

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	METRONIDAZOL
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	5 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 frasco de PEBD incoloro con 100 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES., Panoli, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-018-J01
Fecha de Inscripción:	15 de marzo de 2022.
Composición:	
Cada 100 mL contiene:	
Metronidazol	500,0 mg
Plazo de validez:	48 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de las de infecciones anaerobias

Metronidazol inyección USP se indica en el tratamiento de las infecciones graves causadas por bacterias anaerobias susceptibles.

Los procedimientos quirúrgicos indicados se deben realizar conjuntamente con terapia con metronidazol.

En una infección aerobia y anaerobia mezclada, se deben utilizar los antibióticos apropiados para el tratamiento de la infección aerobia además de metronidazol.

Metronidazol es eficaz en las infecciones por *Bacteroides fragilis* resistentes a la clindamicina, cloranfenicol y penicilina.

Infecciones intrabdominales, incluyendo peritonitis, absceso intrabdominal y el absceso hepático, causado por especies de *Bacteroides* incluyendo el grupo *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*., *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*). de *Clostridium species*, *Eubacterium specie*, *Peptococcus specie* y *Peptostreptococcus specie*.

Infecciones de la piel y tejido causadas por *Bacteroides specie* incluyendo el grupo *B. fragilis*, *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* y *Fusobacterium species*.

Infecciones ginecológicas incluyendo endometritis, endomiometritis, absceso tubo-ovárico e infección postquirúrgica de la cúpula vaginal, causada por *Bacteroides specie* incluyendo el grupo del *B. fragilis*, *Clostridium species*, *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species* y *Fusobacterium species*.

Septicemia bacteriana causada por *Bacteroides specie* incluyendo el grupo del *B. fragilis*, *Clostridium species*,

Infecciones óseas y de las articulaciones, como terapia adjunta, causada por *Bacteroides specie* incluyendo el grupo *B. fragilis*.

Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo la meningitis y el absceso cerebral, causado por *Bacteroides specie* incluyendo el grupo *B. fragilis*.

Infecciones de las vías respiratorias bajas, incluyendo neumonía, empiema, y absceso pulmonar, causado por *Bacteroides specie* incluyendo el grupo *B. fragilis*.

Endocarditis causada por *Bacteroides specie* incluyendo el grupo *B. fragilis*.

Profilaxis: La administración profiláctica preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria de Metronidazol Inyección USP, puede reducir la incidencia de infección postoperatoria en los pacientes que se realizan cirugía colorrectal electiva que se clasifica en contaminada o potencialmente contaminada.

El uso profiláctico de Metronidazol Inyección USP se debe continuar en un plazo de 12 horas después de la cirugía. Si hay signos de infección, se deben obtener muestras para cultivo para la identificación de los organismos causativos y poder administrar la terapia apropiada.

Para reducir el desarrollo de bacterias fármaco resistentes y mantener la eficacia del metronidazol y de otros fármacos antibacterianos, metronidazol se debe utilizar solamente para tratar o prevenir las infecciones que se han probado o se sospechan fuertemente puedan ser causadas por bacterias susceptibles. Cuando esté disponible la información del cultivo y la susceptibilidad, se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En la ausencia de tales datos, la epidemiología y los patrones locales de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: Metronidazol Inyección USP se contraindica en pacientes con una historia anterior de hipersensibilidad al Metronidazol, a alguno de los excipientes o a otros derivados del nitroimidazol.

Reacciones psicóticas con Disulfiram: El uso de metronidazol oral se asocia a reacciones psicóticas en los pacientes alcohólicos que utilizaban disulfiram conjuntamente. No administrar metronidazol a los pacientes que han tomado disulfiram en un plazo de dos semanas.

Interacción con alcohol: El uso de metronidazol oral se asocia a la reacción al alcohol del disulfiram, incluyendo cólicos abdominales, náuseas, vómitos, cefalea y rubor. Descontinuar el consumo de alcohol o de los productos que contienen propilenglicol durante y por lo menos tres días después de la terapia con metronidazol.

Primer trimestre del embarazo.

Precauciones:

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática metabolizan el metronidazol lentamente, con la acumulación resultante de metronidazol y aumento de las concentraciones del plasma. Reducir la dosis de Metronidazol Inyección USP a un 50% en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C). Para los pacientes insuficiencia hepática leve a moderada, no es necesario ningún ajuste de la dosificación, pero estos pacientes deben ser supervisados por los posibles efectos adversos asociados al metronidazol. Los pacientes con encefalopatía hepática severa metabolizan el metronidazol lentamente, con la acumulación resultante de metronidazol. Esto puede causar la exacerbación de los efectos nocivos del SNC. Reducir la dosis de Metronidazol Inyección USP cuanto sea necesario.

Insuficiencia renal: Para los pacientes insuficiencia renal leve a moderada no es necesario el ajuste de la dosis pues la vida media de eliminación no se altera perceptiblemente. En pacientes con insuficiencia renal grave o una etapa terminal de la enfermedad renal, el metronidazol y los metabolitos del metronidazol se pueden acumular perceptiblemente debido a la excreción urinaria reducida en estos pacientes. La monitorización de los eventos adversos asociados al metronidazol se recomienda cuando el metronidazol se administra en los pacientes con insuficiencia renal grave o una etapa terminal de la enfermedad renal que no se están realizando hemodiálisis.

La hemodiálisis elimina cantidades significativas de metronidazol y de sus metabolitos de la circulación sistémica. Por lo tanto, una dosis suplementaria de metronidazol después de una sesión de hemodiálisis puede ser necesaria. Los pacientes que reciben diálisis peritoneal deben ser monitorizados en busca de signos de toxicidad debido a la acumulación potencial de metabolitos del metronidazol.

Sobre infecciones fúngicas: La candidiasis conocida o sospechada puede presentar síntomas más prominentes durante la terapia con metronidazol y requiere tratamiento con un agente antimicótico.

Uso en pacientes con discrasias sanguíneas: Metronidazol es un nitroimidazole y se debe utilizar con cuidado en pacientes con antecedentes o evidencia discrasia sanguínea. La agranulocitosis, la leucopenia y la neutropenia se han asociado a la administración del metronidazol. Monitorizar en estos pacientes un conteo de sangre completo.

Monitorización para la leucopenia: La monitorización del conteo de sangre completo (CBC) se recomienda antes, durante, y después de cursos prolongados o repetidos de la terapia con metronidazol.

Retención de sodio: Metronidazol Inyección USP contiene 790 mg de sodio por 100 mL. Se debe tener cuidado cuando se administra a los pacientes que reciben una dieta controlada de sodio o corticoesteroides o en los pacientes con predisposición al edema.

Bacterias fármaco resistentes: La prescripción del metronidazol en ausencia de una infección bacteriana probada o fuertemente sospechada o de una indicación profiláctica es poco probable que proporcione algún beneficio al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar de bacterias fármaco resistentes.

Información para los pacientes

Interacción con el alcohol: Descontinuar el consumo de bebidas alcohólicas o de los productos que contienen el propilenglicol mientras se administra Metronidazol Inyección USP y por lo menos tres días después de culminar el tratamiento porque pueden ocurrir cólicos abdominales, náuseas, vómitos, cefalea y rubor.

Tratamiento de Infecciones Bacterianas

Los pacientes deben ser aconsejados a que los fármacos antibacterianos incluyendo Metronidazol Inyección USP se deben utilizar solamente para tratar infecciones bacterianas. No tratan las infecciones virales (ej., el resfriado común). Cuando Metronidazol Inyección USP se prescribe para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben ser advertidos que, aunque sea común sentirse mejor rápidamente en el curso de terapia, la medicación se debe tomar exactamente según lo dirigido. Saltarse dosis o la no realización del curso completo de la terapia pueden (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumenta la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no serán tratables por Metronidazol Inyección USP u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

En pacientes de edad avanzada, la farmacocinética del Metronidazol puede estar alterada siendo necesario monitorizar los niveles séricos para ajustar adecuadamente la posología en estos pacientes.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central y Periférico

Los trastornos neurológicos severos, incluyendo la encefalopatía, síntomas cerebelosos, episodios convulsivos, neuropatía periférica, neuropatía óptica, y meningitis aséptica, se han reportado en los pacientes tratados con metronidazol.

La encefalopatía asociada al metronidazol se puede manifestar como confusión o disminución del nivel de conciencia y se asocia a lesiones extensas en las imágenes de la resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro. La toxicidad cerebelosa asociada al metronidazol se puede manifestar como ataxia, vértigos, disartria, nistagmo y movimientos de sacudida y es acompañada lesiones T2 dentro del núcleo dentado observado en RMN. La toxicidad cerebelosa puede ocurrir conjuntamente con encefalopatía, neuropatía periférica o convulsiones. Los síntomas del SNC y las lesiones del SNC son generalmente reversibles dentro de días a semanas después la discontinuación de Metronidazol Inyección USP. La neuropatía periférica, generalmente simétrica y principalmente del tipo sensorial es

caracterizada por entumecimiento o parestesia de una extremidad. Los síntomas se pueden prolongar después de la discontinuación del fármaco. La meningitis aséptica puede ocurrir dentro de horas de la administración y generalmente resuelve después de que se descontinúe la terapia con metronidazol.

Aconsejar a los pacientes de reportar los síntomas neurológicos que puedan ocurrir durante la administración de metronidazol. Descontinuar el tratamiento con metronidazol si aparece cualquier síntoma neurológico anormal por ejemplo ataxia, vértigos, confusión o cualquier otra reacción adversa del SNC.

Riesgo de hepatotoxicidad y muerte en pacientes con el síndrome de Cockayne

Los casos de hepatotoxicidad severo/insuficiencia hepática aguda, incluyendo casos con un resultado fatal con inicio muy rápido después del inicio del tratamiento en pacientes con síndrome de Cockayne se han reportado con los productos que contenían el metronidazol para uso sistémico. En esta población, el metronidazol se debe utilizar después de una valoración cuidadosa del riesgo-beneficio y solamente si no hay un tratamiento alternativo disponible. Obtener las pruebas de función hepática antes del comienzo de la terapia, en un plazo de los primeros 2-3 días después del inicio de la terapia, con frecuencia durante la terapia y después al finalizar el tratamiento. Descontinuar el metronidazol si ocurre una elevación de las pruebas de función hepática y supervisar las pruebas de función hepática hasta que se alcancen los valores de la línea de base.

Aconsejar a los pacientes con el síndrome de Cockayne de detener el tratamiento con metronidazol inmediatamente si experimentan cualesquiera de los síntomas de daño hepático potencial, tales como dolor abdominal, náuseas, cambio en color de las heces o ictericia y entrar en contacto con su médico.

Efectos indeseables:

Las reacciones siguientes se han reportado durante el tratamiento con formulaciones de metronidazol:

Infecciones e infestaciones: Candidiasis vaginal

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad Trastornos del metabolismo y la nutrición: Apetito disminuido

Trastornos psiquiátricos: Estado confusional, depresión, insomnio, disminución de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía, convulsiones, neuropatía periférica, ataxia, vértigos, hipoestesia, parestesia, disgeusia, cefalea, nistagmo, meningitis aséptica, somnolencia, disartria, entumecimiento, síncope

Trastornos oculares: Neuropatía óptica, movimientos de sacudida del ojo Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo

Trastornos cardíacos: Taquicardia, palpitación

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos, astenia, proctitis

Trastornos de Hepatobiliares: Hepatotoxicidad/insuficiencia hepática en pacientes con síndrome de Cockayne, ictericia

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica, edema facial, prurito, urticaria, hiperhidrosis, eritema, erupción; Síndrome de Stevens-Johnson, Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo: Espasmos musculares artralgia, mialgia

Trastornos renales y urinarios: Cromaturia, disuria

Trastornos del sistema reproductivo: Dispareunia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Reacción en el sitio de la inyección, malestar, edema facial, edema periférico, dolor en el pecho, escalofríos.

Investigaciones: Enzima hepática aumentada

Se conoce que los pacientes con la enfermedad de Crohn pueden tener un incremento de la incidencia de cáncer gastrointestinal y algunos extraintestinal. Existen algunos informes en la literatura médica de cáncer de mama y de colon en los pacientes con enfermedad de Crohn que se han tratado con metronidazol a altas dosis por periodos de tiempo prolongados. Una relación causa-efecto no se ha establecido. La enfermedad de Crohn no es una indicación aprobada para Metronidazol Inyección USP.

Posología y modo de administración:

La dosificación, el rango de administración y la duración del tratamiento deben ser individualizados y dependen de la indicación para su uso, la edad del paciente, el peso, la condición clínica y el tratamiento concomitante y en la respuesta al tratamiento clínica y del laboratorio en el paciente.

Tratamiento de infecciones bacterianas anaerobias:

La dosificación recomendada para los Adultos es:

Dosis de Ataque: 15 mg/kg en infusión durante una hora (aproximadamente 1 g para un adulto de 70 kg).

Dosis de Mantenimiento: 7.5 mg/kg en infusión durante una hora cada seis horas (aproximadamente 500 mg para un adulto de 70 kilogramos). La primera dosis de mantenimiento debe ser administrada seis horas después del inicio de la dosis de ataque.

La terapia parenteral se puede cambiar metronidazol oral cuando las condiciones lo permitan, basado en la severidad de la enfermedad y de la respuesta del paciente al tratamiento con Metronidazol Inyección. La dosificación oral adulta generalmente es de 7.5 mg/kg cada seis horas (aproximadamente 500 mg para un adulto de 70 kilogramos).

No se debe exceder de un máximo de 4 g durante un período de 24 horas.

La duración generalmente de la terapia es 7 a 10 días; sin embargo, las infecciones óseas y de las articulaciones, vías respiratorias bajas y del endocardio pueden requerir un tratamiento más largo.

Ajustes de la Dosificación

Pacientes con insuficiencia hepática severa: Para los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), la dosis de metronidazol debe ser reducida hasta un 50%.

Pacientes que se realizan hemodiálisis: La hemodiálisis elimina cantidades significativas de metronidazol y de sus metabolitos de la circulación sistémica. El aclaramiento del metronidazol dependerá del tipo de membrana de diálisis usado, de la duración de la sesión de diálisis y de otros factores. Si la administración de metronidazol no puede ser separada de una sesión de hemodiálisis, se debe considerar, administrar una dosis suplementaria de metronidazol después de una sesión de hemodiálisis, dependiendo de la situación clínica del paciente.

Profilaxis: Para el uso profiláctico quirúrgico, para prevenir la infección postoperatoria en la cirugía colorrectal contaminada o potencialmente contaminada, el esquema de dosificación recomendado para los adultos es:

15 mg/kg en infusión durante 30 a 60 minutos y terminar aproximadamente una hora antes de la cirugía; seguido de

7.5 mg/kg en infusión durante 30 a 60 minutos a las 6 y 12 horas después de la dosis inicial.

Es importante que (1) la administración de la dosis preoperatoria inicial se termine aproximadamente una hora antes de la cirugía de modo que estén presentes niveles adecuados del fármaco en el suero y los tejidos a la hora de la incisión inicial y (2) Metronidazol Inyección USP se administre si es necesario, a intervalos de seis horas para mantener un nivel eficaz del fármaco. El uso profiláctico de Metronidazol Inyección USP se debe limitar al día de la cirugía solamente, siguiendo las indicaciones anteriores.

PRECAUCIÓN: Metronidazol inyección USP debe ser administrado solamente por infusión intravenosa lenta, como infusión continua o intermitente. No se deben introducir aditivos en el Metronidazol Inyección USP, a menos que se conozca la compatibilidad. Si se está utilizando con un sistema primario de líquido intravenoso, la solución primaria se debe discontinuar durante la infusión del metronidazol.

NO UTILIZAR UN EQUIPO QUE CONTENGA ALUMINIO (ej., AGUJAS, CANULAS) QUE ENTREN EN CONTACTO CON LA SOLUCIÓN DEL FÁRMACO.

Metronidazol Inyección USP es incompatible con (incluye, pero no se limita): Aztreonam, Cefamandole nafate, Cefoxitina, Penicilina G. En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales.

Los productos de fármacos parenterales se deben examinar visualmente para observar presencia de partículas materiales y descoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No administrar a menos que la solución esté clara y el sello esté intacto.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Disulfiram: Se han reportado reacciones psicóticas en los pacientes alcohólicos que utilizaban metronidazol y disulfiram conjuntamente. No se debe administrar metronidazol a los pacientes que han tomado disulfiram en un plazo de dos semanas.

Bebidas alcohólicas: Cólicos abdominales, náuseas, vómitos, cefalea, taquicardia y rubor pueden ocurrir si se consumen bebidas alcohólicas o productos que contienen propilenglicol durante o después de la terapia con metronidazol. Descontinuar el consumo de alcohol o de los productos que contienen propilenglicol antes, durante y hasta 72 horas después de la terapia con Metronidazol Inyección USP.

Warfarina y otros anticoagulantes orales: Se ha reportado que el Metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina y de otros anticoagulantes orales de la cumarina, dando por resultado una prolongación del tiempo de protrombina y un incremento del riesgo de hemorragias. Cuando se prescribe Metronidazol Inyección USP para los pacientes con este tipo de terapia anticoagulante, el tiempo de protrombina y el cociente normalizado internacional (INR) deben ser monitorizados y la dosis de anticoagulante se debe ajustar cuidadosamente, por consiguiente. Monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de sangramiento.

Litio: En los pacientes estabilizados con dosis relativamente altas de litio, la terapia a corto plazo con metronidazol se ha asociado con la elevación del litio en el suero y en algunos casos, hay signos de toxicidad del litio. La toxicidad del litio puede llevar daño renal. Monitorizar frecuentemente los niveles de creatinina en el suero y del litio en el suero, si es necesario.

Busulfán: Se ha reportado que el Metronidazol aumenta las concentraciones del plasma de busulfán, que puede dar lugar a un incremento del riesgo de toxicidad grave del busulfán tal como síndrome de obstrucción sinusoidal, mucositis gastrointestinal, y enfermedad hepática veno-oclusiva. Metronidazol Inyección USP no se debe administrar concomitantemente con busulfán a menos que la ventaja compense el riesgo. Si no hay alternativas terapéuticas disponibles al metronidazol y la administración concomitante con busulfán es médicamente necesaria, la monitorización frecuente de la concentración de busulfán del plasma debe ser realizada y la dosis de busulfán se debe ajustar, por consiguiente.

Fármacos que inhiben las enzimas CYP450: La administración simultánea de los fármacos que disminuyen la actividad enzimática microsomal del hígado, tal como cimetidina, puede prolongar el período y disminuir el aclaramiento del plasma del metronidazol.

Fármacos que inducen las enzimas CYP450: La administración simultánea de fármacos que inducen la actividad enzimática microsomal del hígado, tal como fenitoína o fenobarbital, puede acelerar la eliminación del metronidazol, dando por resultado niveles reducidos del plasma; se ha reportado también disminución de la eliminación de fenitoína.

Substratos del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4): El uso concomitante de Metronidazol Inyección USP y de los substratos CYP3A4 (ej., amiodarona, tacrolimus, ciclosporinas, carbamazepina, fenitoína, y quinidina) puede aumentar los respectivos niveles del plasma de CYP3A4-substrato. Puede ser necesaria la monitorización de las concentraciones del plasma de los substratos CYP3A4.

5-Fluorouracilo

Metronidazol Inyección USP disminuye el aclaramiento del 5-fluorouracilo y puede por lo tanto causar toxicidad al 5-fluorouracilo.

Vecuronio: Metronidazol Inyección USP puede incrementar los efectos del vecuronio.

Interacciones medicamentosas/pruebas de laboratorio

Metronidazol puede interferir con ciertos tipos de determinaciones de los valores de la química del suero, tales como aspartato aminotransferasa (AST, TGO), alanina aminotransferasa (ALT, TGP), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexoquinasa. Metronidazol causa un aumento en la absorbencia ultravioleta a 340 nm dando por resultado valores falsamente disminuidos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Efectos teratogénicos. No hay estudios adecuados y bien-controlados de Metronidazol Inyección USP en mujeres embarazadas. Hay datos publicados de estudios caso-control, de estudios cohortes y de 2 meta-análisis que incluyen a más de 5.000 mujeres embarazadas que utilizaron metronidazol durante el embarazo. Muchos estudios incluyeron exposición en el primer trimestre del embarazo. Un estudio demostró un riesgo incrementado de labio leporino, con o sin paladar hendido, en los niños expuestos al metronidazol en el útero; sin embargo, estos resultados no fueron confirmados. Además, más de diez ensayos clínicos aleatorios, placebo-control incluyeron a más de 5.000 mujeres embarazadas para determinar el uso del tratamiento antibiótico (incluyendo metronidazol) para la vaginosis bacteriana en la incidencia del parto prematuro. La mayoría de los estudios no demostraron un riesgo creciente para las anomalías congénitas u otros resultados fetales adversos después de la exposición al metronidazol durante el embarazo. Tres estudios conducidos para determinar el riesgo de del cáncer infantil después de la exposición al metronidazol durante el embarazo no demostraron un riesgo incrementado; sin embargo, la capacidad de estos estudios para detectar tal signo era limitada.

Metronidazol cruza la barrera placentaria y sus efectos sobre la organogénesis fetal humana no se conocen. Los estudios de la reproducción se han realizado en ratas, conejos y ratones a dosis similares al máximo de dosis diaria recomendada basada en las comparaciones del área de superficie corporal. No había evidencia del daño al feto debido al metronidazol.

El proveedor de asistencia sanitaria debe considerar cuidadosamente los riesgos potenciales y las ventajas para cada paciente específicamente antes de prescribir Metronidazol Inyección USP.

Lactancia materna:

Metronidazol está presente en la leche humana a concentraciones similares a los niveles maternos del suero, y los niveles infantiles del suero pueden ser cercanos o comparables a los niveles terapéuticos infantiles. Debido al riesgo potencial del metronidazol de aparición de tumores, demostrado en los estudios en ratones y ratas, se debe tomar una decisión si continuar la lactancia o discontinuar el fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre. Alternativamente, una madre que lacta puede elegir bombear y desechar la leche durante la duración de la terapia con metronidazol y 24 horas después de finalizar la terapia puede lactar a su bebe.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Los signos y síntomas de una sobredosis pueden incluir: náusea, vómitos y efectos neurotóxicos, incluyendo ataxia, confusión, desorientación, convulsiones y neuropatía periférica.

Tratamiento de la sobredosificación: Se recomienda el tratamiento sintomático. No hay antídoto específico para una sobredosis de metronidazol. Descontinuar la administración de metronidazol en caso de sobredosis. La hemodiálisis elimina cantidades significativas de metronidazol y de sus metabolitos de la circulación sistémica

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: P01AB01

Grupo farmacoterapéutico: P- Productos antiparasitarios, Insecticidas y Repelentes, P01-Antiprotozoarios, P01A- Agentes contra la amebiasis y otras enfermedades por protozoos, P01AB-Derivados del nitroimidazol.

Mecanismo de acción: Metronidazol, un nitroimidazole, ejerce efectos antibacterianos en un ambiente anaerobio contra la mayoría de los anaerobios obligados. Una vez que el metronidazol se incorpora en el organismo por difusión pasiva y activada en el citoplasma de las bacterias anaerobias susceptibles, esta reducido; este proceso incluye las proteínas de transporte intracelular del electrón tales como ferredoxina, transferencia de un electrón al grupo nitro del metronidazol y formación de un radical libre nitroso de breve duración. Debido a esta alteración de la molécula del metronidazol, se crea y se mantiene un gradiente de concentración el cuál promueve el transporte intracelular del fármaco. La forma reducida de metronidazol y de sus radicales libres puede interactuar recíprocamente con el ADN que lleva a la inhibición de la síntesis de ADN y de la degradación del ADN que llevan a la muerte de bacterias. El mecanismo exacto de acción del metronidazol es confuso.

Resistencia al fármaco: Un potencial para el desarrollo de la resistencia existe contra metronidazol.

La resistencia puede ser debida a múltiples mecanismos que incluyen la disminución de la absorción del fármaco, reducción de la eficacia, sobre expresión excesiva de las bombas de emanación, de la inactivación del fármaco, y/o incremento del daño del ADN.

Metronidazol no posee ninguna actividad clínicamente relevante contra anaerobios facultativos u aerobio obligado.

Actividad in vitro y en infecciones clínicas: Metronidazol ha mostrado ser activo contra la mayoría de las cepas de las bacterias siguientes in vitro y en infecciones clínicas.

Anaerobios Grampositivos: *Clostridium species*, *Eubacterium species* del de los anaerobios *Peptococcus species*, *Peptostreptococcus species*, Anaerobios Gramnegativos: Grupo *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*) *Fusobacterium species*.

Los datos in vitro siguientes están disponibles, pero su significación clínica es desconocida.

Metronidazol exhibe concentraciones inhibitorias mínimas in vitro (MIC) de 8 mcg/mL o menos contra la mayoría ($\geq 90\%$) de las cepas de bacterias siguientes; sin embargo, la seguridad y la eficacia del metronidazol en tratar las infecciones clínicas debido a estas bacterias no se han establecido en ensayos clínicos adecuados y bien-controlados.

Anaerobios Gramnegativos: Grupo *Bacteroides fragilis* (*B. caccae*, *B. uniformis*) *Prevotella species* (*P. bivia*, *P. buccae*, *P. disiens*)

Pruebas de Susceptibilidad: Cuando está disponible, el laboratorio clínico de microbiología debe proporcionar resultados de las pruebas in vitro de la susceptibilidad para los productos de fármaco antimicrobiano usados en los hospitales al médico como informes periódicos que describan el perfil de susceptibilidad de patógenos nosocomiales o de la comunidad adquiridos. Estos informes deben ayudar al médico en la selección de un producto antibacteriano para el tratamiento.

Para los Anaerobios: Los métodos cuantitativos se utilizan para determinar las concentraciones inhibitorias antimicrobianas (MIC). Este MIC proporciona las estimaciones de la susceptibilidad de bacterias a los compuestos antimicrobianos. Para las bacterias anaerobias, la susceptibilidad al metronidazol se puede determinar por el método del caldo y/o agar de referencia.

Los valores del MIC se deben interpretar según los criterios proporcionados en la tabla siguiente.

Criterios interpretativos de la prueba de susceptibilidad para Metronidazol contra anaerobios:

MIC (mcg/mL)	Interpretación
≤ 8	Susceptible (S)

16	Intermedio (I)
≥ 32	Resistente (R)

El método de dilución agar se recomienda para todos los anaerobios.

El método de dilución del caldo se recomienda para la prueba del grupo de *Bacteroides fragilis* solamente; para este grupo, los valores del MIC por métodos de dilución del agar y del caldo se consideran equivalentes.

Un informe de (S) "Susceptible" indica que el antimicrobiano probablemente inhibe el crecimiento del patógeno si el compuesto antimicrobiano alcanza las concentraciones necesarias en el sitio de la infección para inhibir el crecimiento del patógeno.

Un informe del (I) "Intermedio" implica que una infección debido a una cepa se puede tratar apropiadamente en los sitios del cuerpo en donde los fármacos se concentran fisiológicamente o cuando una alta dosificación del fármaco se utiliza.

Un informe de (R) "Resistente" indica que es poco probable que el antimicrobiano pueda inhibir el crecimiento del patógeno si el compuesto antimicrobiano alcanza la concentración generalmente realizable en el sitio de la infección; otra terapia debe ser seleccionada.

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

En los pacientes tratados con Metronidazol Inyección usar un esquema de dosis ataque de 15 mg/kg seguido a las seis horas por 7.5 mg/kg cada seis horas, las concentraciones promedio máximas de estado estacionario (C_{máx}) y a través (C_{min}) fueron de 25 mcg/mL y 18 mcg/mL, respectivamente. Las concentraciones del plasma de metronidazol son proporcionales a la dosis administrada. Una infusión intravenosa de metronidazol de ocho horas de 100 mg hasta 4.000 mg en sujetos normales mostró una relación lineal entre la dosis y la concentración máxima en el plasma. La vida media de eliminación del metronidazol en sujetos sanos es de ocho horas.

Distribución: Metronidazol es el componente principal que aparece en el plasma, con pocas cantidades de metabolitos que también están presentes. Menos del 20% del metronidazol de la circulación está unido a las proteínas del plasma. Metronidazol aparece en el líquido cerebroespinal, saliva y la leche materna a concentraciones similares a las encontradas en el plasma. Las concentraciones bactericidas de metronidazol también se han detectado en el pus de los abscesos hepáticos.

Después de una sola dosis intravenosa 500 mg de metronidazol, 4 sujetos sanos que se realizaron endoscopia gastrointestinal tenían concentraciones máximas de metronidazol en el jugo gástrico de 5 a 6 mcg/mL una hora después de la dosis. En los pacientes que reciben metronidazol intravenoso en el cual las secreciones gástricas se eliminan continuamente por aspiración nasogástrica, se puede eliminar suficiente metronidazol en el aspirado para causar una reducción en los niveles del suero.

Metabolismo: Los metabolitos del metronidazol resultan sobre todo de la oxidación de la cadena lateral [1-(βhidroxtetil) – 2-hidroximetil-5-nitroimidazol y 2- metil-5-nitroimidazol-1- il ácido acético] y la conjugación del glucurónido. Tanto el padre como el compuesto y el metabolito hidroxilado poseen actividad antimicrobiana in vitro.

Excreción: La vía principal de eliminación del metronidazol y de sus metabolitos es por la orina (60 al 80% de la dosis), con aproximadamente el 20% de la cantidad excretada aparece como metronidazol sin cambios. El aclaramiento renal del metronidazol es aproximadamente 10 mL/min/1.73 m². La excreción fecal cuenta con el 6 al 15% de la dosis.

Insuficiencia renal: La disminución de la función renal no altera la farmacocinética de una dosis única de metronidazol. Sujetos con enfermedad renal terminal (ESRD; CLCR= 8.1±9.1 mL/min) y que recibieron una sola dosis de infusión intravenosa de 500 mg de metronidazol no tenían ningún cambio significativo en la farmacocinética del metronidazol, pero tenía dos veces por encima la C_{máx} de hidroximetil-metronidazol y de cinco veces por encima la C_{máx} del acetato de metronidazol, comparado con los sujetos sanos con función renal normal de (CLCR= 126± 16 mL/min). Así, a causa de la acumulación potencial de metabolitos del

metronidazol en pacientes de ESRD, se recomienda monitorizar por la aparición de efectos adversos asociados al metronidazol.

Efecto de la diálisis: Después de una sola infusión intravenosa o de una dosis oral de 500 mg de metronidazol 500, el aclaramiento del metronidazol fue investigada en sujetos de ESRD que se realizaban hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD). Una sesión de hemodiálisis que duraba de 4 a 8 horas eliminó del 40% al 65% de la dosis administrada de metronidazol, dependiendo del tipo de membrana diálisis utilizada y la duración de la sesión de la diálisis. Si la administración de metronidazol no puede ser separada de la sesión de la diálisis, se debe considerar una dosis suplementaria después de la hemodiálisis. Una sesión de diálisis peritoneal que duraba 7.5 horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis administrada de metronidazol. No se necesita ningún ajuste en la dosis de metronidazol en los pacientes de ESRD que se realizaban CAPD.

Insuficiencia hepática: Después de una sola infusión intravenosa de 500 mg metronidazol, el promedio del ABC₂₄ de metronidazol fue más alto 114% en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), y en un 54% y 53% en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B), respectivamente, comparado con los sujetos sanos control. No hay cambios significativos en el ABC₂₄ del hidroximetronidazol en estos pacientes hepáticamente deteriorados. Se recomienda una reducción del 50% en la dosificación del metronidazol en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). No es necesario el ajuste de la dosificación para los pacientes con suave a moderada la debilitación hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben ser monitorizados para la aparición de eventos adversos asociados al metronidazol.

Pacientes geriátricos: Después de una sola dosis oral o IV de 500 mg de metronidazol, los sujetos >70 años sin insuficiencia renal o hepática evidente tenían un incremento de un 40% a un 80% del ABC de hidroximetronidazol (metabolito activo), sin un aumento evidente en el ABC del metronidazol (compuesto padre), comparado con sujetos sanos controles jóvenes < 40 años. En pacientes geriátricos, se recomienda la monitorización para la aparición de efectos adversos asociados al metronidazol.

Pacientes pediátricos: En un estudio de niños recién nacidos demuestra que existe una capacidad disminuida para eliminar el metronidazol.

La vida media de eliminación, medido durante los primeros tres días de vida, fue se relaciona inversamente con la edad gestacional. En los niños cuyas edades gestacionales eran entre 28 y 40 semanas, el período correspondiente de eliminación se extendió a partir de 109 a 22.5 horas.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2025.