

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METRONIDAZOLO KABI 500 mg/100 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 100 ml contiene:

PRINCIPIO ATTIVO

Metronidazolo 500 mg

Eccipiente con effetto noto

Ogni flacone da 100 ml contiene 302 mg di sodio (13,13 mmol).

Per l'elenco degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

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 *Bacteroides fragilis*, altre specie di *Bacteroides* 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 *Bacteroides* e cocchi gram positivi anaerobi.

E' necessario prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il METRONDAZOLO KABI soluzione per infusione va utilizzato soltanto 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 es. 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 nella soluzione da infondere.

TRATTAMENTO

Adulti e bambini sopra i 12 anni: 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 taluni casi (regioni inaccessibili al drenaggio, nuova contaminazione, ecc.) è necessario proseguire più a lungo il trattamento.

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

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

Bambini di età inferiore alle 8 settimane:

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.

Prevenzione

Adulti e bambini sopra i 12 anni: 100 ml per infusione 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

Ogni flacone va usato per una sola somministrazione; eventuali rimanenze non devono essere più utilizzate.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Soggetti con discrasie ematiche o con malattie del sistema nervoso centrale in fase attiva; gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il metronidazolo ha dimostrato proprietà cancerogene negli animali in particolari condizioni sperimentali, pertanto la necessità di trattamenti prolungati e ripetuti deve essere attentamente valutata.

Si consiglia di effettuare regolari controlli clinici e biologici se il trattamento viene proseguito per oltre 10 giorni. Il medico che intende utilizzare il medicamento 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 come pure nel corso di gravi epatopatie. I pazienti con malattie epatiche severe metabolizzano lentamente il metronidazolo con un risultante accumulo sia di metronidazolo sia dei suoi metaboliti nel plasma; in questi pazienti pertanto è opportuno ridurre la dose giornaliera del farmaco.

Da usare sotto il diretto controllo medico.

Epatotossicità nei pazienti con sindrome di Cockayne

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. In questa popolazione metronidazolo non deve essere utilizzato a meno che il beneficio non sia considerato superiore al rischio e 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 della necessità di segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di potenziali lesioni epatiche e di interrompere il trattamento con metronidazolo. (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento le urine possono assumere un colore rossiccio-marrone dovuto a pigmenti solubili del farmaco.

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

A causa del rischio di aggravamento, il metronidazolo deve essere utilizzato 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 e, mioclono e neuropatia mioclonica e periferica, quest'ultima caratterizzata principalmente 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.

In corso di terapia con metronidazolo si sono verificati rari episodi di gravi reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) o la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

Se si manifestano segni o sintomi di SJS, TEN o AGEP la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata.

Avvertenze importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene 302 mg di sodio per flacone, equivalente a 15,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' sconsigliabile l'assunzione di alcool 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 non deve essere somministrato a pazienti che hanno assunto disulfiram nelle precedenti due settimane. Sono state segnalate reazioni psicotiche in pazienti in trattamento concomitante con metronidazolo e disulfiram.

Il metronidazolo potenzia l'attività del warfarin e di altri anticoagulanti orali cumarinici (ad es. acenocumarolo, dicumarolo, fenprocumone) con il risultato di un prolungamento del tempo di protrombina; è necessario quindi modificare le dosi in casi di pazienti trattati contemporaneamente con tali farmaci e metronidazolo e monitorare il tempo di protrombina.

L'associazione tra metronidazolo e litio provoca un aumento della litiemia. La terapia con litio deve perciò essere interrotta in caso di somministrazione concomitante di metronidazolo; in caso si renda necessaria la contemporanea somministrazione di litio e metronidazolo, i pazienti devono essere sottoposti a regolare monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di litio, creatinina e dosaggio di elettroliti.

La somministrazione simultanea di farmaci che inducono enzimi microsomiali epatici (es. fenitoina e fenobarbital) può accelerare l'eliminazione del metronidazolo con conseguente riduzione dei livelli ematici del farmaco.

Il metronidazolo riduce la clearance del 5-fluorouracile e può pertanto risultare in un'aumentata tossicità del 5-fluorouracile.

La somministrazione contemporanea di metronidazolo e ciclosporina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche o ematiche di ciclosporina con conseguente aumento del rischio di tossicità, per inibizione competitiva degli enzimi epatici coinvolti nel suo metabolismo (enzima citocromiale CYP3A4).

Farmaci che inibiscono il metabolismo del metronidazolo, come la cimetidina, possono causare un prolungamento dell'emivita plasmatica del farmaco e quindi un incremento della concentrazione di metronidazolo nel plasma.

L'uso concomitante del metronidazolo con tacrolimus può indurre un aumento del rischio di prolungamento del tratto QT, aritmie e un aumento dei livelli plasmatici del tacrolimus, con

conseguente aumento della sua tossicità, per inibizione farmaco-metabolica (inibizione dell'enzima citocromiale CYP3A4) da parte del metronidazolo.

La somministrazione di metronidazolo a pazienti in trattamento con farmaci noti per gli effetti di prolungamento dell'intervallo QT è da evitare, in quanto potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'esposizione al metronidazolo, la somministrazione contemporanea di metronidazolo con medicinali che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto la sua efficacia potrebbe venire diminuita.

La somministrazione concomitante di metronidazolo e carbamazepina, può aumentare la concentrazione plasmatica della carbamazepina per inibizione farmaco-metabolica. Durante gli studi clinici l'associazione farmacologica ha determinato la comparsa di effetti tossici a carico del sistema nervoso centrale.

Metronidazolo, in quanto riduttore del metabolismo dell'alcol, non deve essere somministrato ai pazienti trattati con amprenavir soluzione orale a causa del potenziale rischio di tossicità derivante dall'elevata quantità dell'eccepiante glicole propilenico.

L'uso concomitante di metronidazolo, norfloxacin e micofenolato mofetile riduce l'esposizione al micofenolato mofetile. Non si è osservata invece alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacin e metronidazolo separatamente.

La somministrazione concomitante di metronidazolo e preparati erboristici a base di silimarina può indurre una riduzione della biodisponibilità del metronidazolo e ridurre l'efficacia.

La somministrazione concomitante di metronidazolo e degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina) può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi principi attivi e può causare ergotismo.

L'uso concomitante di metronidazolo e di busulfano ad alte dosi può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di busulfano, con conseguente tossicità del busulfano.

4.6. Fertilità, 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 veicoli e sull'uso di macchinari

Per i suoi effetti neurologici il metronidazolo può compromettere la capacità di guidare o utilizzare macchinari

4.8. Effetti indesiderati

- Infezioni ed infestazioni
- Superinfezioni da Candida.
- Patologie del sistema emolinfopoietico
- Agranulocitosi, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, leucopenia
- Disturbi del sistema immunitario
- Anafilassi, angioedema, orticaria, febbre.
- Disturbi del metabolismo e della nutrizione
- Anoressia
- Disturbi psichiatrici
- Disordini psicotici, inclusa confusione e allucinazioni, umore depresso, libido diminuita
- Patologie del sistema nervoso
- Encefalopatia (confusione, febbre, cefalea, allucinazioni, paralisi, leggera sensibilità, disturbi alla vista e nel movimento, collo rigido) e sindrome cerebellare subacuta

(atassia, disartria, alterazione dell'andatura, nistagmo e tremore), che possono risolversi con l'interruzione del trattamento. Durante una terapia prolungata con metronidazolo sono stati riportati casi di neuropatia periferica sensoriale o convulsioni epilettiche transitorie. Nella maggior parte dei casi la neuropatia è scomparsa quando il trattamento è stato interrotto o il dosaggio diminuito.

- Cefalea, sonnolenza, vertigini, atassia, meningite asettica.
- Patologie dell'occhio
- Disturbi della vista come diplopia e miopia, in molti casi transitorie. Neuropatia/ neurite ottica.
- Patologie cardiache
- Tachicardia, palpitazioni.
- Patologie dell'orecchio e del labirinto
- Compromissione dell'udito, perdita dell'udito (incluso senso neurale), tinnito.
- Patologie gastrointestinali
- Patologie del gusto (es. sapore metallico), mucosite orale, alterazione del colore della lingua (es. lingua saburrata), nausea, vomito, dolore epigastrico, diarrea, secchezza delle fauci, glossite, stomatite.
- Patologie epatobiliari
- Aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina), epatite colestatica, danno epatocellulare, ittero e pancreatite (casi di insufficienza epatica che hanno richiesto il trapianto di fegato sono stati riportati in pazienti in trattamento con metronidazolo in combinazione con altri antibiotici).
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
- Eruzioni cutanee, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), prurito, arrossamento, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN), eruzione fissa da farmaci.
- Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo
- Mialgia, artralgia
- Patologie renali e urinarie
- Urina di colore scuro (dovuta ad un metabolita del metronidazolo), disuria, cistite, poliuria, piuria.
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
- Congestione nasale
- Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
- Astenia, infiammazione delle mucose, piressia, reazione al sito di iniezione, edema facciale, edema periferico, dolore al petto, brividi.

Casi di grave epatotossicità irreversibile/insufficienza epatica acuta, inclusi casi con esiti fatali con insorgenza molto rapida dopo l'inizio dell'uso sistemico di metronidazolo, sono stati riportati in pazienti con sindrome di Cockayne (vedere paragrafo 4.4).

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Con le posologie di metronidazolo consigliate non sono stati descritti fenomeni di sovradosaggio. Non esistendo comunque antidoti specifici, l'eventuale trattamento di detti fenomeni sarà di tipo sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterico per uso sistemico, derivati imidazolici

Codice ATC: J01XD01

Il metronidazolo impiegato per molti anni prevalentemente per il trattamento della trichomoniasi urogenitale, si è successivamente rilevato 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 disposizione del metronidazolo nell'organismo è simile sia dopo somministrazione orale che endovenosa, con emivita di eliminazione di 8 ore nel soggetto sano. Nel plasma, oltre al metronidazolo immodificato, 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 ascessuali).

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 rilevata modesta (DL50 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 quanto legata al meccanismo stesso d'azione del farmaco in senso antibatterico, è assente nei mammiferi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, sodio fosfato bibasico diidrato, acido citrico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili q.b. a 100 ml.

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C. Tenere nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

I flaconi sono in vetro bianco tipo II; ciascun flacone contiene 100 ml di soluzione.

Confezione da 1 flacone da 100 ml

Confezione da 20 flaconi da 100 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare solo se le soluzioni sono limpide ed i contenitori integri.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l. - Via Camagre, 41 - 37063 Isola della Scala (Verona)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flacone da 100 ml AIC n.: 038669014

20 flaconi da 100 ml AIC n.: 038669026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 giugno 2010/ 27 gennaio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO