

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metronidazolo Aurobindo 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di metronidazolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, rivestite, con impresso "M" e "250" su un lato e lisce dall'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il metronidazolo è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in adulti e bambini:

- Trattamento delle infezioni causate da microrganismi sensibili al metronidazolo (peritonite, ascesso cerebrale, osteomielite, febbre puerperale, ascesso pelvico, infezioni della ferita dopo l'intervento chirurgico)
- Prevenzione delle infezioni batteriche anaerobiche post operatorie
- Tricomoniasi urogenitale
- Vaginosi batterica
- Amebiasi
- Giardiasi
- Infezioni parodontali acute, inclusa gengivite ulcerosa acuta
- Infezione da *Helicobacter pylori* associata a ulcera peptica, in associazione con altri medicinali raccomandati.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Di seguito i dosaggi raccomandati.

Prevenzione post-operatoria delle infezioni causate da batteri anaerobici (in chirurgia ginecologica o coloretta)

Il metronidazolo verrà somministrato preventivamente 24 ore prima dell'intervento chirurgico per un minimo di 4 ore dopo la chiusura della ferita, o più a lungo, a seconda del rischio di contaminazione.

Adulti e adolescenti di età superiore a 12 anni inizialmente 1000 mg (4 compresse da 250 mg) per dose, seguiti da 250 mg tre volte al giorno fino al digiuno preoperatorio. Bambini di età inferiore ai 12 anni, da 20 a 30 mg / kg come dose singola somministrata da 1 a 2 ore prima della procedura.

Neonati nati prima delle 40 settimane di gravidanza: 10 mg / kg in una singola dose prima dell'intervento chirurgico.

Infezione da batteri anaerobici

Il metronidazolo terapeutico può essere usato da solo o in combinazione con altri agenti antimicrobici. Il periodo di trattamento medio non dovrebbe superare i 7 giorni. Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni: 1 o 2 compresse da 250 mg tre volte al giorno. Bambini di età compresa tra 8 settimane e 12 anni: la dose giornaliera abituale è compresa tra 20 e 30 mg / kg in dose singola o in dosi divise da 7,5 mg / kg date 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 di età inferiore a 8 settimane: 15 mg / kg al giorno in dose singola o in dosi divise da 7,5 mg / kg somministrate ogni 12 ore.

Nei neonati nati prima delle 40 settimane di gravidanza: durante la prima settimana di vita può verificarsi un accumulo di metronidazolo, quindi dopo alcuni giorni le concentrazioni sieriche di metronidazolo devono essere monitorate.

Tricomoniassi

Adulti e bambini sopra i 10 anni: 2000 mg in una singola dose o 250 mg tre volte al giorno per 7 giorni o 500 mg due volte al giorno per 5-7 giorni.

Il trattamento deve essere effettuato contemporaneamente nei partner sessuali. Bambini di età inferiore ai 10 anni: 40 mg / kg per via orale in dose singola o da 15 a 30 mg / kg al giorno divisi in 2-3 dosi per 7 giorni. Una singola dose non deve superare i 2000 mg.

Vaginosi batterica

Adulti: 500 mg (2 compresse da 250 mg) al mattino e alla sera per sette giorni o 2000 mg in dose singola (una volta).

Popolazione: 2000 mg dose singola (una volta).

Adulti: 750 mg (tre compresse da 250 mg) tre volte al giorno per 5-10 giorni.

Giovani e bambini di età superiore ai 10 anni: da 500 mg a 750 mg tre volte al giorno per 5-10 giorni.

Bambini dai 7 ai 10 anni: 250 mg tre volte al giorno per 5-10 giorni. Un regime di dosaggio alternativo per questa condizione (dose in mg per kg) è da 35 a 50 mg / kg ogni giorno in tre dosi divise per 5-10 giorni, non superare 2400 mg al giorno.

Giardiasi

Adulti: 250 mg tre volte al giorno per 5-7 giorni o 2000 mg una volta al giorno per tre giorni.

Adolescenti e bambini di età superiore ai 10 anni: 2000 mg una volta al giorno per 3 giorni o 500 mg due volte al giorno per 7-10 giorni.

Bambini dai 7 ai 10 anni: 1000 mg una volta al giorno per 3 giorni.

Bambini dai 3 ai 7 anni: 750 mg una volta al giorno per 3 giorni.

Bambini da 1 a 3 anni: 500 mg una volta al giorno per 3 giorni.

Un regime di dosaggio alternativo per questa condizione (dose in mg per kg) è da 15 a 40 mg / kg al giorno diviso in 2-3 dosi.

Eradicazione di Helicobacter pylori

Il metronidazolo viene usato per almeno 7 giorni in associazione con altri medicinali raccomandati nel trattamento delle infezioni da Helicobacter pylori.

Adulti: 500 mg (due compresse da 250 mg) da 2 a 3 volte al giorno per 7-14 giorni.

Bambini e adolescenti: 20 mg / kg ogni giorno, non più di 500 mg due volte al giorno per 7-14 giorni. Prima di iniziare il trattamento, consultare le linee guida ufficiali.

Gengivite ulcerosa acuta

Adulti: 250 mg 2-3 volte al giorno per tre giorni.
Bambini: da 35 a 50 mg / kg ogni giorno in tre dosi divise per tre giorni.

Infezioni parodontali acute

Adulti: 250 mg 2-3 volte al giorno per 3-7 giorni.
Neonati e bambini di peso inferiore a 10 kg, somministrare dosi proporzionalmente più basse.

Uso in pazienti con compromissione epatica

Poiché l'emivita sierica è prolungata e la clearance plasmatica è ritardata in caso di grave insufficienza epatica, i pazienti con malattia epatica grave necessitano di dosi più basse (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti con grave compromissione epatica, la dose giornaliera totale di metronidazolo deve essere ridotta a un terzo e la quantità calcolata del prodotto somministrato in una singola dose giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

Uso in pazienti con compromissione renale

Sono disponibili dati limitati in questa popolazione. Questi dati non indicano la necessità di una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2.)

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

Per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale intermittente o dialisi peritoneale ambulatoriale continua, non è necessaria alcuna modifica del dosaggio.

Uso nei pazienti anziani

Il prodotto deve essere usato con cautela negli anziani, in particolare a dosi elevate.

Modo di somministrazione

Via di somministrazione orale.

Per alcuni dei dosaggi sopra descritti, ci sono anche altri medicinali contenenti metronidazolo con un dosaggio diverso (compressa rivestita con film, 500 mg) e in una diversa forma farmaceutica (soluzione per infusione, 5 mg/ml).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altri derivati del 5-nitroimidazole o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Primo trimestre di gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si consiglia un regolare monitoraggio clinico e di laboratorio (incluso emocromo completo) in caso di trattamento ad alte dosi o prolungato, di antecedenti di discrasia ematica, di infezione grave e grave insufficienza epatica.

Nei pazienti con danno epatico grave o ematopoiesi compromessa (ad es. granulocitopenia), il metronidazolo deve essere usato solo se i benefici attesi superano chiaramente i potenziali pericoli.

- Il metronidazolo non ha attività battericida diretta contro i batteri aerobi e gli anaerobi facoltativi.
- L'infezione da *Neisseria gonorrhoeae* può ancora persistere, nonostante l'eliminazione dell'infezione da *Trichomonas vaginalis*.
- I pazienti devono essere informati che l'assunzione di metronidazolo può causare urine più scure.

- La durata della terapia con metronidazolo o farmaci contenenti altri nitroimidazoli non deve superare i 10 giorni. Solo in casi elettivi specifici e se assolutamente necessario, il periodo di trattamento può essere prolungato, accompagnato da un adeguato monitoraggio clinico e di laboratorio. La terapia ripetuta deve essere limitata il più possibile e solo a specifici casi elettivi. Queste restrizioni devono essere osservate rigorosamente perché la possibilità che il metronidazolo sviluppi attività mutagena non può essere esclusa in modo sicuro e poiché negli esperimenti su animali è stato notato un aumento dell'incidenza di alcuni tumori.
- In caso di gravi reazioni di ipersensibilità (ad es. shock anafilattico; vedere anche paragrafo 4.8), il trattamento con metronidazolo deve essere immediatamente interrotto e il trattamento di emergenza stabilito deve essere iniziato da personale sanitario qualificato.
- Sono stati segnalati casi di reazioni cutanee bollose gravi, talvolta fatali, come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) o pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) con metronidazolo (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati dei sintomi e osservare attentamente le reazioni della pelle. Se il paziente manifesta sintomi di SJS o TEN (ad es. sintomi simil-influenzali, eruzione cutanea progressiva spesso con vesciche o alterazioni delle mucose) o AGEP (eritema febbrile generalizzato associato a pustole), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8).
- Il metronidazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia attiva o cronica del sistema nervoso centrale e periferico, a causa del rischio di esacerbazione dei sintomi neurologici.
- È necessario verificare che il paziente non presenti effetti collaterali come neuropatia periferica o generalizzata (incluse parestesie, atassia, vertigini, convulsioni).
- In pazienti trattati con metronidazolo sono stati segnalati convulsioni, mioclono e neuropatia periferica, quest'ultima principalmente caratterizzata da intorpidimento o parestesia di un'estremità. La comparsa di segni neurologici anormali richiede la pronta valutazione del rapporto beneficio / rischio della continuazione della terapia (vedere paragrafo 4.8).
- Il metronidazolo viene metabolizzato principalmente per ossidazione epatica. Una sostanziale compromissione della clearance del metronidazolo può verificarsi in presenza di insufficienza epatica avanzata. Un accumulo significativo può verificarsi in pazienti con encefalopatia epatica e le conseguenti elevate concentrazioni plasmatiche di metronidazolo possono contribuire ai sintomi dell'encefalopatia. Pertanto, il metronidazolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.2).
- La terapia prolungata con metronidazolo può essere associata a depressione del midollo osseo, con conseguente compromissione dell'ematopoiesi. Per le manifestazioni vedere paragrafo 4.8. La conta delle cellule del sangue deve essere attentamente monitorata durante la terapia prolungata.
- I pazienti devono essere avvisati di non consumare alcol durante il trattamento con metronidazolo e per almeno 48 ore dopo la fine del trattamento, a causa del rischio di reazione al disulfiram (vedere paragrafo 4.5).
- Il metronidazolo può interferire con i risultati di alcuni test di laboratorio (siero aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), lattato deidrogenasi (LDH), trigliceridi, glicemia con conseguente riduzione dei valori (eventualmente fino a zero)).
- Sono stati segnalati casi di epatotossicità grave / insufficienza epatica acuta, inclusi casi con esito fatale con esordio molto rapido dopo l'inizio del trattamento in pazienti con sindrome di Cockayne con prodotti contenenti metronidazolo per uso sistemico. In questa popolazione, il metronidazolo deve quindi essere usato dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e solo se non è disponibile un trattamento alternativo. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti appena prima dell'inizio della terapia, durante e dopo la fine del trattamento fino a quando la funzionalità epatica rientra nei range normali o fino al raggiungimento dei valori basali. Se i test di funzionalità epatica diventano notevolmente elevati durante il trattamento, il farmaco deve essere sospeso. I pazienti con sindrome di Cockayne devono essere avvisati di segnalare immediatamente al proprio medico eventuali sintomi di potenziale danno epatico e di interrompere l'assunzione di metronidazolo.
- La diarrea persistente grave che si verifica durante il trattamento o durante le settimane successive può essere dovuta a colite pseudomembranosa (nella maggior parte dei casi causata da *Clostridium difficile*) (vedere paragrafo 4.8). Questa malattia intestinale, scatenata dal trattamento antibiotico, può essere pericolosa per la vita e richiede un trattamento immediato e appropriato. Non devono essere somministrati medicinali anti-peristaltici.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con altri medicinali

Amiodarone

Sono stati segnalati prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta con la somministrazione concomitante di metronidazolo e amiodarone. Può essere appropriato monitorare l'intervallo QT sull'ECG se amiodarone viene usato in combinazione con metronidazolo. I pazienti trattati in regime ambulatoriale devono essere avvisati di rivolgersi al medico se manifestano sintomi che potrebbero indicare l'insorgenza di torsioni di punta come vertigini, 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 metronidazolo può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di busulfan. Il meccanismo di interazione non è stato descritto. A causa del potenziale di grave tossicità e mortalità associate a livelli plasmatici elevati di busulfan, deve essere evitato l'uso concomitante di metronidazolo.

Carbamazepina

Il metronidazolo può inibire il metabolismo della carbamazepina e aumentare le concentrazioni plasmatiche di conseguenza.

Cimetidina

La cimetidina somministrata contemporaneamente può ridurre l'eliminazione del metronidazolo in casi isolati e successivamente portare ad un aumento delle concentrazioni di metronidazolo nel siero.

Farmaci contraccettivi

Alcuni antibiotici possono, in casi eccezionali, ridurre l'effetto delle pillole contraccettive interferendo con l'idrolisi batterica dei coniugati steroidi nell'intestino e, di conseguenza, ridurre il riassorbimento degli steroidi non coniugati. Pertanto, i livelli plasmatici dello steroide attivo diminuiscono. Questa insolita interazione può verificarsi nelle donne con un'elevata escrezione di coniugati steroidi attraverso la bile. Esistono casi clinici di insufficienza contraccettiva orale in associazione con diversi antibiotici, ad es. ampicillina, amoxicillina, tetracicline e anche metronidazolo.

Derivati cumarinici

Il trattamento concomitante con metronidazolo può potenziare l'effetto anticoagulante di questi farmaci e aumentare il rischio di sanguinamento in conseguenza della ridotta degradazione epatica. Può essere necessaria una modifica della dose dell'anticoagulante.

Ciclosporina

Durante la terapia simultanea con ciclosporina e metronidazolo esiste il rischio di un aumento delle concentrazioni sieriche di ciclosporina. È richiesto un frequente monitoraggio della ciclosporina e della creatinina.

Disulfiram

La somministrazione simultanea di disulfiram può causare stati di confusione o persino reazioni psicotiche. La combinazione di entrambi gli agenti deve essere evitata.

Fluorouracile

Il metronidazolo inibisce il metabolismo del fluorouracile somministrato contemporaneamente, ovvero aumenta la concentrazione plasmatica di fluorouracile.

Litio

Si deve usare cautela quando il metronidazolo viene somministrato contemporaneamente ai sali di litio, poiché durante la terapia con metronidazolo sono state osservate concentrazioni sieriche elevate di litio. Il trattamento con litio deve essere ridotto o sospeso prima di somministrare metronidazolo. Le concentrazioni plasmatiche di litio, creatinina ed elettroliti devono essere monitorate nei pazienti in trattamento con litio mentre ricevono metronidazolo.

Micofenolato Mofetile

Le sostanze che alterano la flora gastrointestinale (ad es. antibiotici) possono ridurre la biodisponibilità orale dei prodotti di acido micofenolico. Durante la terapia concomitante con agenti antinfettivi, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio per l'evidenza di un ridotto effetto immunosoppressivo dell'acido micofenolico.

Fenitoina

Il metronidazolo inibisce il metabolismo della fenitoina somministrata contemporaneamente, ovvero aumenta la concentrazione plasmatica di fenitoina. D'altra parte, l'efficacia del metronidazolo è ridotta quando la fenitoina viene somministrata contemporaneamente.

Tacrolimus

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

Altre forme di interazione

Alcol

L'assunzione di bevande alcoliche deve essere evitata durante la terapia con metronidazolo poiché possono verificarsi reazioni avverse come vertigini e vomito (effetto disulfiram).

4.6 Gravidanza, allattamento e allattamento

Contraccezione in maschi e femmine.

Vedere paragrafo 4.5 "Farmaci contraccettivi".

Gravidanza

La sicurezza dell'uso del metronidazolo durante la gravidanza non è stata sufficientemente dimostrata. In particolare, le segnalazioni sull'uso durante la gravidanza sono contraddittorie. Alcuni studi hanno indicato un aumento del tasso di malformazioni. Negli studi sugli animali con metronidazolo non è stata osservata teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

L'uso del metronidazolo è controindicato nel primo trimestre di gravidanza. Nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, il medicinale deve essere usato solo se i potenziali benefici del suo uso per la madre superano il rischio di danni al feto.

Allattamento

Il metronidazolo viene escreto nel latte materno, con concentrazioni vicine alle concentrazioni nel plasma. Durante l'allattamento non deve essere usato. Tuttavia, se il trattamento è necessario, bisogna interrompere l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali indicano una potenziale influenza negativa del metronidazolo sul sistema riproduttivo maschile a dosi elevate al di sopra della dose massima raccomandata per l'uomo.

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

I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di sonnolenza, vertigini, disorientamento, allucinazioni, convulsioni o disturbi visivi transitori. Si consiglia di non guidare veicoli o usare macchinari se si verificano questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati elencate di seguito sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune (da $\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); rara (da $\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); molto rara ($<1 / 10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

L'incidenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini sono le stesse degli adulti.

Alle dosi raccomandate gli effetti indesiderati gravi sono rari. I medici che prevedono una terapia continuata per il sollievo delle condizioni croniche, per periodi più lunghi di quanto raccomandato, sono invitati a considerare il possibile beneficio terapeutico contro il rischio di neuropatia periferica.

Infezioni ed infestazioni

Comune: superinfezioni da candida (ad es. infezioni genitali)

Rara: colite pseudomembranosa, che può verificarsi durante o dopo la terapia, manifestandosi come grave diarrea persistente. Per i dettagli relativi al trattamento di emergenza (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sangue e del sistema linfatico

Molto rara: agranulocitosi, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia

Non nota: leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rara: gravi reazioni di ipersensibilità sistemica acuta: anafilassi, fino a shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: Reazioni di ipersensibilità da lieve a moderata, ad es. reazioni cutanee (vedere "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" di seguito), angioedema.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: anoressia

Disturbi psichiatrici

Molto rara: disordini psicotici, incluse confusione e allucinazioni

Non nota: depressione

Patologie del sistema nervoso

Molto rara:

- encefalopatia (es. confusione, febbre, cefalea, allucinazioni, paralisi, sensibilità alla luce, disturbi della visione e del movimento, collo rigido) e sindrome cerebellare subacuta (es. perdita di coordinazione, linguaggio confuso, andatura compromessa, nistagmo e tremore) che possono scomparire dopo l'interruzione della somministrazione del prodotto;
- sonnolenza, vertigini, tremori, cefalea.

Non nota:

- sonnolenza o insonnia, mioclono, neuropatia sensoriale periferica o convulsioni epilettiformi transitorie nella maggior parte dei casi, la neuropatia si è risolta dopo l'interruzione o la riduzione della dose di metronidazolo;
- meningite asettica.

Patologie dell'occhio

Molto rara: disturbi della vista come diplopia e miopia, in molti casi transitorie.
Non nota: crisi oculogirica, neuropatia / neurite ottica.

Patologie gastrointestinali

Non nota:

- disgeusia, glossiti e stomatiti, lingua pelosa, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali come dolore addominale e diarrea;
- disfagia (causata da effetti nervosi centrali del metronidazolo).

Patologie epatobiliari

Molto rara: aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina) o epatite colestatica mista, danno epatocellulare, ittero e pancreatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto rara: reazioni allergiche, es. prurito, orticaria, sindrome di Stevens-Johnson

Non nota: eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Molto rara: mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie

Molto rara: urina di colore scuro (dovuta ad un metabolita del metronidazolo).

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

La dose mortale di metronidazolo per l'uomo non è nota.

In singoli casi, con l'uso di metronidazolo orale ad una dose da 6 a 10,4 g a giorni alterni per 5-7 giorni, si sono osservati sintomi di neurotossicità, inclusi stati convulsivi e neuropatie periferiche.

Dopo l'applicazione di una singola dose di 15 g di metronidazolo, i pazienti hanno manifestato nausea, vomito e atassia.

Trattamento del sovradosaggio

In caso di avvelenamento iniziare un trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo: farmaci contro protozoi, derivati del nitroimidazolo, codice ATC P01AB01.

Il metronidazolo è un derivato del nitroimidazolo di 5 agenti antimicrobici e antiprotozoici.

Meccanismo di azione

Il metronidazolo stesso è inefficace. È un composto stabile in grado di penetrare nei microrganismi.

In condizioni anaerobiche i radicali nitroso che agiscono sul DNA sono formati dal metronidazolo dalla piruvato-ferredossina-ossidoreduttasi microbica, con ossidazione della ferredossina e della flavodoxina. I radicali nitrosi formano addotti con coppie di basi del DNA, portando così alla rottura della catena del DNA e consecutivamente alla morte cellulare.

Relazione PK / PD

Il metronidazolo agisce in modo dipendente dalla concentrazione. L'efficacia del metronidazolo dipende principalmente dal quoziente della concentrazione sierica massima (C_{max}) e dalla concentrazione minima inibente (MIC) rilevante per il microorganismo interessato.

Breakpoints

Per il test del metronidazolo vengono applicate le solite serie di diluizioni. La seguente concentrazione minima inibente è stata stabilita per distinguere i microrganismi sensibili da quelli resistenti:

EUCAST breakpoints (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Versione 8.1, Maggio 2018*) che separano i soggetti sensibili (S) dagli organismi resistenti (R) sono i seguenti:

| Organismo | Sensibile | Resistente |
|---|-----------|------------|
| <i>Clostridium difficile</i> ¹ | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| Altri anaerobi Gram-positivi | ≤ 4 mg | > 4 mg/l |
| Anaerobi Gram-negativi | ≤ 4 mg | > 4 mg/l |
| <i>Helicobacter pylori</i> ¹ | ≤ 8 mg | > 8 mg/l |

¹ I breakpoints si basano su valori di cut-off epidemiologici (ECOFF), che distinguono gli isolati di tipo selvatico da quelli con ridotta sensibilità.

Elenco di organismi sensibili e resistenti.

| Specie comunemente sensibili |
|--|
| <i>Anaerobi</i> |
| <i>Clostridium difficile</i> [°] |
| <i>Clostridium perfringens</i> ^{°Δ} |
| <i>Fusobacterium spp.</i> [°] |
| <i>Peptoniphilus spp.</i> [°] |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> [°] |
| <i>Porphyromonas spp.</i> [°] |
| <i>Prevotella spp.</i> |
| <i>Veillonella spp.</i> [°] |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Altri microorganismi</i> |
| <i>Entamoeba histolytica</i> [°] |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> [°] |
| <i>Giardia lamblia</i> [°] |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> [°] |

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

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

- Al momento della pubblicazione di queste tabelle, non erano disponibili dati aggiornati. Nella letteratura primaria, si presume che siano predisposti i libri di consultazione standard e le raccomandazioni terapeutiche dei rispettivi ceppi.
- △ Da utilizzare solo in pazienti con allergia alla penicillina.

Meccanismi di resistenza al metronidazolo

I meccanismi di resistenza al metronidazolo sono ancora compresi solo in parte. I ceppi di *Bacteroides* resistenti al metronidazolo possiedono geni che codificano il nitroimidazolo reductasi che convertono il nitroimidazolo in aminoimidazolo. Pertanto la formazione dei radicali nitroso antibattericamente efficaci è inibita.

Esiste una resistenza crociata completa tra il metronidazolo e gli altri derivati del nitroimidazolo (tinidazolo, ornidazolo, nimorazolo). La prevalenza della resistenza acquisita delle singole specie può variare, a seconda della regione e del tempo. Pertanto, in particolare per il trattamento adeguato delle infezioni gravi, dovrebbero essere disponibili informazioni locali specifiche sulla resistenza. In caso di dubbi sull'efficacia del metronidazolo a causa della situazione di resistenza locale, consultare un esperto. Soprattutto in caso di infezioni gravi o fallimento del trattamento, è necessaria la diagnosi microbiologica inclusa la determinazione delle specie del microorganismo e la sua sensibilità al metronidazolo. Per il trattamento di batteri anaerobi del genere *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, cocchi anaerobi e *Gardnerella vaginalis* e protozoi *Trichomonas*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* e *Balantidium*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il metronidazolo viene rapidamente assorbito, almeno l'80% in meno di 1 ora. I picchi sierici ottenuti dopo somministrazione orale sono simili a quelli ottenuti dopo somministrazione endovenosa a dosi equivalenti.

La biodisponibilità orale è del 100%. Non è significativamente modificata dall'assunzione simultanea di cibo.

Distribuzione

- Circa 1 ora dopo l'assunzione di una dose singola da 500 mg, la concentrazione sierica massima raggiunta è di 10 microgrammi / ml, come media.
- L'emivita plasmatica è di 8 a 10 ore.
- Il rapporto con le proteine del sangue è basso: meno del 20%.
- Il volume di distribuzione apparente è importante, circa 40 litri (ovvero 0,65 l / kg).
- La diffusione è rapida ed elevata, con concentrazioni vicine ai livelli sierici, in polmoni, reni, fegato, pelle, bile, liquido cerebrospinale, saliva, liquido seminale, secrezioni vaginali.

Il metronidazolo attraversa la barriera della placenta e viene escreto nel latte materno.

Biotrasformazione

Il metabolismo è essenzialmente epatico. Per ossidazione, si formano 2 principali metaboliti:

- Il metabolita "alcolico", che è il principale metabolita, con un'attività battericida sui batteri anaerobi equivalente a circa il 30% di quello del metronidazolo e un'emivita di eliminazione di circa 11 ore.
- Il metabolita "acido", in bassa quantità e con un'attività battericida di circa il 5% di quella del metronidazolo.

Escrezione

Alta concentrazione epatica e biliare. Bassa concentrazione colica. Bassa eliminazione fecale. L'escrezione è principalmente urinaria poiché il metronidazolo e i suoi metaboliti ossidati vengono eliminati nell'urina per circa il 35-65% della dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose ripetuta

Dopo somministrazione ripetuta sono stati osservati atassia e tremore nel cane e un aumento dose-dipendente della degenerazione epatocellulare è stato osservato nella scimmia durante uno studio di 12 mesi.

Potenziale mutageno e tumorigenico

Il metronidazolo è mutageno nei batteri dopo la nitroriduzione, tuttavia non è mutageno nelle cellule di mammifero in vitro e in vivo. Inoltre, nei linfociti dei pazienti trattati con metronidazolo non è stato osservato danno al DNA.

Esistono prove che suggeriscono che il metronidazolo sia tumorigenico nel topo e nel ratto. C'è stato un aumento dell'incidenza di tumori polmonari nei topi (dopo la somministrazione orale di 3,1 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di metronidazolo di 1.500 mg / die), tuttavia, ciò non sembra essere dovuto a un meccanismo genotossico in quanto non sono state osservate variazioni nei tassi di mutazione in vari organi di topi transgenici a seguito di alte dosi di metronidazolo.

Tossicità per la riproduzione

Non è stata osservata teratogenicità o embriotossicità nel ratto o nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
 Amido pregelatinizzato (amido di mais)
 Idrossipropilcellulosa
 Silice colloidale anidra
 Sodio amido glicolato
 Acido stearico

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa 2910 (5cps)
Polietilenglicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Metronidazolo Aurobindo compresse rivestite con film è disponibile in confezioni blister PVC/Alluminio da 20, 21 e 40 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.,
via San Giuseppe, 102
21047 - Saronno (VA)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

048155016 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 20 Compresse In Blister Pvc/Al
048155028 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Al
048155030 - "250 Mg Compresse Rivestite Con Film" 40 Compresse In Blister Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO