración plasmática de fluorouracilo.

Litio

Se debe tener precaución cuando se administre metronidazol simultáneamente con sales de litio, ya que durante el tratamiento con metronidazol se han observado concentraciones plasmáticas de litio elevadas. El tratamiento con litio debe reducirse o retirarse antes de administrar metronidazol. En pacientes tratados con litio, las concentraciones plasmáticas de litio, creatinina y electrolitos deben monitorizarse mientras reciben metronidazol.

Micofenolato de mofetilo

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

Metronidazol inhibe el metabolismo de la fenitoína administrada simultáneamente, es decir, se incrementa la concentración plasmática de fenitoína. Por otro lado, la eficacia del metronidazol se reduce cuando se administra fenitoína simultáneamente.

Tacrolimus

La administración conjunta 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 la seguridad del uso de metronidazol durante el embarazo adecuadamente. 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 animales con metronidazol no se observó teratogenicidad (ver sección 5.3).

El uso de metronidazol está contraindicado en el primer trimestre del embarazo. En el segundo y tercer trimestre del embarazo, el medicamento sólo debe utilizarse si los beneficios potenciales de su uso en la madre superan el riesgo de dañar al feto.

Lactancia

Metronidazol se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las observadas en plasma. No debe utilizarse durante la lactancia. Sin embargo, si el tratamiento es necesario, interrumpa la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales sólo indican una posible influencia negativa del metronidazol en el sistema reproductor masculino si se administran dosis elevadas que se encuentran muy por encima de la dosis máxima recomendada para los seres humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de somnolencia, mareos, desorientación, alucinaciones, convulsiones o trastornos visuales transitorios. Se recomienda no conducir ni utilizar maquinaria si experimenta estos síntomas.

4.8. Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos se enumeran a continuación según su frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La incidencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños son las mismas que en adultos.

Los efectos secundarios graves son raros en los regímenes recomendados. Se aconseja a los médicos que contemplen el tratamiento continuo, durante periodos más largos de los recomendados, para el alivio de enfermedades crónicas y consideren el posible beneficio terapéutico contra el riesgo de neuropatía periférica.

Infecciones e infestaciones

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

Raras: colitis pseudomembranosa, que puede ocurrir 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 raras: agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia.

No conocida: leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones graves de hipersensibilidad sistémica aguda: anafilaxia, hasta shock anafiláctico (ver sección 4.4).

No conocida: reacciones de hipersensibilidad leves a moderadas, p. ej., reacciones cutáneas (ver “Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo” más abajo), angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

No conocida: anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: trastornos psicóticos, incluyendo confusión y alucinaciones.

No conocida: depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras:

- encefalopatía (p. ej., confusión, fiebre, dolor de cabeza, alucinaciones, parálisis, sensibilidad a la luz, cambios en la visión y movimiento, rigidez en el cuello) y síndrome cerebeloso subagudo (p. ej., pérdida de coordinación, hablar arrastrando las palabras, marcha deteriorada, nistagmo y temblor) que pueden desaparecer después de la interrupción de la administración del medicamento.
- somnolencia, mareos, temblores, dolores de cabeza.

No conocida:

- somnolencia o insomnio, mioclonos, neuropatía sensorial periférica o convulsiones epileptiformes transitorias en la mayoría de los casos, la neuropatía se resolvió después de la interrupción o reducción de la dosis de metronidazol.
- meningitis aséptica.

Trastornos oculares

Muy raras: alteraciones visuales, como visión doble y miopía, en la mayoría de los casos transitorias.

No conocida: crisis oculógira, neuropatía óptica/neuritis.

Trastornos gastrointestinales

No conocida:

- disgeusia, glositis y estomatitis, lengua peluda, náuseas, vómitos, trastornos gastrointestinales, como dolor abdominal y diarrea.
- disfagia (causada por los efectos nerviosos centrales del metronidazol).

Trastornos hepato biliares

Muy raras: aumento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), o hepatitis colestásica mixta, lesión hepatocelular, ictericia y pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: reacciones alérgicas en la piel, p. ej., prurito, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson.

No conocida: eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras: mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: orina oscura (causada por los metabolitos del metronidazol).

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 desconoce la dosis de metronidazol mortal para los seres humanos.

En casos individuales, con el uso de metronidazol oral a una dosis de 6 a 10,4 g cada dos días durante 5-7 días, se observaron síntomas de neurotoxicidad, incluyendo estados convulsivos y neuropatías periféricas. Después de la administración de una dosis única de metronidazol de 15 g, los pacientes experimentaron náuseas, vómitos y ataxia.

Tratamiento de la sobredosis

En caso de intoxicación aplicar un tratamiento sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra la amebiasis y otras enfermedades por protozoarios, derivados del nitroimidazol, código ATC: P01AB01.

Metronidazol es un derivado del 5-nitroimidazol de acción antimicrobiana y antiprotozoal.

Mecanismo de acción

Metronidazol en sí mismo no es eficaz. Es un compuesto estable capaz de penetrar en microorganismos. En condiciones anaeróbicas, los radicales nitrosos que actúan sobre el ADN, se forman a partir de metronidazol por la enzima 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.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Metronidazol actúa dependiendo de la concentración. La eficacia del metronidazol depende principalmente del cociente de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y de la concentración mínima inhibitoria (CMI) pertinente para el microorganismo de que se trate.

Puntos de corte

Para los ensayos del metronidazol se aplican series habituales de dilución. Se ha establecido la siguiente concentración mínima inhibitoria para distinguir microorganismos sensibles de resistentes: EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, versión 8.1, mayo 2018); los puntos de corte que separan organismos sensibles (S) de organismos resistentes (R) son los siguientes:

Organismo	Sensible	Resistente
<i>Clostridium difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Otros microorganismos anaerobios Gram-positivos	≤ 4 mg	> 4 mg/l
Microorganismos anaerobios Gram-negativos	≤ 4 mg	> 4 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i> ¹	≤ 8 mg	> 8 mg/l

¹ Los puntos de corte se basan en valores de corte epidemiológicos (ECOFFs), que distinguen aislados de tipo salvaje de aquellos con una sensibilidad reducida.

Lista de organismos sensibles y resistentes.

Especies sensibles normalmente
Anaerobios
<i>Clostridium difficile</i> ^o
<i>Clostridium perfringens</i> ^{oΔ}
<i>Fusobacterium spp.</i> ^o
<i>Peptoniphilus spp.</i> ^o
<i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o
<i>Porphyromonas spp.</i> ^o
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> ^o
<i>Bacteroides fragilis</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 ser un problema
Aerobios Gram-negativo
<i>Helicobacter pylori</i>

Organismos resistentes intrínsecamente
<i>Todos los aerobios</i>
Microorganismos Gram-positivos
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Microorganismos Gram-negativos
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

[°] 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 da por sentado la sensibilidad de las respectivas cepas.

[^] 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. Las cepas de bacteroides que son resistentes al metronidazol poseen genes que codifican la reductasa de nitroimidazol convirtiendo los nitroimidazoles en aminoimidazoles. Por lo tanto, se inhibe la formación de los radicales nitrosos antibacterianamente efectivos.

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, especialmente para el tratamiento adecuado de infecciones graves, debe estar disponible información local específica sobre la resistencia. 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 graves o fracaso del tratamiento, se requiere un diagnóstico microbiológico que incluya la determinación de las especies del microorganismo y su susceptibilidad al metronidazol.

Para el tratamiento de bacterias anaeróbicas del género Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium, Eubacterium, Cocos anaeróbicos y Gardnerella vaginalis, y protozoos, Trichomonas, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia y Balantidium.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, metronidazol se absorbe rápidamente, al menos el 80% en menos de 1 hora. Los picos séricos obtenidos después de la administración oral son similares a los obtenidos después de la administración intravenosa a dosis equivalentes.

La biodisponibilidad oral es del 100%. No se altera significativamente por la ingesta simultánea de alimentos.

Distribución

- Aproximadamente 1 hora después de la ingesta de 500 mg como dosis única, la concentración plasmática máxima alcanzada es de 10 microgramos/ml, como media.
- La vida media plasmática es de 8 a 10 horas.
- La unión con las proteínas sanguíneas es baja: menos del 20%.
- El volumen de distribución aparente es importante, alrededor de 40 l (es decir, 0,65 l/kg).
- La difusión es rápida y elevada, con concentraciones cercanas a los niveles séricos, en pulmones, riñones, hígado, piel, bilis, LSN, saliva, líquido seminal, secreciones vaginales.
- Metronidazol atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

El metabolismo es fundamentalmente hepático. Por oxidación, se forman 2 metabolitos principales:

- El metabolito “alcohol”, que es el metabolito principal, con una actividad bactericida en bacterias anaeróbicas equivalente a aproximadamente el 30% de la del metronidazol, y una vida media de eliminación de aproximadamente 11 horas.
- El metabolito “ácido”, en baja cantidad, y con una actividad bactericida de alrededor del 5% de la de metronidazol.

Eliminación

Concentración hepática y biliar elevada. Concentración cólica baja. Eliminación fecal baja.

La eliminación es principalmente urinaria ya que metronidazol y sus metabolitos oxidados, se eliminan en la orina en una cantidad de aproximadamente un 35 a 65 % de la dosis administrada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad por dosis repetidas

Después de la administración repetida se observaron ataxia y temblor en el perro y se observó un aumento dependiente de la dosis en la degeneración hepatocelular en el mono durante un estudio de 12 meses.

Potencial mutagénico y cancerígeno

Metronidazol fue mutagénico en bacterias después de la nitroreducción, sin embargo no fue mutagénico en células de mamíferos in vitro e in vivo. Además, no se observó daño en el ADN en los linfocitos de pacientes tratados con metronidazol.

Hay evidencias que sugieren que metronidazol es cancerígeno en el ratón y la rata. Hubo un aumento en la incidencia de tumores pulmonares en ratones (después de la administración oral de 3,1 veces la dosis máxima recomendada en humanos de metronidazol de 1.500 mg/d), sin embargo, esto no parece deberse a un mecanismo genotóxico ya que no se observaron cambios en las tasas de mutación en varios órganos de ratones transgénicos tras altas dosis de metronidazol.

Toxicidad para la reproducción

No se observó teratogenicidad ni embriotoxicidad en la rata o el conejo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Hidroxipropilcelulosa

Sílice coloidal anhidra

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)

Ácido esteárico

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 2910 (5cps)

Polietilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Metronidazol Aurovitas 250 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en blísteres de PVC transparente/lámina de aluminio que contienen 20, 21 y 40 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84.614

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019

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/>)