RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE

***METRONIDAZOLO BIOINDUSTRIA LIM 500 mg/100 ml soluzione per infusione endovenosa*.**

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 100 ml contiene:

Principio attivo:

Metronidazolo 500 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Metronidazolo è indicato in adulti e bambini per le seguenti indicazioni:

Trattamento di infezioni gravi sostenute da batteri anaerobi, particolarmente Bacterioides fragilis, altre specie di Bacterioides ed altri anaerobi sui quali il Metronidazolo esercita azione battericida, come *Fusobacteria*, *Eubacteria*, *Clostridia* e Cocchi Gram-positivi anaerobi.

Il metronidazolo è stato impiegato con risultati favorevoli nelle setticemie, batteriemie, ascessi cerebrali, polmonite necrotizzante, osteomielite, febbre puerperale, ascessi pelvici, peritoniti e piaghe post-operatorie nelle quali erano stati isolati uno o più dei batteri anaerobi citati.

Prevenzione delle infezioni post-operatorie causate da batteri anaerobi, particolarmente *Bacterioides* e Cocchi Gram-positivi anaerobi.

Occorre prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il medicamento deve essere utilizzato solamente per infusione endovenosa lenta.

Tale tipo di somministrazione è particolarmente utile nei casi di emergenza ed è indicato nei pazienti chirurgici quando:

- in fase pre-operatoria sia presente o si sospetti una infezione da anaerobi, ad esempio setticemia, peritonite, ascesso subfrenico o pelvico;
- durante l'intervento compaiano i segni di uno stato settico causato da germi anaerobi;
- durante l'intervento vi sia la possibilità di una contaminazione da anaerobi provenienti dal tubo gastro-enterico, dalle vie genitali femminili, dall'orofaringe.

Nei soggetti già sottoposti a terapie infusionali, il medicamento può essere diluito con volumi adeguati di soluzione fisiologica, soluzione isotonica di destrosio, soluzione di destrosio al 5% o potassio cloruro (**20 mmol/L e 40 mmol/L**). Evitare l'aggiunta di altri farmaci, oltre al metronidazolo, nella soluzione da infondere.

Trattamento

– Adulti e nei bambini sopra i 12 anni

Documento reso disponibile da AIFA il 21/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

100 ml per infusione endovenosa (alla velocità di 5 ml al minuto) ogni 8 ore. Nella maggioranza dei pazienti sono sufficienti 7 giorni di terapia, ma in alcuni casi (regioni inaccessibili al drenaggio, nuova contaminazione, etc.) è necessario proseguire più a lungo il trattamento.

- Bambini di età compresa tra le 8 settimane e i 12 anni:

La dose abituale giornaliera è di 20-30 mg/kg/die in dose singola o divisa in 7,5 mg/kg ogni 8 ore. La dose giornaliera può essere aumentata a 40 mg/kg, a seconda della gravità dell'infezione. La durata del trattamento è di solito 7 giorni.

- Bambini sotto le 8 settimane di età:

15 mg/kg in dose singola giornaliera o suddivisa in 7,5 mg/kg ogni 12 ore.

- Nei neonati con età gestazionale inferiore alle 40 settimane, l'accumulo di metronidazolo può verificarsi durante la prima settimana di vita, per tale ragione le concentrazioni di metronidazolo nel siero devono preferibilmente essere monitorate dopo pochi giorni di terapia.

- Vaginosi batterica:

Adolescenti: 400 mg due volte al giorno per 5-7 giorni o 2000 mg in dose singola

Profilassi

- Adulti e bambini sopra i 12 anni:

100 ml per infusione endovenosa immediatamente prima, durante o dopo l'intervento, seguiti dalla stessa dose ogni 8 ore.

- Bambini sotto i 12 anni:

20-30 mg/kg in dose unica data 1-2 ore prima dell'intervento chirurgico.

- Neonati con età gestazionale inferiore alle 40 settimane: 10 mg/kg di peso corporeo in dose singola prima dell'operazione

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso i componenti o sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Soggetti con discrasie ematiche o con malattie del sistema nervoso centrale in fase attiva; gravidanza accertata o presunta; allattamento.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Il metronidazolo ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali.

Tenere al riparo dalla luce.

Da usare sotto il diretto controllo del medico.

Si consiglia di effettuare regolari controlli clinici e biologici se il trattamento viene proseguito per oltre 10 giorni. Il medico che intende utilizzare il farmaco per periodi più lunghi di quelli raccomandati (trattamento di forme croniche), deve considerare il possibile beneficio rispetto al rischio della comparsa di neuropatia periferica.

I pazienti con insufficienza renale tollerano generalmente bene il metronidazolo. Tuttavia, in presenza di gravi alterazioni della funzionalità renale, è opportuno ridurre la dose giornaliera del farmaco. I pazienti con malattie epatiche severe metabolizzano lentamente il metronidazolo con un risultante accumulo sia di Metronidazolo che dei suoi metaboliti nel plasma; in questi pazienti pertanto è opportuno ridurre la dose giornaliera del farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Con medicinali contenenti metronidazolo per uso sistemico sono stati segnalati casi di epatotossicità severa/insufficienza epatica acuta, comprendenti casi con esito fatale con esordio molto rapido dopo l'inizio del trattamento in pazienti affetti da sindrome di Cockayne. Pertanto, in questa popolazione metronidazolo deve essere utilizzato dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e solo in mancanza di trattamenti alternativi. Le analisi della funzionalità epatica devono essere effettuate appena prima dell'inizio della terapia, durante e dopo la fine del trattamento, fino a quando i parametri della funzionalità epatica non saranno rientrati nella norma o non saranno raggiunti i valori al basale.

Se i valori delle analisi della funzionalità epatica dovessero aumentare notevolmente durante il trattamento, il farmaco deve essere interrotto.

I pazienti affetti da sindrome di Cockayne devono essere avvisati dalla necessità di segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di potenziali lesioni epatiche e di interrompere il trattamento con metronidazolo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Evitare le bevande alcoliche durante il trattamento in quanto l'associazione con metronidazolo può dare origine ad una sindrome disulfiram-simile con nausea, vomito e crampi addominali.

Il metronidazolo potenzia l'attività del warfarim e di altri anticoagulanti orali cumarinici, con il risultato di un prolungamento del tempo di protrombina; è opportuno modificare le dosi in casi di pazienti trattati contemporaneamente con tali farmaci e metronidazolo. La somministrazione simultanea di farmaci che inducono enzimi microsomiali epatici (es. fentoina, fenobarbital) possono accelerare l'eliminazione del metronidazolo con conseguente riduzione dei livelli ematici di farmaco.

Il metronidazolo non dovrebbe essere somministrato a pazienti che hanno assunto disulfiram nelle due settimane precedenti.

4.6 Uso in gravidanza e allattamento

Il metronidazolo è controindicato nelle donne in stato di gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Il medicinale non esercita alcun effetto nei riguardi della capacità di guidare e dell'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Occasionalmente sensazione sgradevole di gusto metallico, lingua saburrale, anoressia, nausea, vomito, turbe gastro-intestinali. Molto raramente sono stati segnalati sonnolenza, vertigini, cefalea, atassia, febbre, eruzioni cutanee, prurito, incoordinazione dei movimenti ed urine di colore scuro (dovute ad un metabolita del metronidazolo), nonché disuria, cistiti, poliuria, piuria, diminuzione della libido, superinfezioni da *Candida*. Durante trattamenti intensivi e prolungati sono stati riportati alcuni casi di neuropatie periferiche, in genere con evoluzione favorevole dopo la sospensione del trattamento o la riduzione del dosaggio.

In qualche soggetto è stata riscontrata una modesta leucopenia, in genere normalizzatasi durante o dopo il termine del trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 21/03/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Crisi epilettiche transitorie sono state segnalate in rari casi. La comparsa di sintomi neurologici impone l'interruzione del trattamento.
La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono gli stessi che negli 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.

4.9 Sovradosaggio
Con le posologie di metronidazolo consigliate non sono stati descritti fenomeni da sovradosaggio. Non esistendo comunque antidoti specifici, il paziente dovrà essere trattato con terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Il metronidazolo impiegato per molti anni prevalentemente per il trattamento della trichomoniasi urogenitale si è successivamente rivelato farmaco attivo contro una grande varietà di germi anaerobi di interesse clinico. Il metronidazolo esplica infatti effetto battericida sugli anaerobi obbligati, per i quali la concentrazione minima inibente "in vitro" e la concentrazione minima battericida del farmaco sono pressoché identiche. I batteri aerobi e gli anaerobi facoltativi sono invece insensibili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
La distribuzione del metronidazolo nell'organismo è simile sia dopo somministrazione orale che endovenosa, con emivita di 8 ore nel soggetto sano Nel plasma, oltre al metronidazolo immodificati, sono presenti piccole quantità del metabolita 2-idrossimetilato. Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche in quantità minori del 20%.
La via principale di eliminazione del metronidazolo e dei suoi metaboliti è quella urinaria (60%–80%). Dopo somministrazione delle comuni dosi terapeutiche, si rilevano nell'uomo tassi ematici e tissutali largamente superiori a quelli necessari per la realizzazione di una terapia antibatterica efficace. Il metronidazolo supera la barriera ematoencefalica e raggiunge rapidamente concentrazioni terapeutiche nella maggior parte dei liquidi organici (ad es. saliva, bile, urina, liquido amniotico, latte materno e liquidi delle cavità asessuali).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Il metronidazolo è stato ampiamente studiato dal punto di vista tossicologico in varie specie animali e per diverse vie di somministrazione. La sua tossicità acuta si è rivelata modesta (DL_{50} i.v. nel topo = 1169-1260 mg/Kg, nel ratto = 1574-1575 mg/Kg), come pure quella cronica, valutata nel topo, ratto, scimmia e cane.
Studi di teratogenesi, anch'essi praticati su diverse specie animali, hanno escluso possibili effetti nocivi della sostanza. Infine l'azione mutagena, rilevabile nei batteri in

Documento reso disponibile da AIFA il 21/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

quanto legata al meccanismo stesso d'azione del farmaco in senso antibatterico, è assente nei mammiferi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Sodio cloruro, sodio fosfato bibasico diidrato, acido citrico anidro, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Evitare l'aggiunta di altri farmaci nella soluzione da infondere. Non si devono aggiungere additivi nella soluzione di metronidazolo.

6.3 Validità

36 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Conservare nel contenitore originale e nell'imballaggio esterno. Sensibile alla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I flaconi sono in vetro incolore di tipo II; ciascun flacone contiene 100 ml di soluzione.
Confezione da 25 flaconi da 100 ml.

6.6 Istruzioni per l'uso

Usare solo se le soluzioni sono limpide ed in contenitori integri. Non è richiesta né diluizione né aggiunta di tampone. il prodotto deve essere somministrato solo per infusione endovenosa. Ogni flacone da 100 ml deve essere usato per una sola ed ininterrotta somministrazione e l'eventuale residuo non deve essere utilizzato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A. (Bioindustria L.I.M. S.p.A.)
Via De Ambrosiis, 2 - 15067 Novi Ligure (AL)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

METRONIDAZOLO BIOINDUSTRIA LIM 500 mg/100 ml soluzione per infusione endovenosa
25 flaconi da 100 ml AIC n°: 035160011

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09-04-2003 / Aprile 2008

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 21/03/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco