

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metronidazolo B. Braun 5 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 5 mg di metronidazolo,  
100 ml di soluzione contengono 500 mg di metronidazolo.

*Eccipienti con effetti noti:*

1 ml di soluzione contiene 0,14 mmol (o 3,22 mg) di sodio.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

*Contenuto di elettroliti (per 100 ml):*

Sodio	14 mmol
Cloruro	13 mmol

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione;  
Soluzione acquosa limpida, incolore o leggermente giallastra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di infezioni causate da microorganismi sensibili al metronidazolo (principalmente batteri anaerobi).

Il metronidazolo è indicato negli adulti e nei bambini per le seguenti indicazioni:

- infezioni del sistema nervoso centrale (per esempio ascesso cerebrale, meningite),
- infezioni dei polmoni e della pleura (per esempio polmonite necrotizzante, polmonite di aspirazione, ascesso polmonare),
- endocardite,
- infezioni del tratto gastrointestinale e della regione addominale (per esempio peritonite, ascesso epatico, infezioni postoperatorie in seguito a chirurgia del colon e del retto, affezioni purulente nelle cavità addominale e pelvica),
- infezioni ginecologiche (per esempio endometrite, in seguito a isterectomia o taglio cesareo, febbre puerperale, aborto settico),
- infezioni nelle regioni orecchio-naso-gola e denti-bocca-mascella (per esempio angina di PLAUT-VINCENT),
- infezioni di ossa e articolazioni (per esempio osteomielite),
- gangrena gassosa,
- setticemia con tromboflebite.

In un'infezione mista aerobica e anaerobica, oltre al Metronidazolo B. Braun 5 mg/ml, devono essere utilizzati antibiotici appropriati per il trattamento dell'infezione aerobica.

Un utilizzo profilattico è sempre indicato prima di interventi con un rischio elevato di infezioni anaerobiche (operazioni ginecologiche e intra-addominali).

È necessario tenere conto delle indicazioni ufficiali riguardanti l'uso appropriato di agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio viene modificato in base alla risposta individuale del paziente alla terapia, all'età e al peso corporeo e a seconda della natura e della gravità della malattia.

Devono essere seguite le seguenti indicazioni per il dosaggio:

*Adulti e adolescenti:*

*Trattamento delle infezioni anaerobiche*

La dose usuale è una dose singola di 1500 mg (300 ml) il primo giorno di trattamento, seguita da 1000 mg (200 ml) somministrati in dosi singole nei giorni successivi,

In alternativa è possibile somministrare 500 mg (100 ml) ogni 8 ore. Se indicata dal punto di vista medico, può essere somministrata una dose di carico di 15 mg/kg di peso corporeo all'inizio del trattamento

La durata della terapia è dipendente dall'effetto del trattamento. Nella maggior parte dei casi un trattamento di 7 giorni sarà sufficiente. Se clinicamente indicato, il trattamento può essere protratto oltre questo lasso di tempo. (Vedere anche il paragrafo 4.4)

*Profilassi delle infezioni post-operatorie causate da batteri anaerobi:*

500 mg, con la somministrazione completata circa un'ora prima dell'intervento chirurgico. La dose viene ripetuta a distanza di 8 e 16 ore

*Popolazione pediatrica*

*Trattamento delle infezioni anaerobiche*

➤ *Bambini > 8 settimane a 12 anni di età:*

La dose giornaliera usuale è di 20-30 mg/kg di peso corporeo al giorno in una dose singola o suddivisa in 7,5 mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore. La dose giornaliera può essere aumentata a 40 mg/kg di peso corporeo a seconda della gravità dell'infezione.

➤ *Bambini < 8 settimane di età:*

15 mg per kg di peso corporeo in dose singola giornaliera o divisi in 7,5 mg per kg di peso corporeo ogni 12 ore.

➤ *Nei neonati con un'età gestazionale < 40 settimane, durante la prima settimana di vita può verificarsi accumulo di metronidazolo; pertanto è necessario monitorare le concentrazioni di metronidazolo nel siero preferibilmente dopo alcuni giorni di terapia.*

La durata del trattamento è generalmente di 7 giorni

*Profilassi delle infezioni post-operatorie causate da batteri anaerobi:*

- *Bambini < 12 anni:*  
20-30 mg/kg di peso corporeo in dose singola somministrati 1-2 ore prima dell'intervento,
- *Neonati con un'età gestazionale < 40 settimane;*  
10 mg/kg di peso corporeo in dose singola prima dell'intervento

*Pazienti con insufficienza renale*

Non è necessaria alcuna riduzione della dose, vedere paragrafo 5.2.

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi la dose convenzionale di metronidazolo deve essere programmata dopo l'emodialisi nei giorni di dialisi per compensare la perdita di metronidazolo durante la procedura.

*Pazienti con insufficienza epatica*

Poiché nell'insufficienza epatica grave l'emivita sierica è prolungata e la clearance plasmatica ritardata, i pazienti con patologie epatiche gravi avranno bisogno di dosaggi inferiori (vedere paragrafo 5.2).

**Modo di somministrazione**

Uso intravenoso.

Il contenuto di un flacone deve essere infuso lentamente per via endovenosa, ovvero 100 ml max. in non meno di 20 minuti, ma normalmente nell'arco di un'ora.

Metronidazolo B. Braun 5 mg/ml può anche essere diluito prima della somministrazione, aggiungendo il prodotto medicinale ad una soluzione veicolante per infusione endovenosa come una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o di glucosio al 5%.

Gli antibiotici prescritti simultaneamente devono essere somministrati separatamente.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al metronidazolo o ad altri derivati del nitroimidazolo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nei pazienti con grave danno epatico, ed emopoiesi compromessa (per esempio granulocitopenia), il metronidazolo deve essere usato solo se i suoi benefici attesi superano in modo evidente i rischi potenziali.

A causa del rischio di aggravamento, il metronidazolo deve essere utilizzato anche in pazienti con malattie attive o croniche gravi del sistema nervoso periferico e centrale solo se i suoi benefici attesi superano in modo evidente i rischi potenziali.

Attacchi convulsivi, mioclonia e neuropatia periferica, quest'ultima prevalentemente caratterizzata da intorpidimento o parestesia di un'estremità, sono state riportate in pazienti trattati con il metronidazolo. La comparsa di segni neurologici anormali richiede la valutazione immediata del rapporto beneficio/rischio della continuazione della terapia. Vedere anche paragrafo 4.8.

Nel caso di gravi reazioni di ipersensibilità (per esempio shock anafilattico; vedere anche paragrafo 4.8.), il trattamento con Metronidazolo B. Braun 5 mg/ml deve essere interrotto immediatamente e deve essere intrapreso il trattamento di emergenza previsto da parte di personale sanitario qualificato.

Una grave diarrea persistente che si verifichi durante il trattamento o nelle settimane successive può essere dovuta a colite pseudomembranosa (nella maggior parte dei casi causata dal *clostridium difficile*), vedere il paragrafo 4.8. Questa malattia intestinale, accelerata dal trattamento antibiotico, può essere pericolosa per la vita e richiede un immediato trattamento appropriato. Non devono essere somministrati medicinali antiperistaltici.

La durata della terapia con il metronidazolo o farmaci contenenti altri nitroimidazoli non deve superare i 10 giorni. Il periodo di trattamento può essere esteso solo in particolari casi elettivi e se assolutamente necessario, accompagnato da un appropriato monitoraggio clinico e di laboratorio. La ripetizione della terapia deve essere limitata il più possibile e riservata solo a particolari casi elettivi. Queste restrizioni devono essere osservate strettamente poiché non si può escludere con sicurezza la possibilità che il metronidazolo sviluppi un'attività mutagenica e poiché in esperimenti su animali è stato osservato un aumento dell'incidenza di certi tumori.

Una terapia prolungata con il metronidazolo può essere associata a depressione del midollo osseo con conseguente compromissione dell'emopoiesi. Altre manifestazioni vedere il paragrafo 4.8. Durante una terapia prolungata deve essere attentamente monitorata la conta delle cellule ematiche.

Questo medicinale contiene 14 mmol (o 322 mg) di sodio per 100 ml. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti sottoposti a una dieta sodio-controllata.

### Interferenza con test di laboratorio

Il metronidazolo interferisce con la determinazione spettrofotometrica enzimatica dell'aspartato amino transferasi (AST), dell'alanina amino transferasi (ALT), della lattato deidrogenasi (LDH), dei trigliceridi e della glucosio esochinasi, determinando valori minori (anche pari allo zero)

Il metronidazolo ha un'elevata assorbanza alla lunghezza d'onda alla quale è determinato il nicotinammide adenin dinucleotide (NADH). Pertanto concentrazioni elevate di enzimi epatici possono essere nascoste dal metronidazolo, se misurate con metodi a flusso continuo basati su una riduzione dell'endpoint nel NADH ridotto. Sono state riportate concentrazioni di enzimi epatici insolitamente basse, compresi valori uguali a zero.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Interazioni con altri medicinali

#### *Amiodarone*

Prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta sono stati riportati con la somministrazione concomitante del metronidazolo con l'amiodarone. Se l'amiodarone è usato in combinazione con il metronidazolo, può essere appropriato monitorare l'intervallo QT sull'ECG. Ai pazienti trattati ambulatorialmente deve essere consigliato di rivolgersi al medico se manifestano sintomi che possono indicare lo sviluppo di torsione di punta, come capogiri, palpitazioni o sincope.

#### *Barbiturici*

Il fenobarbital può aumentare il metabolismo epatico del metronidazolo, riducendo la sua emivita plasmatica a 3 ore.

#### *Busulfan*

La somministrazione concomitante con il metronidazolo può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche del busulfan. Il meccanismo di interazione non è stato descritto. A causa della potenziale grave tossicità e mortalità associate ad elevati livelli di busulfan nel plasma, l'uso concomitante con il metronidazolo deve essere evitato.

#### *Carbamazepina*

Il metronidazolo può inibire il metabolismo della carbamazepina e aumentarne le concentrazioni plasmatiche.

#### *Cimetidina*

La cimetidina somministrata in concomitanza può ridurre l'eliminazione del metronidazolo in casi isolati e portare di conseguenza a un aumento delle concentrazioni sieriche del metronidazolo.

#### *Farmaci anticoncezionali*

In casi eccezionali, alcuni antibiotici possono diminuire l'effetto delle pillole anticoncezionali interferendo con l'idrolisi batterica degli steroidi coniugati nell'intestino e ridurre così il riassorbimento di steroidi non coniugati. Pertanto i livelli plasmatici di steroidi attivi diminuiscono. Questa interazione insolita può verificarsi in donne con una elevata escrezione di steroidi coniugati attraverso la bile. Sono stati riferiti casi di inefficacia della contraccezione orale in associazione con alcuni antibiotici, come per esempio l'ampicillina, l'amoxicillina e le tetracicline e anche il metronidazolo.

#### *Derivati cumarinici*

Il trattamento concomitante con il metronidazolo può potenziare l'effetto anticoagulante di queste sostanze e aumentare il rischio di sanguinamento in seguito a una minore degradazione epatica. Può essere necessaria una modifica dell'anticoagulante.

#### *Ciclosporina*

Durante una terapia concomitante con la ciclosporina e il metronidazolo, sussiste il rischio di aumento delle concentrazioni sieriche di ciclosporina. È necessario un monitoraggio frequente della ciclosporina e della creatinina.

#### *Disulfiram*

La somministrazione concomitante del disulfiram può causare stati di confusione o persino reazioni psicotiche. La combinazione delle due sostanze deve essere evitata.

#### *Fluorouracile*

Il metronidazolo inibisce il metabolismo del fluorouracile somministrato in concomitanza, aumentandone la concentrazione plasmatica.

#### *Litio*

Prestare attenzione quando il metronidazolo viene somministrato in concomitanza ai sali di litio, poiché durante la terapia con il metronidazolo è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche del litio.

#### *Micofenolato mofetile*

Le sostanze che alterano la flora gastrointestinale (per esempio gli antibiotici) possono ridurre la biodisponibilità orale dei prodotti dell'acido micofenolico. Durante una terapia concomitante con agenti anti-infettivi, è raccomandato un accurato monitoraggio clinico e di laboratorio per individuare una diminuzione dell'effetto immunosoppressivo dell'acido micofenolico.

#### *Fenitoina*

Il metronidazolo inibisce il metabolismo della fenitoina somministrata in concomitanza, aumentandone la concentrazione plasmatica. Dall'altra parte, l'efficacia del metronidazolo risulta ridotta quando la fenitoina viene somministrata in concomitanza.

#### *Tacrolimus*

La somministrazione concomitante con il metronidazolo può aumentare le concentrazioni ematiche del tacrolimus. Il meccanismo proposto è l'inibizione del metabolismo epatico del tacrolimus attraverso CYP 3A4. I livelli ematici del tacrolimus e la funzione renale devono essere verificati frequentemente e il dosaggio modificato di conseguenza, in particolare dopo l'inizio o l'interruzione della terapia con il metronidazolo in pazienti che sono stabilizzati con la terapia di tacrolimus.

### **Altre forme di interazione**

#### *Alcol*

L'assunzione di bevande alcoliche deve essere evitata durante la terapia con il metronidazolo, poiché si possono verificare effetti collaterali come capogiri o vomito (effetto simile al disulfiram).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

*Contracezione negli uomini e nelle donne*

*Vedere paragrafo 4.5 "Farmaci anticoncezionali"*

#### *Gravidanza*

La sicurezza dell'uso del metronidazolo in gravidanza non è stata dimostrata con sufficienza. In particolare, i dati sull'uso durante la prima fase della gravidanza sono contraddittori. Alcuni studi hanno indicato un aumento del tasso di malformazioni. In esperimenti su animali il metronidazolo non ha mostrato effetti teratogeni. (vedere il paragrafo 5.3).

Durante il primo trimestre, Metronidazolo B. Braun 5 mg/ml deve essere utilizzato solo per trattare gravi infezioni pericolose per la vita, se non esiste un'alternativa più sicura. Durante il secondo e terzo trimestre, Metronidazolo B. Braun 5 mg/ml può essere utilizzato anche per trattare altre infezioni, se i suoi benefici attesi superano in modo evidente ogni eventuale rischio.

#### *Allattamento*

Poiché il metronidazolo viene secreto nel latte materno, durante la terapia deve essere interrotto l'allattamento. Anche dopo il termine della terapia con il metronidazolo, l'allattamento non deve essere ripreso prima di altri 2-3 giorni a causa del prolungato periodo di emivita del metronidazolo.

#### *Fertilità*

Studi animali hanno evidenziato solo una potenziale influenza negativa del metronidazolo sul sistema riproduttivo maschile, se vengono somministrate dosi elevate ben superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Anche quando utilizzato nel rispetto delle indicazioni previste, il metronidazolo può alterare la reattività fino a compromettere la capacità di guidare o usare macchinari. Questo è ancora più vero all'inizio del trattamento o in combinazione con l'assunzione di alcol.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono associati principalmente all'uso prolungato o dosi elevate. Gli effetti più comunemente osservati comprendono nausea, alterazioni del gusto e rischio di neuropatie in caso di trattamento a lungo termine.

Nell'elenco seguente, per la descrizione della frequenza degli effetti indesiderati, vengono utilizzati i seguenti termini:

Molto comune	: $\geq 1/10$
Comune	: $\geq 1/100$ , fino a $< 1/10$
Non comune	: $\geq 1/1.000$ , fino a $< 1/100$
Raro	: $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$
Molto raro	: $< 1/10.000$ ,
Non nota	: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### *Infezioni ed infestazioni*

<u>Comune:</u>	Superinfezioni con candida (p.es. infezioni genitali),
<u>Raro:</u>	Colite pseudomembranosa che può comparire durante o dopo la terapia, manifestandosi come diarrea persistente grave. Per maggiori informazioni riguardo al trattamento d'emergenza vedere il paragrafo 4.4..

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

<u>Molto raro:</u>	Durante la terapia con il metronidazolo, diminuzioni della conta leucocitaria e piastrinica (granulocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia e trombocitopenia). Vedere paragrafo 4.4.
<u>Non nota:</u>	Leucopenia, anemia aplastica.

#### *Patologie del sistema immunitario*

Raro:

- Gravi reazioni di ipersensibilità sistemica acuta: anafilassi fino allo shock anafilattico.
- Gravi reazioni cutanee, vedere “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” qui sotto.

**Queste reazioni gravi richiedono un intervento terapeutico immediato.** Vedere paragrafo 4.4.

Non nota: Reazioni d’ipersensibilità da lievi a moderate, p. es. reazioni cutanee (vedere “Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo” qui sotto) angioedema.

#### *Patologie del metabolismo e della nutrizione*

Non nota: anoressia

#### *Disturbi psichiatrici*

Molto raro: Disturbi psicotici, inclusi stati di confusione, allucinazioni

Non nota: Depressione

#### *Patologie del sistema nervoso*

Molto raro: Encefalopatia, cefalea, febbre, sonnolenza, capogiri, disturbi visivi e motori, vertigine, atassia, disartria, convulsioni.

Non nota: Sonnolenza o insonnia, mioclonia, attacchi epilettici, neuropatia periferica che si manifestano come parestesia, dolore, sensazione di lingua saburrata e formicolio alle estremità.

Meningite asettica.

Se compaiono attacchi epilettici o segni di neuropatia periferica o encefalopatia, informare immediatamente il medico curante. Vedere paragrafo 4.4.

#### *Patologie dell’occhio*

Molto raro: Alterazione della vista, p. es. diplopia, miopia.

Non nota: Crisi oculogira, neuropatia ottica/neurite

#### *Patologie cardiache*

Raro: Alterazioni dell’ECG come appiattimento dell’onda T

#### *Patologie gastrointestinali*

Non nota: Vomito, nausea, diarrea, glossite e stomatite, eruttazione con gusto amaro, pressione epigastrica, gusto metallico, lingua saburrata.

Disfagia (causata dagli effetti del metronidazolo sul sistema nervoso centrale)

#### *Patologie epatobiliari*

Molto raro: Valori anomali degli enzimi epatici e della bilirubina

Epatite, ittero, pancreatite

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Molto raro: Reazioni cutanee allergiche, p. es. prurito, orticaria

Sindrome di STEVENS-JOHNSON

Non nota: Necrosilisi epidermica tossica

**Le ultime due reazioni richiedono un intervento terapeutico immediato**

Non nota: Eritema multiforme

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto raro: Artralgia, mialgia

#### *Patologie renali e urinarie*

Non comune: Urine scure (a causa di un metabolita del metronidazolo)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non nota: Infiammazioni delle vene (fino a tromboflebite) dopo somministrazione endovenosa.  
Stati di debolezza, febbre,

#### **Popolazione pediatrica**

La frequenza, il tipo e la gravità degli effetti collaterali nei bambini sono le stesse degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio / rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

### *Sintomi*

Come segni e sintomi di sovradosaggio possono comparire gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.8.

### *Trattamento*

Non esiste un trattamento specifico o un antidoto che possa essere applicato in caso di grave sovradosaggio da metronidazolo. Se necessario, il metronidazolo può essere eliminato in modo efficace mediante emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Anti-infettivi per uso sistemico - derivati dell'imidazolo

Codice ATC: J01X D01

### *Meccanismo d'azione*

Il metronidazolo in sé è inattivo. È un composto stabile in grado di penetrare nei microorganismi. In condizioni anaerobiche dal metronidazolo si formano radicali nitrosile, che agiscono sul DNA attraverso la piruvato ferredossina ossidoreduttasi microbica, con ossidazione di ferredossina e flavodossina. I radicali nitrosile formano addotti con coppie basiche del DNA, determinando la rottura della catena del DNA e di conseguenza la morte cellulare.

### *Correlazione PK/PD*

L'efficacia del metronidazolo dipende principalmente dal quoziente della concentrazione sierica massima ( $c_{max}$ ) e dalla concentrazione inibitoria minima (MIC) rilevante per il microorganismo in questione.

### *Breakpoint*

Per i test sul metronidazolo vengono applicate serie di diluizioni usuali. La seguente concentrazione minima inibitoria è stata determinata per distinguere i microorganismi sensibili da quelli resistenti:

I breakpoint EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) che separano gli organismi sensibili (S) da quelli mediamente resistenti (R) sono i seguenti:

anaerobi Gram-positivi (S:  $\leq 4$  mg/l R > 4 mg/l)

anaerobi Gram-negativi (S:  $\leq 4$  mg/l R > 4 mg/l)



Elenco degli organismi sensibili e resistenti.

Fonte: Zentralstelle für die Auswertung von Resistenzdaten (Z.A.R.S.) bei systemisch wirkenden Antibiotika, Germania, gennaio 2011.

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Anaerobi</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Clostridium difficile</i> <sup>°</sup>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>°Δ</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Porphyromonas</i> spp. <sup>°</sup>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp. <sup>°</sup>
<b>Altri microorganismi</b>
<i>Entamoeba histolytica</i> <sup>°</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>°</sup>
<i>Giardia lamblia</i> <sup>°</sup>
<i>Trichomonas vaginalis</i> <sup>°</sup>

<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b>
<b>Aerobi Gram-negativi</b>
<i>Helicobacter pylori</i>

<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
Tutti gli aerobi obbligati
<b>Microorganismi gram-positivi</b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<b>Microorganismi gram-negativi</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Haemophilus</i> spp.

<sup>°</sup> Al momento della pubblicazione di queste tabelle non erano disponibili dati aggiornati. Nella letteratura primaria, nei libri di riferimento standard e nelle raccomandazioni terapeutiche è supposta la sensibilità dei rispettivi ceppi.

<sup>Δ</sup> Da utilizzare solo in pazienti allergici alla penicillina

#### Meccanismi di resistenza al metronidazolo

I meccanismi di resistenza al metronidazolo sono compresi ancora solo parzialmente.

Nell'*H. pylori* la resistenza al metronidazolo è causata da mutazioni del gene che codifica per la nitroreduttasi NADPH. Queste mutazioni determinano uno scambio di amminoacidi che rendono inattivo l'enzima. Pertanto la fase di attivazione del metronidazolo in radicale nitrosile attivo non si verifica.

Ceppi di *Bacteroides* resistenti al metronidazolo posseggono geni che codificano la nitroimidazolo reduttasi convertendo i nitroimidazoli in aminoimidazoli. Pertanto viene inibita la formazione di radicali nitrosile antibattericamente attivi.

Esiste una completa resistenza incrociata tra il metronidazolo e gli altri derivati del nitroimidazolo (tinidazolo, ornidazolo, nimorazolo).

La prevalenza della resistenza acquisita di singole specie può variare, in funzione della regione e del momento. Pertanto, in particolare per il trattamento adeguato delle infezioni gravi è necessario disporre di informazioni locali specifiche riguardo la resistenza. Se sussistono dubbi circa l'efficacia del metronidazolo a causa della situazione della resistenza locale, occorre cercare l'assistenza di esperti. In particolare in caso di infezioni gravi o fallimento della terapia, è necessario effettuare una diagnosi microbiologica che comprenda la determinazione delle specie del microorganismo e la sua sensibilità al metronidazolo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*Assorbimento:*

Poiché Metronidazolo B. Braun 5 mg/ml viene infuso per via endovenosa, la biodisponibilità è del 100%.

*Distribuzione:*

Il metronidazolo è largamente distribuito nei tessuti corporei dopo l'iniezione. Il metronidazolo compare nella maggior parte dei tessuti e dei fluidi corporei, compresi bile, ossa, ascesso cerebrale, liquido cerebrospinale, fegato, saliva, liquido seminale e secrezioni vaginali, e raggiunge concentrazioni simili a quelle plasmatiche. Si diffonde inoltre attraverso la placenta, ed è presente nel latte materno delle madri che allattano in concentrazioni equivalenti a quelle sieriche. Il legame con le proteine è inferiore al 20%, il volume apparente di distribuzione è 36 litri.

*Biotrasformazione:*

Il metronidazolo è metabolizzato nel fegato mediante ossidazione della catena laterale con formazione del glucuronide. I suoi metaboliti comprendono un prodotto di ossidazione acida, un derivato idrossilico e glucuronide. Il maggior metabolita sierico è il metabolita idrossilato, il maggior metabolita nell'urina è il metabolita acido.

*Eliminazione:*

Circa l'80% della sostanza è escreto nell'urina, e meno del 10% in forma inalterata. Piccole quantità sono escluse attraverso il fegato. L'emivita di eliminazione è di 8 (6-10) ore.

*Popolazione pediatrica*

*Vedere paragrafo 4.2.*

*Caratteristiche in gruppi particolari di pazienti:*

L'insufficienza renale ritarda l'escrezione solo in misura irrilevante.

In malattie epatiche gravi si deve prevedere una clearance plasmatica ritardata e un'emivita sierica prolungata (fino a 30 ore).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

*Tossicità per singola dose*

La dose tossica minima pubblicata di metronidazolo somministrato per via endovenosa è stata di 30 mg/kg di peso corporeo.

*Tossicità per dosi ripetute*

Nel cane, gli effetti tossici dopo somministrazione ripetuta sono comparsi sotto forma di atassia e tremore. In indagini nelle scimmie è stato dimostrato un aumento dose-dipendente della degenerazione epatocellulare dopo somministrazione per un anno.

*Potenziale mutageno e oncogeno*

Il metronidazolo ha un effetto mutageno e tumorigenico sui batteri dopo nitroriduzione. Indagini metodologicamente valide non hanno fornito indicazioni che suggeriscano un effetto mutageno sulle cellule dei mammiferi in vitro e in vivo. Indagini sui linfociti di pazienti trattati con il metronidazolo non hanno fornito nessuna indicazione rilevante indicante effetti dannosi sul DNA.

Sono disponibili dati che suggeriscono un effetto oncogeno su ratti e topi. Da notare che è stato osservato un maggiore tasso di tumori ai polmoni nei topi dopo somministrazione orale. Questo, tuttavia, non sembra essere dovuto ad un meccanismo genotossico, poiché non è stato osservato un aumento dei tassi di mutazione in vari organi, compresi i polmoni, in topi transgenici, dopo la somministrazione di dosi elevate di metronidazolo.

#### Tossicità riproduttiva

Non sono stati osservati effetti teratogeni o altri effetti embriotossici in studi in ratto e coniglio. Dopo somministrazione di metronidazolo ripetuta per 26-80 settimane nel ratto, è stata solo riscontrata distrofia testicolare e prostatica ad alti dosaggi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio,  
Disodio fosfato dodecaidrato,  
Acido citrico monoidrato,  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### *Non aperto*

3 anni.

#### *Dopo la prima apertura del contenitore*

I contenuti non utilizzati devono essere scartati e non conservati per un uso successivo.

#### *Dopo diluizione secondo le direttive*

Da un punto di vista microbiologico, le diluizioni devono essere usate immediatamente. Se non usate immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso rientrano nell'ambito di responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Il prodotto è fornito in:

- flaconi in polietilene a bassa densità, contenuto: 100 ml, disponibile in confezioni da 10 x 100 ml, 20 x 100 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessun requisito speciale.

*Altre istruzioni per la manipolazione:*

Esclusivamente monouso. Scartare il contenitore e ogni contenuto non utilizzato dopo l'uso.

Il prodotto può essere diluito in soluzioni per infusione di cloruro di sodio allo 0,9 % p/v o di glucosio al 5 % p/v. Per le procedure di diluizione è necessario adottare le consuete misure di asepsi.

Da usare solo se la soluzione è limpida, incolore o leggermente giallastra e il contenitore e la sua chiusura non mostrano segni evidenti di danneggiamento.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen, Germania

*Indirizzo postale:*

34209 Melsungen, Germania  
Telefono: +49/5661/71-0  
Fax: +49/5661/71-4567

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 flaconi da 100 ml in LDPE      A.I.C. 038833012  
20 flaconi da 100 ml in LDPE      A.I.C. 038833024

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 24/06/2009  
Data dell'ultimo rinnovo [MM/AAAA]

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA