

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|  |   |
|--|---|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | METRONIDAZOL 0,5 %  |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Solución inyectable   |
| <b>Fortaleza:</b>                            | 500 mg/100 mL   |
| <b>Presentación:</b>                         | Estuche por un bulbo de PP con 100 mL con bolsa protectora de PE. |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.                       |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.                       |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | M-19-064-J01  |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 2 de octubre de 2019  |
| <b>Composición:</b>                          |   |
| Cada bulbo contiene:                         |   |
| Metronidazol                                 | 500, 0 mg   |
| Cloruro de sodio                             |   |
| Fosfato de sodio dibásico anhidro            |   |
| Agua para inyección                          |   |
| Acido cítrico anhidro                        |   |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 24 meses  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>        | Almacenar por debajo de 30 °C.<br>Protéjase de la luz.            |

### Indicaciones terapéuticas:

Metronidazol 0,5% Fármaco Uruguayo está indicado en los siguientes casos:

Tratamiento de las infecciones bacterianas anaerobias:

Metronidazol está indicado en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias anaerobias susceptibles.

En infecciones aeróbicas y anaeróbicas mixtas puede utilizarse conjuntamente un fármaco antimicrobiano apropiado para el tratamiento de la infección aeróbica.

Metronidazol es efectivo en infecciones causadas por *Bacteroides fragilis* resistentes a clindamicina, cloranfenicol y penicilina.

Infecciones intraabdominales: peritonitis, abscesos intraabdominales y abscesos hepáticos, producidas por *Bacteroides sp.* incluyendo el grupo de *B. fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*), *Clostridium sp.*, *Eubacterium sp.*, *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus sp.*

Infecciones de la piel y tejidos blandos causados por *Bacteroides sp.* incluyendo el grupo de *B. fragilis*, *Clostridium sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus sp.*

Infecciones ginecológicas: endometritis, endomiometritis, abscesos tubo-ováricos e infecciones postquirúrgicas del saco vaginal, producidas por *Bacteroides sp.* incluyendo el grupo de *B. fragilis*, *Clostridium sp.*, *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus sp.*

Septicemia bacteriana causada por *Bacteroides sp.* incluyendo el grupo de *B. fragilis* y *Clostridium sp.*

Infecciones óseas, articulares, infecciones del tracto respiratorio inferior (neumonía, empiema, abscesos pulmonares), infecciones del sistema nervioso central (meningitis y abscesos cerebrales) y endocarditis causadas por *Bacteroides sp.* incluyendo el grupo de *B. fragilis*.

Tratamiento profiláctico:

Profilaxis de infecciones postoperatorias debidas a bacterias anaerobias, especialmente en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, contaminada o potencialmente contaminada.

La administración de metronidazol debe interrumpirse dentro de las 12 horas siguientes a la operación. Si existieran signos de infección, deben identificarse los microorganismos causantes de la misma e instaurar un tratamiento adecuado.

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

#### **Contraindicaciones:**

Metronidazol 0,5% Fármaco Uruguayo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a metronidazol o a otros derivados nitroimidazólicos o a alguno de los excipientes.

#### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Metronidazol debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central. Se han descrito crisis convulsivas y neuropatía periférica, esta última caracterizada principalmente por adormecimiento o parestesia de una extremidad. Si aparecen síntomas neurológicos anormales debe evaluarse inmediatamente la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento con metronidazol.

Advertencias sobre excipientes: Este medicamento contiene aproximadamente 13,5 mmol (310 mg) de sodio por 100 ml, lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas que han ocurrido durante el tratamiento con metronidazol son las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Neutropenia reversible (leucopenia).

Trastornos del sistema nervioso: Se han descrito 2 tipos de reacciones adversas graves en pacientes tratados con metronidazol: crisis convulsivas y neuropatía periférica. Otras reacciones adversas sobre el SNC son: dolor de cabeza, mareo, vértigo, síncope, ataxia, confusión y encefalopatía.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, molestias abdominales, diarrea y mal sabor de boca (sabor metálico). Pancreatitis, que generalmente remite al suspender el tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rash eritematoso y prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Tromboflebitis después de la inyección intravenosa. También puede aparecer fiebre, oscurecimiento de la orina.

### **Posología y modo de administración:**

Tratamiento de las infecciones por anaerobios:

Adultos:

Inicialmente se administrará una dosis de 15 mg/kg de peso corporal en infusión intravenosa de 1 hora (aproximadamente 1 g para un adulto de 70 kg de peso). Se continuará con la dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 500 mg para un adulto de 70 kg de peso) hasta un máximo de 1 g en infusión de 1 hora, cada 6 horas. La primera dosis de mantenimiento debe instaurarse 6 horas después de la dosis de choque inicial.

La dosis máxima diaria no debe exceder de 4 g. La duración del tratamiento es de 7 a 10 días; sin embargo, en infecciones óseas y articulares, infecciones del tracto respiratorio inferior y endocarditis, puede requerirse un tratamiento más prolongado.

Se pasará a la vía oral tan pronto como sea posible, en función de la severidad de la enfermedad y de la respuesta del paciente al tratamiento con metronidazol intravenoso. La dosis usual por vía oral en adultos es de 7,5 mg/kg cada 6 horas.

Población pediátrica:

*Niños menores de 12 años:* Inicialmente se administrará una dosis de 15 mg/kg de peso corporal en infusión intravenosa, seguida posteriormente de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 8 horas.

*Tratamiento profiláctico:*

La dosis recomendada en adultos para prevenir las infecciones postoperatorias en casos de cirugía colorrectal es la siguiente:

Infusión intravenosa de 15 mg/kg de peso corporal, de 30 a 60 minutos, 1 hora antes de empezar la cirugía, seguida de infusión intravenosa de 7,5 mg/kg de peso corporal, de 30 a 60 minutos, a las 6 y 12 horas después de la dosis inicial.

Las dosis profilácticas en niños son las mismas que las indicadas para el tratamiento de las infecciones por anaerobios.

Posología en pacientes de edad avanzada y en pacientes con disfunción hepática o renal:

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

Metronidazol se metaboliza lentamente en pacientes con enfermedad hepática severa, acumulándose en plasma tanto metronidazol como sus metabolitos. En estos pacientes, deben administrarse con precaución dosis inferiores a las recomendadas.

Aunque en casos de insuficiencia renal la eliminación se ve enlentecida, no es necesario reducir la pauta posológica. Asimismo, no es necesario un ajuste de las dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Interacciones con pruebas de laboratorio: Metronidazol puede interferir con la determinación de los valores séricos de aspartato aminotransferasa (AST, SGOT), alaninoaminotransferasa (ALT, SGPT), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos y glucosa hexoquinasa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Alcohol: Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas o el uso de otros preparados que contengan alcohol durante el tratamiento con metronidazol y hasta al menos tres días después de terminarlo, ya que puede producirse acumulación de acetaldehído por interferencia con la oxidación del alcohol, dando lugar a efectos semejantes a los del disulfiram, como calambres abdominales, náuseas, vómitos, dolor de cabeza o sofoco (reacción disulfirámica).

Disulfiram: Se recomienda no utilizar metronidazol simultáneamente en las 2 semanas siguientes al uso de disulfiram en pacientes alcohólicos, ya que puede producirse confusión y reacciones psicóticas debido a la toxicidad combinada.

Warfarina y otros anticoagulantes orales cumarínicos, ya que metronidazol potencia los efectos de dichas sustancias, dando como resultado un incremento del tiempo de protrombina.

Fenitoína o fenobarbital: La administración conjunta de metronidazol con fármacos que inducen los enzimas microsomales hepáticos, como fenitoína o fenobarbital, pueden acelerar la eliminación de metronidazol, reduciendo sus niveles plasmáticos. Por otra parte, metronidazol puede alterar el aclaramiento de fenitoína y aumentar sus concentraciones plasmáticas.

Cimetidina: La administración simultánea de metronidazol con fármacos que disminuyen la actividad de los enzimas microsomales hepáticos, como cimetidina, puede prolongar la vida media y disminuir el aclaramiento plasmático de metronidazol.

Litio: En pacientes que reciben dosis relativamente altas de litio, el tratamiento de corta duración con metronidazol se ha asociado con elevación de las concentraciones séricas de litio, y en algunos casos, con síntomas de toxicidad por litio.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Metronidazol atraviesa la barrera placentaria y penetra rápidamente en la circulación fetal. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los estudios en ratas con dosis hasta 5 veces la dosis humana, no han demostrado que metronidazol produzca efectos adversos en la fertilidad ni defectos congénitos en el feto. Tampoco se ha observado fetotoxicidad cuando se administró metronidazol por vía oral a ratones hembra preñadas con dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día (aproximadamente el 10% de la dosis humana cuando se expresa como mg/m<sup>2</sup>).

Metronidazol causó fetotoxicidad cuando se administraron dosis aproximadamente iguales a las humanas por vía intraperitoneal a ratones hembra preñadas.

Debido a que los estudios de reproducción en animales no predicen siempre la respuesta en humanos y a que metronidazol ha demostrado ser cancerígeno en roedores, este fármaco deberá utilizarse durante el embarazo únicamente en el caso de que sea estrictamente necesario.

Metronidazol se excreta en la leche materna en concentraciones similares a las observadas en plasma. Debido a que metronidazol ha demostrado ser cancerígeno en algunos estudios realizados con ratas y ratones y a que puede producir efectos adversos en el lactante, se recomienda interrumpir la lactancia natural, pudiendo reanudarse de 24 a 48 horas después de completar el tratamiento.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Debe advertirse a los pacientes que si aparecen alguno de los síntomas siguientes deben abstenerse de conducir o manejar maquinaria: confusión, vértigo, alucinaciones, convulsiones o trastornos visuales transitorios

#### **Sobredosis:**

En casos de ingestión de dosis únicas por vía oral superiores a 15 g, los síntomas que aparecieron fueron: sequedad de boca, tendencia a la lipotimia, sofocos, erupción escarlatiniforme, cefaleas, ligera depresión y náuseas.

Se ha empleado metronidazol oral como sensibilizante de las radiaciones en el tratamiento de tumores malignos. Se han descrito efectos neurotóxicos, incluyendo convulsiones y neuropatía periférica, transcurridos 5 a 7 días con dosis de 6 a 10,4 g cada día.

No existe antídoto específico en casos de sobredosificación por metronidazol, por lo tanto se ha de llevar a cabo tratamiento sintomático o de apoyo.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: G01AF01 Derivados imidazólicos

Metronidazol ejerce su efecto antibacteriano sobre los microorganismos anaerobios mediante el siguiente mecanismo de acción: una vez que entra en el interior de la célula es reducido por el metabolismo intracelular (proteínas de transporte electrónico). Debido a esta alteración de la molécula de metronidazol se mantiene un gradiente de concentraciones que promueve el transporte intracelular del fármaco. Los radicales libres formados interactúan con el ADN celular produciendo pérdida de la estructura helicoidal, rotura de la cadena con la inhibición resultante de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular.

Metronidazol ha demostrado ser efectivo frente a los siguientes microorganismos:

Gram-positivos anaerobios: *Clostridium sp.*, *Eubacterium sp.*, *Peptococcus niger* y *Peptostreptococcus sp.*

Gram-negativos anaerobios: Grupo de *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicrom*, *B. vulgatus*) y *Fusobacterium sp.*

Se han llevado a cabo estudios bacteriológicos para determinar los microorganismos causantes de la infección y su susceptibilidad a metronidazol. Una bacteria aislada se considera susceptible si la concentración mínima inhibitoria (MIC) es inferior a 16 µg/ml; y se considera resistente si la MIC es superior a 16 µg/ml.

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

Las concentraciones plasmáticas de metronidazol son proporcionales a las dosis administradas. Una infusión intravenosa de 8 horas de 100 a 4.000 mg de metronidazol en sujetos normales muestra una relación lineal entre la dosis y el pico de la concentración plasmática. A las dosis intravenosas recomendadas (dosis inicial de 15 mg/kg de peso, seguida de 7,5 mg/kg cada 6 horas), las concentraciones séricas máximas en estado de equilibrio son aproximadamente de 25 µg/ml y las concentraciones mínimas de aproximadamente 18 µg/ml.

Metronidazol se distribuye ampliamente y aparece en los siguientes tejidos y fluidos: bilis, huesos, leche materna, abscesos hepáticos, saliva, fluido seminal y secreciones vaginales, alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas. Asimismo, atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria y entra rápidamente en la circulación fetal. El volumen de distribución en adultos es aproximadamente de 0,55 l/kg y en neonatos de 0,54 a 0,81 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es inferior al 20%.

Metronidazol se metaboliza en el hígado, principalmente por oxidación de la cadena lateral y conjugación con ácido glucurónico. Los principales metabolitos oxidativos son 1-(2-hidroxietil)-2-hidroximetil-5-nitroimidazol ("hidroxi" metabolito), que posee actividad antibacteriana y se detecta en plasma y orina y el ácido 2-metil-5-nitroimidazol-1-acético (metabolito "ácido"), sin actividad antibacteriana, no se detecta en plasma pero si se excreta en orina.

La semivida de eliminación es de 8 horas. En neonatos y pacientes con hepatopatía severa es más larga. La mayor parte de la dosis de metronidazol (60-80%) se excreta en orina, principalmente como metabolito, apareciendo en heces una pequeña cantidad (6-15%).

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 2 de octubre de 2019.