

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	METRONIDAZOL 0,5%
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	0,5 g /100 mL
Presentación:	Estuche por un frasco de PP incoloro con 100 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE
Fabricante, país:	SUEROS Y HEMODERIVADOS (UEB SH+). Planta de Sueros de Occidente (PSO). Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-21-049-J01
Fecha de Inscripción:	28 de octubre de 2021.
Composición:	
Cada 100 mL contiene:	
Metronidazol	0,5 g
Cloruro de sodio	0,9 g
Ácido clorhídrico 10 %	
Agua para inyección	
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses

Indicaciones terapéuticas:

Metronidazol 0,5 % para uso IV se emplea en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos sensibles (ver acápites de propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas). Su administración está indicada en:

Sepsis, Bacteriemia.

Infecciones de heridas operatorias.

Absceso cerebral.

Infecciones intrabdominales 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 (ver acápite de propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas).
Deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los nitroimidazoles.
Daño hepático severo.
Está contraindicado en el primer trimestre del embarazo.

Precauciones:

Evitar el consumo de alcohol, pues puede producirse una reacción tipo disulfiram.
En la insuficiencia hepática se recomienda una reducción de la dosis del 50 %, debido a la mayor incidencia de efectos adversos.
Administrar con cuidado en pacientes con antecedentes de enfermedad neurológica, agudas o crónica grave, debido al posible riesgo de empeoramiento neurológico.
Administrar con precaución en pacientes con historial de discrasia sanguínea. En este tipo de pacientes deberán realizarse recuentos leucocitarios periódicos durante el tratamiento y el período inmediatamente posterior al mismo.
El uso prolongado puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes. Por lo tanto, como ocurre con otros antibacterianos, se pueden presentar sobreinfecciones por microorganismos no susceptibles. Deberá evaluarse el estado del paciente y, si se produce una sobreinfección durante la terapia, se adoptarán las medidas adecuadas.
La administración IV de la solución puede ocasionar tromboflebitis y otras complicaciones que pueden ser minimizadas evitando el uso prolongado de catéteres intravenosos.
La infusión IV de metronidazol puede ocasionar el oscurecimiento de la orina (tonalidad rojiza, debido a la presencia de un metabolito del metronidazol), manifestación que carece de significación clínica.
Metronidazol 0,5 % contiene 900 mg de sodio por 100 mL de solución, por lo que debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes con restricción de sodio en la dieta.
En caso de presentarse molestias gastrointestinales, dolor abdominal, vómitos, diarreas o cualquier otro síntoma suspenda su uso y consulte al médico.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Descontinuar el tratamiento ante la aparición de cualquier signo neurológico.
Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.
Descartar el resto de la solución no utilizada.
Administrar soluciones cristalinas solamente.
No utilizar toma de aire. No conectar en serie, ya que puede producirse embolia gaseosa debido al aire residual arrastrado desde el primer envase.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas se encuentran principalmente relacionadas con la dosis y duración del tratamiento, por lo que normalmente ceden al disminuir la dosis o interrumpir la terapia.
Frecuentes: trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor en epigastrio,

diarrea, sequedad bucal, sabor metálico, pancreatitis aguda, disminución de la agudeza visual, vértigos, orina de coloración oscura.

Raras: efectos neurológicos centrales (ataxia, cefalea, encefalopatía, inestabilidad, confusión), neuropatía periférica asintomática y reversible que se manifiesta por dolor, parestesia y debilidad en pacientes que han recibido altas dosis y tratamiento prolongado; rash maculopapular que semeja una pitiriasis rosada, prurito; palpitaciones, dolor precordial, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, aplasia medular, síndrome hemolítico urémico, candidiasis vaginal, ginecomastia.

La administración IV presenta una baja incidencia de tromboflebitis.

Posología y modo de administración:

Las pautas de administración dependerán de la edad y peso del paciente, así como de la gravedad de la infección.

Tratamiento:

Adultos y niños mayores de 12 años: 100 mL (500 mg) por perfusión intravenosa cada 8 horas, siendo sustituido, tan pronto como sea posible, por vía oral.

El tratamiento no 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, 500 mg (100 mL) en forma de infusión IV (30 – 60 min), que debe concluir 1 h antes de realizar la incisión quirúrgica.

Niños menores de 12 años: Dosis de 4,5 mL (22,5 mg de metronidazol) por kg de peso, en una sola dosis, en perfusión intravenosa inmediatamente antes, durante o después de la intervención quirúrgica. En el caso de cirugía colorrectal, 7,5 mg/kg de peso, administrados en forma de infusión IV (30 – 60 min), que debe concluir 1 h antes de realizar la incisión quirúrgica.

El tratamiento profiláctico requiere asociación con antimicrobiano sistémico efectivo contra enterobacterias.

Modo de administración:

Se administra por perfusión intravenosa, a razón de 5 ml por minuto.

La especialidad se presenta lista para su administración. No requiere una dilución previa.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Puede potenciar los efectos de los anticoagulantes orales como la warfarina, al administrarse de manera concurrente; debido a ello, siempre que sea posible, se recomienda evitar la administración conjunta. En caso contrario, deberá monitorizarse el tiempo de protrombina y, en función de éste, ajustar la dosis del anticoagulante.

La asociación con fenobarbital o fenitoína puede provocar un incremento del metabolismo del metronidazol, reduciendo su vida media.

La cimetidina puede prolongar la vida media del metronidazol por reducción de su aclaramiento plasmático.

En ocasiones, la terapia a corto plazo de metronidazol en pacientes que reciben dosis relativamente alta de litio, se ha asociado a un incremento de los niveles séricos de litio, provocando signos de toxicidad por litio, principalmente a nivel renal.

El metronidazol, puede disminuir el aclaramiento del fluorouracilo, potenciando de esta manera, su toxicidad.

El metronidazol no debe administrarse asociado a disulfiram. El uso concomitante de ambos fármacos se ha asociado a psicosis aguda y confusión en algunos pacientes. Se recomienda que la terapia con disulfiram se interrumpa durante dos semanas antes de iniciar un tratamiento con metronidazol.

Los pacientes deberán abstenerse de consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento con metronidazol, pues éste interfiere en el metabolismo del alcohol provocando síntomas leves similares a las reacciones con disulfiram.

Produce un efecto sinérgico con clindamicina, eritromicina, rifampicina y ácido nalidíxico.

Puede administrarse simultáneamente con otros anti-infecciosos, aunque debe hacerse separadamente (es decir, no en el mismo envase), para evitar una posible incompatibilidad química. En general, no se recomienda adicionar otros fármacos a la solución intravenosa de metronidazol.

El metronidazol puede interferir con algunas determinaciones analíticas en sangre (ALT, AST, LDH, triglicéridos, glucosa), pudiendo dar lugar a falsos negativos o a un resultado anormalmente bajo. La interferencia es debida a la similitud entre los picos de absorción del NADH (340 nm) y del metronidazol (322 nm) a pH neutro.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: categoría de riesgo: B. Contraindicado en el primer trimestre del embarazo.

Lactancia: se excreta en la leche materna, debe evitarse la exposición del neonato al metronidazol y se refieren esquemas de tratamientos cortos, extraer y eliminar la leche materna, reanudar la lactancia 48 h después de discontinuar el tratamiento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Si se presentan síntomas, se aplicarán medidas generales en dependencia de los mismos. Ante la aparición de cualquier signo neurológico, discontinuar la administración del medicamento de forma inmediata e iniciar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda.

El metronidazol y sus metabolitos pueden ser eliminados rápidamente por hemodiálisis pero no se eliminan por diálisis peritoneal.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J01X D

Grupo farmacoterapéutico: J- Antifécciosos para uso sistémico, J01- Antibacterianos para uso sistémico, J01X- Otros antibacterianos, J01XD- Derivados imidazólicos.

El metronidazol es un antibiótico de amplio espectro obtenido sintéticamente del nitroimidazol. Tiene acción bactericida sobre microorganismos anaerobios a concentraciones igual o ligeramente mayores que las concentraciones mínimas inhibitorias. El antibiótico penetra en el interior de la célula susceptible donde el grupo

nitro del fármaco es reducido y los productos intermedios formados interaccionan con el DNA produciendo la destrucción del microorganismo.

Un microorganismo puede ser considerado susceptible si el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para el metronidazol es igual o inferior a 16 µg/ml. Se considera resistente si la CMI es superior a este valor.

El espectro de actividad in vitro del metronidazol incluye los siguientes microorganismos:

Bacilos anaerobios Gram negativos: entre los que se incluyen especies del género *Bacteroides* como el grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* y *B. vulgatus*), especies de los géneros *Prevotella* y *Porphyromonas* (antes incluidos en el género *Bacteroides*), especies de *Fusobacterium* y algunas cepas susceptibles de *Mobiluncus*.

Bacilos anaerobios Gram positivos: *Clostridium difficile*, *C. perfringens* y otras especies de *Clostridium*, así como cepas susceptibles de *Eubacterium*.

Cocos anaerobios Gram negativos: como las especies del género *Veillonella*.

Cocos anaerobios Gram positivos: entre los que se incluyen especies de los géneros *Peptococcus* y *Peptostreptococcus*.

Otras especies como *Treponema pallidum*, las espiroquetas orales, *Gardnerella vaginalis*, *Campylobacter fetus* y *Helicobacter pylori*, así como algunas especies de protozoos también se han mostrado susceptibles al metronidazol.

Las bacterias aeróbicas y los hongos, levaduras y virus suelen ser resistentes al metronidazol, así como *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium acnes*, *P. avidum* y *P. granulosum* (bacilos anaerobios Gram positivos).

Aunque el metronidazol no suele dar lugar a fenómenos de resistencia bacteriana, se han descrito algunos casos de cepas resistentes en pacientes tratados con éste antibiótico, debido a la pobre penetración en el interior de las células o por una posible disminución de la actividad nitrorreductasa. La prevalencia de la resistencia puede variar geográficamente y con el tiempo.

El metronidazol es una base débil que, a pH fisiológico, se presenta mayoritariamente desionizado; presenta un volumen aparente de distribución en el ser humano equivalente aproximadamente al 80 % del peso corporal (0,8 l/kg). Este fármaco se fija en baja proporción (no más de un 20 %) a las proteínas plasmáticas.

Se distribuye ampliamente en la mayoría de tejidos y fluidos corporales, incluyendo hueso, bilis, saliva, fluido pleural y peritoneal, tejidos pelvianos, secreciones vaginales, fluido seminal, humor acuoso, secreciones y mucosa del oído medio, líquido cefalorraquídeo y abscesos hepáticos y cerebrales, logrando, en general, concentraciones similares a las plasmáticas. Asimismo, el metronidazol atraviesa la placenta y entra rápidamente en la circulación fetal. Los niveles séricos máximos en el feto son equivalentes a los maternos después de una administración intravenosa en mujeres gestantes.

En el metabolismo del metronidazol están implicados procesos metabólicos tanto de oxidación como de reducción. El metronidazol se metaboliza básicamente a nivel hepático por oxidación de la cadena alifática lateral y formación del glucurónido, transformándose en cinco metabolitos. El proceso de oxidación es la ruta metabólica predominante, mientras que el proceso de conjugación es menos marcado. Este proceso de oxidación tiene lugar en el citocromo P-450. Los dos metabolitos mayoritarios son: el metabolito "hidroxi" (1-(2-hidroxietil)-2-hidroxiometil-5-nitroimidazol), con actividad antimicrobiana y que se detecta en plasma y orina; y el metabolito "ácido" (ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-il-acético), que a menudo no se detecta en plasma, pero sí en orina. A

este último metabolito se le atribuye únicamente un 5 % de la actividad del compuesto original, comparado con el 30 - 65 % de la actividad del metabolito "hidroxi".

La vida media de eliminación del metronidazol en pacientes sanos es de unas 8 horas, mientras que la del metabolito "hidroxi" es más larga y se prolonga en pacientes con insuficiencia renal.

La vida media plasmática del metronidazol no se ve afectada por cambios en la función renal; sin embargo, puede prolongarse en neonatos (hasta 22 horas) y en pacientes con función hepática alterada, por lo que un ajuste en la dosis puede ser necesario. No obstante, el metronidazol y sus metabolitos pueden ser eliminados rápidamente por hemodiálisis, viéndose, de este modo, su semivida reducida a 2,6 horas.

El aclaramiento corporal total de metronidazol se realiza mayoritariamente a nivel hepático, siendo secundario el papel del aclaramiento renal. Así, diversos autores afirman que el aclaramiento del metronidazol por metabolismo oxidativo hepático representa más de la mitad del aclaramiento total. Estudios recogidos en la bibliografía realizados con individuos sanos a los que se les administró una dosis única intravenosa de 500 mg del fármaco, han mostrado un aclaramiento total de alrededor de 1,2 mL/min/kg, con un aclaramiento metabólico de aproximadamente 0,75 mL/min/kg y un aclaramiento renal de 0,18 mL/min/kg. No obstante, en estos estudios se ha observado que la cinética de eliminación del metronidazol es dependiente de la dosis, siendo el aclaramiento total menor cuando se administran dosis más elevadas o bien, cuando el fármaco se mantiene a niveles altos durante un período largo, posiblemente debido a una saturación de alguna ruta metabólica.

El metronidazol se excreta principalmente por vía renal (60 – 80 % de la dosis), mayoritariamente en forma de metabolitos. El "hidroxi" ha sido identificado como el metabolito urinario mayoritario. El metronidazol inalterado representa aproximadamente un 20 % del total. Un 6 – 15 % del metronidazol se excreta a través de las heces, principalmente sin metabolizar.

El metronidazol también se excreta en pequeñas cantidades a través de secreciones vaginales, fluidos seminales, saliva y sudor. Asimismo, también se puede excretar a través de la leche materna, siendo la vida media de eliminación alrededor de 9 horas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Ver Farmacodinamia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Descartar el resto de la solución no utilizada.

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.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de octubre de 2021.