

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rozamet 10 mg/g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En g kreme vsebuje 10 mg metronidazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Pomožne snovi (v 1 g) so metilparahidroksibenzoat (E218) 0,7 mg, propilparahidroksibenzoat (E 216) 0,3 mg, cetil in stearylalkohol 0,07 – 0,1 g, propilenglikol 0,02 g, natrijev lavrilsulfat (E487) 9,6 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

Bela, homogena krema, brez vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lokalna uporaba metronidazola v obliki kreme je indicirana pri zdravljenju bolnikov z rozaceo in rozaceiformnim steroidnim dermatitisom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Metronidazol je treba nanesti na obolela mesta v tankem sloju dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Kremo je potrebno nanesti v tanki plasti in jo rahlo vtreti v kožo.

Način uporabe

Obolela mesta je treba pred nanosom zdravila očistiti z blagim čistilnim sredstvom. Bolniki lahko po nanosu metronidazola uporabljajo nekomedogeno kozmetiko in kozmetiko, ki ne zmanjšuje propustnosti kože.

Da bi zmanjšali tveganje za lokalno draženje, priporočamo 15 do 20 minutni premor med čiščenjem kože in nanašanjem zdravila Rozamet krema.

Klinično izboljšanje nastopi čez približno tri tedne.

Običajno trajanje zdravljenja je od tri do štiri mesece. Priporočenega trajanja zdravljenja se ne sme preseči. Vseeno pa lahko, če je bila korist zdravljenja jasno dokazana, lečeči zdravnik pretehta tudi nadaljevanje zdravljenja za nadaljnje tri do štiri mesece, odvisno od resnosti bolezni. V kliničnih študijah so zdravljenje rozacee s topikalnim metronidazolom nadaljevali do 2 leti. Če ni jasnega kliničnega izboljšanja, je treba zdravljenje prenehati.

Pediatrična populacija

Uporaba metronidazola ni priporočljiva pri otrocih, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagoditi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izoginiti se je treba stiku z zdravila z očmi in s sluznicami. Če pride do draženja, je treba bolniku svetovati naj zdravilo uporablja manj pogosto ali pa uporabo začasno prekine in se, če je potrebno, posvetuje z zdravnikom.

Med zdravljenjem z metronidazolom se je treba izogibati izpostavljanju UV žarkom (sončenje, solarij, svetilke za sončenje). Metronidazol se zaradi izpostavitve UV žarkom spremeni v neaktivno obliko, zato se njegova učinkovitost znatno zmanjša. V kliničnih preskušanjih niso poročali o fototoksičnih neželenih učinkih v povezavi z metronidazolom.

Metronidazol je nitroimidazol in ga je treba uporabljati previdno pri bolnikih s krvno diskrazijo ali krvno diskrazijo v anamnezi. Izogniti se je treba nepotrebni in dolgotrajni uporabi tega zdravila. Dokazi nakazujejo, da je metronidazol pri nekaterih živalskih vrstah kancerogen. Do danes ni nobenih dokazov o kancerogenih učinkih pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 0,24 g natrijevega lavrilsulfata v 25 g kreme, kar je enako 9,6 mg/g. Natrijev lavrilsulfat lahko povzroči lokalne kožne reakcije (kot je zbadajoč ali pekoč občutek) ali pa poveča kožne reakcije, nastale zaradi drugih zdravil, ki se nanašajo na isto mesto.

To zdravilo vsebuje 20 mg propilenglikola v enem g kreme.

Metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Cetil in steirilalkohol lahko povzročita lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije s sistemskimi zdravili so malo verjetne, ker je absorpcija metronidazola po nanosu na kožo majhna. Vseeno pa je treba omeniti, da so pri manjšem številu bolnikov, ki so sočasno jemali metronidazol in uživali alkohol, poročali o reakcijah podobnih reakcijam po jemanju disulfirama. Poročali so, da peroralna uporaba metronidazola okrepi učinek varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov, kar se kaže s podaljšanjem protrombinskega časa. Učinek topikalnega metronidazola na protrombinski čas ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Do danes ni izkušenj s topikalno uporabo metronidazola pri nosečih bolnicah. V primeru peroralne uporabe metronidazol prehaja placento in hitro vstopi v fetalni krvni obtok. Fetotoksičnosti niso opazili po peroralnem dajanju metronidazola podganam ali mišim. Ker pa z reproduktivnimi študijami pri živalih ni možno vedno napovedati odziva pri ljudeh in ker se je izkazalo, da je peroralni metronidazol karcinogen pri nekaterih glodalcih, se sme to zdravilo uporabljati pri nosečnicah le, če je to nujno potrebno.

Dojenje

Po peroralni uporabi prehaja metronidazol v materino mleko v podobnih koncentracijah kot jih najdemo v plazmi. Čeprav je raven v krvi po nanosu metronidazola na kožo znatno manjša od ravni po

peroralnem dajanju metronidazola doječim materam, je treba sprejeti odločitev ali prenehati z dojenjem ali prenehati z zdravljenjem, pri čemer je treba upoštevati pomembnost zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rozamet nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri lokalni uporabi metronidazola so neželeni učinki redki in blagi, zato bolniki dobro prenašajo zdravljenje.

Presoja lokalnih reakcij na metronidazol je otežena, ker so mnogi navedeni simptomi značilni tudi za rozaceo.

Poročali so o naslednjih spontanah neželenih učinkih. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razdeljeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: suha koža, eritem, pruritus, neprijeten občutek na koži (pekoč občutek, boleča koža/zbadanje), draženje kože, poslabšanje rozacee

Neznana pogostnost: kontaktni dermatitis

Bolezni živčevja

Občasni: hipestezija, parestezija, disgevzija (okus po kovini)

Bolezni prebavil

Občasni: navzea

Očesne bolezni

Občasni: solzenje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo redki sistemski neželeni učinki (zaradi izjemno majhnih koncentracij zdravila po lokalni uporabi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Študije akutne toksičnosti pri podganah po peroralni uporabi formulacije, ki je vsebovala 7,5 mg metronidazola/1 g gela, niso pokazale toksičnih učinkov pri odmerkih do 5 g končnega izdelka na kilogram telesne mase, kar je bil največji uporabljeni odmerek. Ta odmerek ustreza zaužitju 12 tub s po 30 g kreme ali gela, ki vsebuje 7,5 mg metronidazola/1 g kreme/gela ali več kot 7 tub 50 g pakiranja dermalne emulzije, ki vsebuje 7,5 mg metronidazola/1 g pri odraslem, ki tehta 72 kg oz. 2 tubama kreme ali gela, ki vsebuje 7,5 mg metronidazola/1 g in več kot 1 tubi dermalne emulzije, ki vsebuje 7,5 mg metronidazola/1 g pri otroku, ki tehta 12 kg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kemoterapevtiki za lokalno zdravljenje, oznaka ATC: D06BX01

Metronidazol je sintetičen nitroimidazolski derivat z antibakterijskim in antiprotozojskim učinkom. Namenjen je za dermatološko uporabo. Pri fiziološkem pH-ju se nahaja v neionizirani obliki in ga anaerobni organizmi ali celice zelo hitro absorbirajo. V zanj občutljivih organizmih in celicah se metronidazol reducira v prisotnosti transportnih proteinov za elektrone z majhnim redukcijskim potencialom (npr. nitroreduktaze, kakršen je feredoksin) v polarne produkte brez nitro skupine. Menijo, da so nastali produkti redukcije odgovorni za antimikrobno in citotoksično delovanje zdravila, saj povzročijo poškodbe DNK in zavoro sinteze nukleinskih kislin. Metronidazol je enako učinkovit pri deležih se celicah kot pri tistih v mirovanju. Raziskave v *in vitro* in *in vivo* razmerah so potrdile protivnetno in imunosupresivno delovanje metronidazola. Predpostavljajo, da zdravilo z opisanim mehanizmom delovanja povzroči zmanjšanje vnetnih lezij (papul in pustul) in eritema pri bolnikih z rozaceo. Lokalni antibakterijski učinek metronidazola pa ne šteje za bistvenega pri zdravljenju rozacee in rozaceiformnega dermatitisa.

Uporaba 1% metronidazola dvakrat na dan v obdobju 30 dni ni povzročila sprememb v aerobni ali anaerobni kožni ali fekalni mikroflori.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sistemska absorpcija metronidazola po lokalni uporabi ni bistvena. Pri merjenju serumskih koncentracij metronidazola po lokalni uporabi 7,5 mg metronidazol gela (1 g) na obraz pri odraslih bolnikih z rozaceo so dobili rezultate od nemerljive koncentracije do 66 ng/ml. Serumске koncentracije zdravila in njegovih dveh glavnih presnovkov so bile pod spodnjo mejo občutljivosti testa za večino vzorcev (25 ng/ml). Pri eni tretjini bolnikov sploh niso našli metronidazola in njegovih presnovkov, pri ostalih pa je skupna srednja koncentracija znašala 40,6 ng/ml, kar je za približno 100-krat manj od koncentracij, ki jih dosežemo z enkratno uporabo 250 mg metronidazola *per os*. Pri odraslih z rozaceo so z lokalno uporabo enkratnega povprečnega dnevnega odmerka 1% metronidazola 3,75 mg (od 2,2 do 6,8 mg) na obrazu v času enega meseca dobili koncentracije od nemerljivih do 45 ng/ml (zdravilo so našli pri 20% bolnikov). Največje serumske koncentracije so dosežene približno šest ur po lokalni uporabi.

Porazdelitev

Porazdelitve metronidazola po lokalni uporabi niso določali. Manj kot 20% zdravila se veže za plazemske beljakovine. Porazdelitev zdravila prek placente ali v materino mleko po lokalni uporabi na koži ni znana, vendar zdravilo po parenteralni ali peroralni uporabi prehaja skozi placento in doseže merljive koncentracije v materinem mleku.

Biotransformacija in izločanje

Presnove in izločanja metronidazola po lokalni uporabi niso določali. Ker pri zdravih osebah in pri bolnikih z rozaceo pogoji v kožnih celicah niso anaerobni, ne prihaja do redukcije metronidazola po lokalni uporabi. Sistemsko absorbiran metronidazol se presnovi v jetrih in izloča skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične toksikološke raziskave metronidazola so bile opravljene v seriji *in vitro* in *in vivo* poskusov pri različnih živalskih vrstah in v akutnih ali kroničnih razmerah ter z uporabo širokega razpona odmerkov.

Zaradi minimalne absorpcije zdravila in posledično zanemarljive koncentracije zdravila v serumu ni na voljo podatkov o toksičnih, teratogenih, kancerogenih ali mutagenih učinkih lokalno uporabljenega metronidazola na posamezne organske sisteme (glejte poglavje 4.4). Znano pa je, da je serumska koncentracija lokalno uporabljenega metronidazola bistveno manjša od tiste po peroralni uporabi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

cetil in stearylalkohol
natrijev lavrilsulfat (E487)
glicerol (E422)
metilparahidroksibenzoat (E218)
propilenglikol (E1520)
propilparahidroksibenzoat (E216)
prečiščena voda
tekoči parafin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odpiranju zdravilo uporabite v roku 12 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta tuba z zaprtim grlom, 22/120 mm, dvakrat lakirana z zaščitnim lakom (notranji lak: epoksi aminofenol; zunanji lak: poliuretan), gumirana, z odtisnjnim besedilom, zaprta z belim plastičnim HDPE (polietilen) pokrovčkom.

Tuba s 25 g kreme v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d.
Svilno 20
51000 Rijeka, Hrvaška

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/01380/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.05.1997

Datum zadnjega podaljšanja: 01.06.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 6. 2020