

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metronidazol Noridem 5 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 100 ml de solución para perfusión contienen 500 mg de metronidazol.
Cada ml de solución para perfusión contiene 5 mg de metronidazol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Este medicamento contiene 13,51 mmol (310,58 mg) de sodio por cada 100 ml.
Cada ml de solución para perfusión contiene 0,14 mmol (3,11 mg) de sodio. Esto debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, sin partículas en suspensión visibles y de color de casi incoloro a amarillo claro.

pH: 4,5-6,0

Osmolaridad: 270–310 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Metronidazol Noridem 5 mg/ml solución para perfusión está indicado en adultos y niños en el tratamiento y la profilaxis de infecciones en las que se hayan identificado microorganismos anaerobios sensibles o se tenga la sospecha de que sean la causa de la infección (ver secciones 4.4 y 5.1).

- Profilaxis de infecciones posquirúrgicas en las que se prevea que las bacterias anaeróbicas puedan ser el patógeno causante de la infección (cirugías ginecológicas e intrabdominales).
- Tratamiento de la peritonitis, abscesos cerebrales, neumonía necrosante, osteomielitis, sepsis puerperal, abscesos pélvicos e infecciones posquirúrgicas de incisiones en los que se haya aislado microorganismos anaerobios patógenos.

Tratamiento de pacientes que padezcan una bacteriemia relacionada con alguna de las infecciones enumeradas anteriormente.

Si se produce una infección mixta por microorganismos aerobios y anaerobios, además de Metronidazol Noridem, se deben usar los antibióticos apropiados para tratar la infección aeróbica.

Está siempre indicado el uso profiláctico antes de intervenciones quirúrgicas con un riesgo elevado de infecciones anaeróbicas (cirugías ginecológicas e intrabdominales).

- Amebiasis intestinal y hepática graves.

Han de tenerse en cuenta las guías oficiales sobre el uso adecuado de antibióticos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La pauta posológica se ajusta de acuerdo con la respuesta individual del paciente al tratamiento, su edad y peso corporal, así como de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad.

Deben seguirse las recomendaciones posológicas siguientes:

Adultos y adolescentes:

Amebiasis

1,50 g al día (500 mg tres veces al día, perfusiones intravenosas).

En el caso de la amebiasis hepática, en el estadio de resistencia infectante (absceso), el absceso se debe evacuar de forma simultánea al tratamiento con metronidazol.

Duración del tratamiento: 5-10 días

Tratamiento de infecciones anaerobias

500 mg (100 ml) cada 8 horas. De forma alternativa, se pueden administrar 1 000-1 500 mg al día en una dosis única.

La duración del tratamiento depende del efecto del tratamiento. En la mayoría de los casos, es suficiente un período de tratamiento de 7 días. Si está indicado desde el punto de vista clínico, el tratamiento se puede prolongar, aunque, por lo general, no se deben sobrepasar los 10 días de duración. (Ver también sección 4.4.)

Profilaxis contra la infección posquirúrgica provocada por bacterias anaerobias:

500 mg, con administración finalizada aproximadamente una hora antes de la cirugía. La dosis se repite después de 8 y 16 horas.

Pacientes de edad avanzada:

Se recomienda tener precaución en la población de pacientes de edad avanzada, en especial, con dosis elevadas, aunque la información disponible acerca de la modificación de la dosis es limitada.

Población pediátrica:

Amebiasis

35-50 mg/kg/día por vía intravenosa, divididos en 3 dosis, durante 5-10 días. No se debe sobrepasar la dosis máxima de 2 400 mg/día.

En el caso de la amebiasis hepática, en el estadio de resistencia infectante (absceso), el absceso se debe evacuar de forma simultánea al tratamiento con metronidazol.

Tratamiento de infecciones anaerobias

- Niños de > 8 semanas a 12 años de edad:

La dosis diaria habitual es de 20-30 mg/kg de peso corporal al día, en una dosis única o dividida en 7,5 mg/kg de peso corporal cada 8 horas. La dosis diaria se puede aumentar a 40 mg/kg, en función de la gravedad de la infección.

- Neonatos y lactantes de < 8 semanas de vida:

15 mg/kg de peso corporal al día, en una dosis única, o dividida en 7,5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas.

- En el caso de neonatos con una edad gestacional de menos de 40 semanas, se puede producir una acumulación de metronidazol durante la primera semana de vida. Por lo tanto, se recomienda supervisar las concentraciones séricas de metronidazol después de varios días de tratamiento.

La duración del tratamiento suele ser de 7 días.

Profilaxis contra infecciones posquirúrgicas provocadas por bacterias anaerobias

- Niños < 12 años:
20-30 mg/kg de peso corporal, en forma de dosis única, administrada 1-2 horas antes de la cirugía.
- Neonatos con una edad gestacional de menos de 40 semanas:
10 mg/kg de peso corporal, en forma de dosis única, antes de la cirugía.

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos disponibles son limitados en esta población de pacientes. Estos datos no indican la necesidad de una reducción de la dosis (ver sección 5.2).

En los pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis habitual de metronidazol se debe programar tras la hemodiálisis los días de diálisis para compensar la eliminación del metronidazol durante el procedimiento. En los pacientes con insuficiencia renal que se sometan a una diálisis peritoneal intermitente (DPI) o continua ambulatoria (DPCA), no es necesario el ajuste de la dosis de rutina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Puesto que la semivida en suero está prolongada y que el aclaramiento plasmático en la insuficiencia hepática grave se retrasa, los pacientes con una hepatopatía grave precisarán dosis más bajas (ver sección 5.2).

En el caso de los pacientes con una encefalopatía hepática, la dosis diaria se debe reducir a un tercio y se puede administrar una vez al día (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía intravenosa.

El contenido de un frasco se debe perfundir por vía intravenosa lentamente, es decir, 100 ml como máximo durante un período de tiempo de al menos 20 minutos, aunque lo habitual es una hora.

Los antibióticos que se prescriban de forma simultánea se tienen que administrar por separado.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a metronidazol, otros derivados nitroimidazólicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda la supervisión clínica y analítica periódica (incluido el hemograma completo) en los casos de dosis elevadas o tratamiento prolongado, cuando existan antecedentes de discrasia sanguínea, exista una infección grave y en la insuficiencia hepática grave.

En los pacientes con daño hepático grave o una hematopoyesis disminuida (p. ej., granulocitopenia), metronidazol solo se debe usar si se prevé que los beneficios superarán claramente a los posibles riesgos.

Metronidazol se metaboliza principalmente mediante oxidación hepática. Cuando exista una insuficiencia hepática en estadio avanzado, se puede producir una merma considerable del aclaramiento de metronidazol. En los pacientes con encefalopatía hepática, se puede producir una acumulación considerable, y las elevadas concentraciones plasmáticas de metronidazol resultantes pueden contribuir a los síntomas de la encefalopatía. Por tanto, metronidazol se debe administrar con precaución en pacientes con encefalopatía hepática (ver sección 4.2).

Dado el riesgo de agravamiento de la enfermedad, metronidazol también se puede emplear en pacientes que sufran enfermedades activas o crónicas del sistema nervioso central y periférico solo si se prevé que los beneficios superarán a los posibles riesgos.

En pacientes tratados con metronidazol, se han notificado casos de crisis convulsivas, mioclono y neuropatía periférica, en la que esta última se caracteriza por la presencia de entumecimiento o parestesia en una extremidad. La aparición de signos neurológicos anómalos precisa la rápida evaluación de la relación riesgo/beneficio de la continuación del tratamiento (ver sección 4.8).

En el caso de que surjan reacciones de hipersensibilidad graves (p. ej., *shock* anafiláctico; ver también sección 4.8), se debe interrumpir el tratamiento con Metronidazol 5 mg/ml solución para perfusión inmediatamente, y los profesionales sanitarios cualificados deben instaurar un tratamiento de urgencia establecido.

La diarrea persistente grave que se produzca durante el tratamiento o en las semanas posteriores a este se puede deber a una colitis pseudomembranosa (causada en la mayoría de los casos por *Clostridioides difficile*); ver sección 4.8. Esta enfermedad intestinal, desencadenada por el tratamiento antibiótico, puede ser potencialmente mortal y precisa el tratamiento adecuado inmediato. No se deben administrar antiperistálticos.

La duración del tratamiento con metronidazol o fármacos que contengan otros nitroimidazoles no debe superar los 10 días. Solo se puede prolongar el período de tratamiento en casos determinados específicos y si se considera realmente necesario, con la consiguiente supervisión clínica y analítica adecuada. Se debe restringir la repetición del tratamiento lo máximo posible y únicamente en determinados casos específicos. Estas restricciones se deben cumplir estrictamente, ya que no se puede descartar la posibilidad de una actividad mutágena desarrollada por metronidazol y porque en los estudios realizados en animales, se apreció un aumento de la incidencia de determinados tumores.

El tratamiento prolongado con metronidazol se puede asociar a una depresión de la médula ósea, lo que conduce a una insuficiencia de la hematopoyesis. Si desea consultar las manifestaciones clínicas, ver sección 4.8. Durante el tratamiento prolongado, se deben supervisar estrechamente los recuentos sanguíneos.

Este medicamento contiene 310,58 mg de sodio por 100 ml equivalente al 15,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interferencia con las pruebas analíticas

Metronidazol interfiere con la determinación espectrofotométrica enzimática de la aspartato-aminotransferasa (ASAT), alanina-aminotransferasa (ALAT), lactato-deshidrogenasa (LDH), los triglicéridos y la glucosa-hexocinasa y reduce los valores paramétricos (posiblemente, por debajo de cero).

Metronidazol presenta una elevada absorbencia en la longitud de onda en la que se determina el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). Por lo tanto, metronidazol puede enmascarar las concentraciones elevadas de las enzimas hepáticas cuando se cuantifiquen mediante métodos de flujo continuo basados en la disminución del punto final de la NADH reducida. Se han notificado casos de concentraciones inusualmente bajas de las enzimas hepáticas, lo que incluye valores de cero.

Se debe advertir a los pacientes de que metronidazol puede oscurecer la orina.

Hepatotoxicidad en pacientes con el síndrome de Cockayne

Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave/insuficiencia hepática aguda, lo que incluye casos mortales con una aparición muy rápida tras el inicio del tratamiento, en pacientes con el síndrome de Cockayne en el tratamiento sistémico con productos que contenían metronidazol. En esta población de pacientes, no se debe usar metronidazol, a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo y que no se disponga de otro tratamiento. Justo antes del inicio del tratamiento, durante este y una vez finalizado, se deben realizar pruebas de la función hepática hasta que la función hepática se encuentre dentro de los intervalos de normalidad o hasta que se alcancen los valores basales. Si, durante el tratamiento, los resultados de las pruebas de la función hepática aumentan considerablemente, se debe suspender el fármaco. Se debe advertir a los pacientes que sufran el síndrome de Cockayne que le notifiquen a su médico de inmediato cualquier síntoma de una posible lesión hepática y que dejen de tomar metronidazol (ver sección 4.8).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción 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 adecuado supervisar el intervalo QT en el ECG si se emplea amiodarona en combinación con metronidazol. Se debe advertir a los pacientes que estén siendo tratados de forma ambulatoria que busquen asistencia médica si experimentan síntomas que puedan ser indicativos de la aparición de *torsade de pointes*, como mareo, palpitaciones o síncope.

Barbitúricos

El fenobarbital puede aumentar el metabolismo hepático de metronidazol y reducir su semivida plasmática a 3 horas.

Busulfano

La administración conjunta con metronidazol puede aumentar de forma significativa las concentraciones plasmáticas de busulfano. No se ha descrito el mecanismo de la interacción. Dada la posible toxicidad grave y mortalidad asociadas a las elevadas concentraciones plasmáticas del busulfano, se debe evitar el uso simultáneo con metronidazol.

Carbamacepina

Metronidazol puede inhibir el metabolismo de carbamacepina y, por tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas.

Cimetidina

La administración simultánea de cimetidina puede reducir la eliminación de metronidazol en casos aislados y, como consecuencia de ello, provocar un aumento de las concentraciones séricas de metronidazol.

Fármacos anticonceptivos

En casos excepcionales, algunos antibióticos pueden reducir el efecto de las píldoras anticonceptivas al interferir en la hidrólisis bacteriana de los conjugados esteroideos en el intestino y, por tanto, reducir la

reabsorción del esteroide no conjugado. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas del esteroide activo se reducen. Esta interacción poco frecuente se puede dar en mujeres que presenten una excreción elevada de conjugados esteroideos a través de la bilis. Existen casos clínicos de fracaso del anticonceptivo oral relacionados con distintos antibióticos, como, por ejemplo, la ampicilina, la amoxicilina, las tetraciclinas y también metronidazol.

Derivados cumarínicos

El tratamiento simultáneo con metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de estos derivados cumarínicos y aumentar el riesgo de sangrado como consecuencia de la reducción de la degradación hepática. Puede ser necesario un ajuste de la dosis del anticoagulante.

Ciclosporina

Durante el tratamiento simultáneo de ciclosporina y metronidazol existe el riesgo de un aumento de las concentraciones séricas de ciclosporina. Es preciso realizar una supervisión frecuente de la ciclosporina y la creatinina.

Disulfiram

La administración simultánea de disulfiram puede provocar estados de confusión o, incluso, reacciones psicóticas. Se debe evitar la combinación de los dos fármacos.

Fluorouracilo

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

Litio

Se debe tener precaución a la hora de administrar simultáneamente metronidazol y sales de litio, ya que se han observado casos de aumento de las concentraciones séricas de litio durante el tratamiento con metronidazol. Antes de la administración de metronidazol, se debe reducir gradualmente o retirar el tratamiento con litio. En los pacientes que estén en tratamiento con litio mientras estén recibiendo metronidazol, se deben supervisar las concentraciones plasmáticas de litio, creatinina y electrolitos.

Micofenolato de mofetilo

Las sustancias que alteran la microbiota intestinal (p. ej., antibióticos) pueden reducir la biodisponibilidad oral de los productos que contengan ácidos micofenólicos. Durante el tratamiento simultáneo con antifécciosos, se recomienda llevar a cabo una supervisión clínica y analítica estrecha por si surgen indicios de disminución del efecto inmunodepresor del ácido micofenólico.

Fenitoína

Metronidazol inhibe el metabolismo de la fenitoína administrada de forma simultánea, es decir, aumenta la concentración plasmática de fenitoína. Por otra parte, la eficacia de metronidazol se reduce cuando se administra fenitoína de forma simultánea.

Tacrolimus

La administración conjunta con metronidazol puede aumentar las concentraciones sanguíneas del tacrolimús. El mecanismo propuesto es la inhibición del metabolismo hepático del tacrolimús a través de la CYP3A4. Se deben comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimús y la función renal con frecuencia y ajustar la pauta posológica como corresponda, en especial, tras el inicio o la interrupción del

tratamiento con metronidazol en aquellos pacientes que estén estabilizados con el tratamiento con tacrolimús.

Otros tipos de interacciones

Alcohol

Durante el tratamiento con metronidazol, se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas, ya que se pueden producir reacciones adversas, como mareo y vómitos (efecto parecido al del disulfiram).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Consultar el apartado *Fármacos anticonceptivos* de la sección 4.5.

Embarazo

No se ha demostrado suficientemente la seguridad del uso de metronidazol durante el embarazo. Más concretamente, los informes sobre el uso durante las primeras etapas del embarazo son contradictorios. Algunos estudios han indicado un aumento de la tasa de malformaciones. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Durante el primer trimestre de embarazo, solo se debe emplear Metronidazol Noridem 5 mg/ml solución para perfusión para tratar infecciones graves potencialmente mortales si no existe un tratamiento alternativo más seguro. Durante el segundo y tercer mes de embarazo, Metronidazol Noridem 5 mg/ml solución para perfusión se puede usar para tratar otras infecciones si se prevé que los beneficios sobrepasan claramente los posibles riesgos.

Lactancia

Dado que metronidazol se excreta en la leche materna, durante el tratamiento se debe suspender la lactancia. Además, tras la finalización del tratamiento con metronidazol, la lactancia no se debe reanudar antes de que hayan transcurrido otros 2-3 días dada la prolongada semivida de metronidazol.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales solo indican una posible influencia negativa de metronidazol en el aparato reproductor masculino cuando se administraron dosis elevadas muy por encima de la dosis máxima recomendada en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque las situaciones de administración son incompatibles con la conducción de vehículos y el uso de máquinas, se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de mareo, confusión, alucinaciones, convulsiones o alteraciones de la vista y se les debe recomendar que no conduzcan ni usen máquinas en el caso de que surjan estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas están relacionadas principalmente con el uso prolongado o dosis elevadas. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia incluyen náuseas, alteración de la sensación del gusto y el riesgo de neuropatía en el caso de un tratamiento prolongado.

En la siguiente lista, se emplean las convenciones siguientes relativas a la descripción de las frecuencias de las reacciones adversas:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
- muy raras ($< 1/10\ 000$)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)	Muy raras ($< 1/10\ 000$)	Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Sobreinfecciones por <i>Candida</i> (p. ej., infecciones genitales)	Colitis pseudomembranosa, que puede producirse durante el tratamiento o después de este y se manifiesta como una diarrea persistente grave. Si desea obtener información detallada acerca del tratamiento de urgencia, ver sección 4.4.		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Granulocitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia. Ver sección 4.4.	Leucopenia, anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad sistémicas agudas y graves: anafilaxis, incluso hasta <i>shock</i> anafiláctico (ver sección 4.4).		Reacciones de hipersensibilidad de leves a moderadas, como, por ejemplo, reacciones cutáneas (consultar el apartado siguiente <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>) Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Anorexia
Trastornos psiquiátricos			Trastornos psicóticos, incluidos estados de confusión y	Depresión

			alucinaciones	
Trastornos del sistema nervioso			Encefalopatía, fiebre, cefalea, alteraciones de la vista y el movimiento, ataxia, disartria, vértigo, adormecimiento, mareo, convulsiones	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia o insomnio, mioclonos, crisis, neuropatía periférica, que se manifiesta con parestesia, dolor, sensación de agitación y hormigueo en las extremidades, meningitis aséptica • Si aparecen crisis o signos de una neuropatía periférica o de encefalopatía, se debe informar de inmediato al médico responsable del tratamiento. Ver sección 4.4.
Trastornos oculares			Alteraciones de la vista, como diplopía, miopía	Crisis oculógica, Neuropatía óptica/neuritis (casos aislados)
Trastornos cardíacos		Variaciones en el ECG, como aplanamiento de la onda T		
Trastornos gastrointestinales				Vómitos, náuseas, diarrea, glositis y estomatitis, eructos con gusto, presión epigástrica, gusto metálico, lengua saburral Disfagia (provocada por los efectos de metronidazol en el sistema nervioso central)
Trastornos hepatobiliares			<ul style="list-style-type: none"> • Valores anómalos de las enzimas hepáticas y la bilirrubina • Hepatitis, ictericia, pancreatitis 	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Reacciones alérgicas cutáneas, como prurito, urticaria,	Necrólisis epidérmica tóxica Eritema multiforme

			síndrome de Stevens-Johnson	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, artralgia	
Trastornos renales y urinarios			Orina de color oscuro (debido al metabolito de metronidazol)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Irritaciones venosas (incluso hasta tromboflebitis) tras la perfusión IV Estados de debilidad, fiebre

Se han notificado casos de hepatotoxicidad grave irreversible/fallo hepático agudo, incluidos casos con desenlaces mortales que surgen con una aparición muy rápida tras el inicio del uso sistémico de metronidazol en pacientes con el síndrome de Cockayne (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica son los mismos que en los adultos.

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

Síntomas

Los signos y los síntomas de una sobredosis pueden ser las reacciones adversas que se describen en la sección 4.8. Se han notificado casos de intento de suicidio y sobredosis accidentales con dosis únicas de metronidazol de hasta 12 g.

Los síntomas se limitaron a vómitos, ataxia y desorientación leve.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento ni antídoto específicos que puedan aplicarse en el caso de una sobredosis grave con metronidazol. En caso necesario, metronidazol se puede eliminar de forma eficaz mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos de uso sistémico, derivados imidazólicos, código ATC: J01XD01

Mecanismo de acción

Metronidazol no es eficaz por sí mismo. Es un compuesto estable capaz de penetrar en el interior de los microorganismos.

En condiciones anaeróbicas, a partir de metronidazol, se forman radicales nitrosos que actúan sobre el ADN por la acción de la enzima bacteriana piruvato-ferridoxín-oxidoreductasa, con la oxidación de la ferredoxina y la flavodoxina. Los radicales nitrosos forman aductos con pares de bases de ADN, lo que conduce a la fragmentación de la cadena de ADN y, como consecuencia de ello, a la muerte celular.

Relación FC/FD

Metronidazol actúa de forma dependiente de la concentración. La eficacia de metronidazol depende principalmente del cociente entre la concentración sérica máxima (C_{max}) y la concentración inhibitoria mínima (CIM) correspondiente al microorganismo en cuestión.

Puntos de corte

En los ensayos de metronidazol se aplican series habituales de dilución. Se han establecido las concentraciones inhibitorias mínimas siguientes para distinguir a los patógenos sensibles de los resistentes:

Los puntos de corte del EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, versión 13.1, de junio de 2023) que distinguen entre microorganismos sensibles (S) y microorganismos resistentes (R) son los siguientes:

Microorganismo	Sensible	Resistente
<i>Bacteroides spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Clostridioides difficile</i> ¹	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 8 mg/l	> 8 mg/l

¹ Los puntos de corte se basan en los valores de corte epidemiológicos (ECOFF), que distinguen entre los cultivos aislados silvestres de los que presentan una sensibilidad reducida.

Lista de microorganismos sensibles y resistentes.

Especies normalmente sensibles
Anaerobios
<i>Clostridioides 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> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Giardia lamblia</i> ^o
<i>Trichomonas vaginalis</i> ^o

<i>Especies cuya resistencia adquirida pueda suponer un problema</i>
<i>Aerobios gramnegativos</i>
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Anaerobios</i>

<i>Microorganismos intrínsecamente resistentes</i>
<i>Todos los aerobios estrictos</i>
<i>Microorganismos grampositivos</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp</i>
<i>Microorganismos gramnegativos</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus spp.</i>

° En la fecha de publicación de estas tablas, no se disponía de datos actualizados. En las principales publicaciones, libros de referencia y recomendaciones terapéuticas, se asume la sensibilidad de las respectivas cepas.

^ Solo se debe emplear en pacientes con alergia a la penicilina.

Mecanismos de resistencia a metronidazol

Los mecanismos de resistencia a metronidazol todavía solo se conocen en parte. Las cepas de *Bacteroides* que son resistentes a metronidazol poseen genes que codifican nitroimidazol-reductasas que convierten los nitroimidazoles en aminoimidazoles. Por tanto, se inhibe la formación del radical nitroso que es eficaz desde el punto de vista antibacteriano.

Existe una resistencia cruzada total entre metronidazol y los demás derivados nitroimidazólicos (tinidazol, ornidazol, nimorazol). La prevalencia de la resistencia adquirida de cada una de las especies puede variar y depende de la región y el tiempo. Por lo tanto, es fundamental la información específica sobre las resistencias locales para el tratamiento adecuado de infecciones graves. Si existen dudas sobre la eficacia de metronidazol debido a la situación de resistencia local, se debe buscar el asesoramiento de expertos. En especial, en el caso de infecciones graves o el fracaso del tratamiento, es preciso un diagnóstico microbiológico que incluya la determinación de las especies del microorganismo y su susceptibilidad a metronidazol.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Metronidazol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, y la biodisponibilidad oral es superior al 90 %. Por consiguiente, la misma dosis en miligramos tendrá como resultado una exposición semejante (AUC) al cambiar de una administración intravenosa a una oral.

Puesto que Metronidazol 5 mg/ml solución para perfusión se perfunde por vía intravenosa, la biodisponibilidad es del 100 %.

Distribución

- La inyección intravenosa de 500 mg de metronidazol tiene como resultado, después de una perfusión única, una concentración máxima media de 18 microgramos/ml tras la perfusión de 20 minutos de duración.
- La toma repetida cada 8 horas tiene como resultado un valor máximo medio idéntico.
- La toma cada 12 horas tiene como resultado un valor máximo medio de 13 microgramos por mililitro.
- La semivida plasmática es de 8-10 horas.
- La unión a proteínas plasmáticas es baja, inferior al 10 %.
- La difusión es rápida y amplia en los pulmones, riñones, hígado, piel, bilis, líquido cerebroespinal, saliva, líquido seminal y secreciones vaginales.

Metronidazol atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Biotransformación

Con la biotransformación de metronidazol se obtienen dos metabolitos no conjugados con actividad antibacteriana (10-30 %).

Metronidazol se metaboliza en el hígado mediante la oxidación de la cadena lateral y la formación de glucurónidos. Sus metabolitos incluyen un producto de oxidación ácida, un derivado hidroxilo y un glucurónido. El metabolito principal en el suero es el metabolito hidroxilado y, en la orina, el metabolito ácido. El metabolismo se produce principalmente a través de las oxidasas microsómicas del citocromo P450 en el hígado.

Eliminación

El 80 % aproximadamente de la sustancia se excreta en la orina, con menos del 10 % en forma de principio activo inalterado. A través del hígado se excretan pequeñas cantidades. La semivida de eliminación es de 8 (6-10) horas.

Características en grupos especiales de pacientes:

La insuficiencia renal retrasa la eliminación solo en un grado irrelevante. La semivida de eliminación de metronidazol permanece invariable cuando existe una insuficiencia renal, aunque estos pacientes retienen los metabolitos de metronidazol. En la actualidad, se desconoce la relevancia clínica que pueda tener este hecho.

En la hepatopatía grave se debe prever un retraso del aclaramiento plasmático y una prolongación de la semivida sérica (de hasta 30 h).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Durante un estudio de 12 meses de duración, tras la administración repetida, se observaron ataxia y temblores en perros, así como un aumento dependiente de la dosis de la degeneración hepatocelular en monos.

Potencial mutágeno y carcinógeno

Metronidazol fue mutágeno en bacterias tras la nitrorreducción. No obstante, no lo fue en células de mamífero *in vitro* e *in vivo*. Además, no se observó daño al ADN en los linfocitos de pacientes que recibieron tratamiento con metronidazol.

Existen datos indicativos que sugieren que metronidazol es carcinógeno en ratones y ratas. Se observó un aumento de la incidencia de tumores pulmonares en ratones (tras la administración oral de 3,1 veces la dosis máxima recomendada en humanos, de 1 500 mg/día de metronidazol). No obstante, esto no parece deberse a un mecanismo genotóxico, ya que no se observaron variaciones en las tasas mutacionales en distintos órganos de ratones transgénicos tras la administración de dosis elevadas de metronidazol.

Toxicidad para la reproducción

No se han observado efectos teratogénos ni embriotóxicos en ratas o conejos.

Tras la administración repetida de 26-80 semanas de duración a ratas, se observó una distrofia testicular y prostática con dosis elevadas (14,2-28,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos: 1 500 mg/día de metronidazol).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidrogenofosfato de sodio dodecahidrato

Ácido cítrico monohidrato

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Usar de inmediato tras la primera apertura.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser normalmente mayores de 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la disolución se lleve a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polipropileno por soplado, llenado y sellado, de 100 ml de capacidad, con sobresellado de tapa de plástico moldeada con junta de goma y anillo de tiro o tapa de plástico con elastómeros integrados (doble puerto).

Tamaños de envases de 10, 20 o 24 frascos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Desechar la solución no utilizada. No usar si el envase tiene fugas o la solución no es transparente.

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

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.081

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

Fecha de la primera autorización: Enero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/ 2024

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/>