

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

METRONIDAZOLO BAXTER S.P.A. 500mg/100 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconi da 100 ml

100 ml di soluzione contengono:

Principio attivo

Metronidazolo 500 mg

Eccipiente con effetti noti:

sodio 310 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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.

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 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 mmoli/l e 40 mmoli/l). Evitare l'aggiunta di altri farmaci, oltre al metronidazolo, 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 alcuni casi (regioni inaccessibili al drenaggio, nuova contaminazione, ecc.) è necessario proseguire più a lungo il trattamento.

- Bambini sotto i 12 anni:

Infusione di 1,5 ml/kg di peso (7,5 mg di metronidazolo/kg di peso) ogni 8 ore.

Prevenzione

- 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:

Come negli adulti, ma con infusione alla dose di 1,5 ml/kg di peso (7,5 mg di metronidazolo/kg di peso) ogni 8 ore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Malattia epatica:

È necessaria cautela nei pazienti con grave compromissione epatica. La dose di metronidazolo deve essere ridotta al bisogno.

È necessaria cautela nei pazienti affetti da encefalopatia epatica. I pazienti affetti da encefalopatia epatica grave metabolizzano il metronidazolo lentamente, con conseguente accumulo di metronidazolo. Ciò potrebbe causare un'esacerbazione degli effetti avversi a carico del SNC. La dose di metronidazolo deve essere ridotta al bisogno.

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 della necessità di segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di potenziali lesioni epatiche e di interrompere il trattamento con metronidazolo.

Malattia attiva a carico del sistema nervoso centrale:

Sono stati segnalati disturbi neurologici gravi (comprese crisi convulsive e neuropatie periferiche e ottiche) in pazienti trattati con metronidazolo.

Interrompere il trattamento con metronidazolo nel caso in cui si manifestino sintomi neurologici anormali, quali atassia, capogiro, confusione o qualsiasi altra reazione avversa a carico del SNC.

È stata segnalata encefalopatia in associazione con tossicità cerebellare caratterizzata da atassia, capogiro, disartria e accompagnata da lesioni del SNC osservate con risonanza magnetica (RM). I sintomi a carico del SNC e le lesioni del SNC sono generalmente reversibili entro qualche giorno o qualche settimana dall'interruzione del metronidazolo.

Con il metronidazolo può svilupparsi meningite asettica. I sintomi possono iniziare entro qualche ora dalla somministrazione della dose e in genere si risolvono dopo l'interruzione della terapia a base di metronidazolo (vedere paragrafo 4.8).

Discrasia ematica

Il metronidazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con evidenza o anamnesi di discrasia ematica in quanto dopo la somministrazione del metronidazolo si sono osservate agranulocitosi, leucopenia e neutropenia.

Malattia renale:

I pazienti con compromissione renale, compresi i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, devono essere monitorati per i segni di tossicità dovuti all'accumulo potenziale di metaboliti tossici del metronidazolo.

Pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio:

Questo medicinale contiene 310 mg di sodio per dose, equivalenti al 15,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS per il sodio. La dose massima giornaliera di questo prodotto è equivalente al 46,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS per il sodio. Metronidazolo Baxter è considerato ad alto contenuto di sodio. Questo deve essere preso particolarmente in considerazione in quei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Alcool:

Interrompere il consumo di bevande alcoliche o di prodotti contenenti alcol prima, durante e fino a 72 ore dopo la somministrazione di metronidazolo a causa di un effetto disulfiram-simile (crampi addominali, nausea, cefalea, rossore, vomito e tachicardia). Vedere paragrafo 4.5.

Terapia intensiva o prolungata con metronidazolo

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

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 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.

Monitoraggio:

In considerazione del maggior rischio di reazioni avverse, si consiglia il monitoraggio periodico clinico e di laboratorio (compresa la conta ematica) in caso di trattamento a dose elevata, prolungato o ripetuto, in caso di precedenti di discrasia ematica, in caso di infezione grave e in presenza di insufficienza epatica grave.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Terapia concomitante non raccomandata:

Disulfiram: l'uso contemporaneo di metronidazolo e disulfiram può causare reazioni psicotiche e confusione. Il metronidazolo non deve essere somministrato ai pazienti che hanno assunto disulfiram nelle ultime due settimane.

Alcool: effetto disulfiram-simile (calore, arrossamento, vomito, tachicardia).

Le bevande alcoliche e i farmaci contenenti alcool devono essere evitati. I pazienti devono essere avvisati di non assumere alcool durante il trattamento con Metronidazolo e almeno 72 ore dopo a causa di una reazione disulfiram-simile (effetto antabuse) (rossore, vomito, tachicardia).

Terapie concomitanti che richiedono precauzioni speciali:

Anticoagulanti orali (warfarin): il metronidazolo può aumentare gli effetti anticoagulanti di warfarin e di altri anticoagulanti orali, determinando un prolungamento del tempo di protrombina e un aumento del rischio di emorragia (riduzione del suo catabolismo epatico). Nei pazienti trattati in concomitanza con metronidazolo e warfarin o altri cumarinici orali, il tempo di protrombina e il rapporto internazionale normalizzato (INR) devono essere monitorati con maggiore frequenza. I pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di sanguinamento. E' opportuno modificare le dosi di warfarin e di altri anticoagulanti orali in casi di pazienti trattati contemporaneamente con tali farmaci e metronidazolo.

Fenitoina, barbiturici (fenobarbital): la somministrazione concomitante di farmaci che inducono l'attività enzimatica epatica microsomiale, come la fenitoina o il fenobarbital, potrebbe accelerare l'eliminazione del metronidazolo e pertanto ridurne l'efficacia.

Cimetidina: la somministrazione concomitante di farmaci che riducono l'attività enzimatica epatica microsomiale, come la cimetidina, potrebbe causare una riduzione del metabolismo e della clearance plasmatica del metronidazolo, che potrebbe determinare la tossicità del medicinale.

L'uso concomitante di metronidazolo e substrati del CYP3A4 (es. amiodarone, tacrolimus, ciclosporina, carbamazepina e chinidina) potrebbe aumentare i livelli plasmatici dei rispettivi substrati del CYP3A4. Potrebbe essere necessario il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei substrati di CYP3A4.

Busulfan: le concentrazioni plasmatiche di busulfan possono aumentare durante il trattamento concomitante con metronidazolo e ciò può comportare una grave tossicità al busulfan come

sindrome da ostruzione sinusoidale, mucosite gastrointestinale e malattia veno-occlusiva epatica.

Il metronidazolo potrebbe interferire con le determinazioni sieriche di aspartato transaminasi (AST), alanina transaminasi (ALT), lattato deidrogenasi (LDH), trigliceridi ed esochinasi del glucosio. Il metronidazolo causa un aumento dell'assorbimento della luce ultravioletta a 340 nm, determinando valori falsamente ridotti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il metronidazolo attraversa la barriera placentare.

I dati clinici su un gran numero di gravidanze esposte e i dati sugli animali non hanno mostrato un effetto teratogeno o fetotossico. Tuttavia, la somministrazione illimitata di nitroimidazolo alla madre può essere associata a un rischio cancerogeno o mutageno per il feto o il neonato.

Pertanto, il metronidazolo non deve essere somministrato durante la gravidanza, se non strettamente necessario.

Allattamento

Il metronidazolo è escreto nel latte materno. Durante l'allattamento, è necessario interrompere l'allattamento al seno o il metronidazolo.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici relativi agli effetti del metronidazolo sulla fertilità.

Gli studi sugli animali hanno mostrato effetti avversi sul sistema riproduttivo maschile, che sono interamente o parzialmente reversibili dopo il ritiro dal trattamento (vedere paragrafo 5.3).

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

Alcune reazioni avverse al metronidazolo, quali crisi convulsive, capogiro, neuropatia ottica, possono alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, si raccomanda che i pazienti non guidino e non usino macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Non sono disponibili dati sulle reazioni avverse raccolti con sperimentazioni cliniche sul metronidazolo sponsorizzate da Baxter. Con il metronidazolo sono state segnalate le seguenti reazioni avverse, elencate in funzione della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA, Termine Preferito e frequenza. Sono utilizzate le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA Preferito	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia ¹ Agranulocitosi Pancitopenia Neutropenia Trombocitopenia Eosinofilia	non comune raro raro raro raro non nota
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico Reazione di Jarisch-Herxheimer Ipersensibilità	raro raro non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto	non nota
Disturbi psichiatrici	Allucinazioni Depressione Stato confusionale Insonnia	raro non nota non nota non nota
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia Cefalea Encefalopatia Meningite asettica Crisi convulsiva Sonnolenza Neuropatia periferica ² Atassia Capogiro Disartria Ipoestesia Parestesia	comune non comune comune raro raro raro raro raro raro raro non nota non nota non nota

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termini MedDRA Preferito	Frequenza
Patologie dell'occhio	Neuropatia ottica Diplopia Miopia	raro raro raro
Patologie cardiache	Tachicardia Palpitazioni	non nota non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	non nota
Patologie gastrointestinali	Glossite Stomatite Bocca secca Pancreatite Dolore addominale superiore Diarrea Nausea Vomito Stipsi Alterazione del colore della lingua	comune comune comune raro raro raro raro raro non nota non nota
Patologie epatobiliari	Ittero colestatico	raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Angioedema Eritema multiforme Prurito Tumefazione del viso Orticaria Iperidrosi Eruzione cutanea	raro raro raro raro non nota non nota non nota non nota non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia Spasmi muscolari Artralgia	comune non nota non nota
Patologie renali e urinarie	Cromaturia ³ Disuria	raro non nota

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Termine MedDRA Preferito	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia Infiammazione della mucosa Piressia Reazione in sede di iniezione Malessere Edema della faccia Edema periferico Dolore toracico Brividi	non comune raro raro non nota non nota non nota non nota non nota non nota
Esami diagnostici	Enzima epatico aumentato	non nota

¹In genere normalizzatasi durante o dopo il termine del trattamento.

²Durante trattamenti intensivi e prolungati, in genere con evoluzione favorevole dopo la sospensione del trattamento o la riduzione del dosaggio.

³Urine di colore scuro dovute a un metabolita del metronidazolo

La comparsa di sintomi neurologici impone l'interruzione del trattamento. Molto raramente sono stati segnalati vertigini, cistite, poliuria, piuria, diminuzione della libido, superinfezione da candida.

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

Sintomi

effetti neurotossici, compresi atassia, leggero disorientamento, confusione, crisi convulsive e neuropatia periferica.

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 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 rivelata 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.

Il metronidazolo somministrato giornalmente per via orale a una dose 5 volte superiore la massima dose giornaliera umana per oltre 4 settimane ha causato tossicità testicolare e infertilità nei ratti maschi. La fertilità è stata ristabilita nella maggior parte dei soggetti entro 8 settimane dalla cessazione del trattamento, mentre i minori pesi dei testicoli e dell'epididimo e le conte spermatiche inferiori sono migliorati ma erano ancora osservati.

Il metronidazolo somministrato giornalmente per via orale a una dose circa 6 volte superiore la massima dose giornaliera umana per ≥ 2 settimane ha causato tossicità testicolare nei topi maschi. La maggior parte degli indici di tossicità testicolare è stata ristabilita entro 2 mesi dalla cessazione del trattamento, mentre i minori pesi dei testicoli e dell'epididimo erano migliorati ma erano ancora osservati.

Questi studi dimostrano che gli effetti avversi del metronidazolo sul sistema riproduttivo maschile sono interamente o parzialmente reversibili dopo la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, sodio fosfato bibasico dodecaidrato, acido citrico monoidrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Evitare l'aggiunta di altri farmaci nella soluzione da infondere.

Non usare dispositivi contenenti alluminio (es. aghi, cannule), che verrebbero in contatto con la soluzione del farmaco, poichè possono formarsi dei precipitati.

Il metronidazolo è incompatibile con (compresi ma non solo):

- Aztreonam
- Cefamandolo nafato
- Cefoxitina
- Penicillina G

6.3 Periodo di validità

Per il prodotto in confezionamento integro. 36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel contenitore originale e nell'imballaggio esterno.
Conservare al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro da 100 ml (confezione singola al pubblico e confezione ospedaliera di 25 flaconi);

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Usare solo se la soluzione è limpida

La pressurizzazione delle soluzioni endovenose contenute in contenitori flessibili in plastica per aumentare le velocità di flusso può provocare un'embolia gassosa se l'aria residua nel contenitore non viene completamente eliminata prima della somministrazione.

L'uso di un set di somministrazione endovenosa ventilato con lo sfiato in posizione aperta potrebbe causare un'embolia gassosa. I set di somministrazione endovenosa ventilati con lo sfiato in posizione aperta non devono essere usati con contenitori flessibili in plastica.

Additivi:

Non devono essere utilizzati additivi notoriamente incompatibili o di cui venga determinata l'incompatibilità.

Prima di aggiungere una sostanza o un medicinale, verificare che sia solubile e stabile nel metronidazolo e che l'intervallo di pH del metronidazolo sia appropriato. Gli additivi potrebbero essere incompatibili. Quando si introducono additivi, è necessario consultare le istruzioni per l'uso del medicinale da aggiungere e altra letteratura pertinente (vedere paragrafo 6.2).

Miscelare accuratamente la soluzione quando vi sono stati introdotti additivi.

Dopo l'aggiunta, non usare in caso di alterazione del colore e/o di comparsa di precipitati, complessi insolubili o cristalli.

Non conservare soluzioni contenenti additivi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A. - Piazzale dell'Industria 20, 00144 Roma.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Metronidazolo BAXTER S.P.A 500 mg/100 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE flacone di vetro da 100 ml (confezione singola) A.I.C. n° 034252015.

Metronidazolo BAXTER S.P.A 500 mg/100 ml SOLUZIONE PER INFUSIONE 25 flaconi di vetro da 100 ml (confezione ospedaliera) A.I.C. n° 034252027.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO