

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **ROZEX krém**

#### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Rozex krém

#### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

0,75 g metronidazolum ve 100 g krému

#### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Krém.

Popis přípravku : bílý až světle béžový lesklý krém.

#### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

##### **4.1. Terapeutické indikace**

Rozex je indikován pro léčbu rosacey dospělých v kožní aplikaci.

##### **4.2. Dávkování a způsob podání**

Rozex krém má být nanášen v tenké vrstvě na postižená místa kůže 2 x denně ráno a večer. Před aplikací by měla být postižená místa jemně omyta. Po aplikaci Rozex krému může pacient použít nekomedogenní a neadstringentní kosmetiku. Pro starší pacienty nemusí být dávka upravena. Použití Rozexu není doporučeno u dětí z důvodu nedostatečného množství dat ohledně bezpečnosti a účinnosti přípravku v dětském věku.

Průměrná doba léčení je 3-4 měsíce. Doporučená doba léčby by se neměla překročit. Pokud je však efekt léčby zřetelný, může předepisující lékař zvážit podávání podle závažnosti příznaků na další 3-4 měsíce. V případě recidivy je možné léčbu opakovat po 3-5 měsíční přestávce, ale jinak je třeba se vyhnout zbytečnému a prolongovanému podávání. V klinických hodnoceních trvala léčba rosacey topicky podávaným metronidazolem až 2 roky. Pokud nedojde k jasnému klinickému zlepšení, léčba by měla být ukončena.

##### **4.3. Kontraindikace**

Rozex krém je kontraindikován u osob s anamnestickou přecitlivostí na metronidazol nebo na jiné obsažené látky.

#### **4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Je nutno vyloučit kontakt s očima a se sliznicemi. Objeví-li se podráždění, radíme pacientovi používat Rozex krém méně často nebo dočasně přerušit jeho užívání a je-li to nutné vyhledat radu lékaře. Na rozdíl od Rozex gelu je Rozex krém vhodný k aplikaci na suchou kůži.

Metronidazol je nitroimidazol a musí být podáván s opatrností u pacientů s anamnestickou nebo probíhající poruchou krevního obrazu. Je třeba se vyhnout zbytečnému a prolongovanému podávání tohoto léku. Je prokázáno kancerogenní působení metronidazolu u určitých živočišných druhů. Kancerogenní působení u člověka není dosud prokázáno, v každém případě je však nutné omezit expozici léčených ploch UV záření (opalování, solárium, horské slunce). (viz 5.3. Preklinická data ve vztahu k bezpečnosti přípravku). U dětských pacientů není bezpečnost a účinnost stanovena.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Interakce s celkově podávanými léky je nepravděpodobná, protože absorpce metronidazolu po kožní aplikaci Rozex krému je nízká.

U malého počtu pacientů užívajících orálně metronidazol společně s alkoholem byly zaznamenány zažívací, oběhové a neurotoxické obtíže.

Perorální metronidazol potencuje účinek kumarinových antikoagulancií a tudíž prodlužuje protrombinový čas. Účinek lokálního metronidazolu na protrombin není znám.

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Dosud nejsou spolehlivé informace o užívání Rozex krému v těhotenství. Metronidazol prochází placentární bariérou a rychle se dostává do cirkulace fétu. U potkanů a myši nebyla po perorálním podání pozorována fetotoxicita. Protože reprodukční studie na zvířatech nejsou vždy prediktivní pro člověka a protože metronidazol v orálním podání je u některých hlodavců kancerogenní, tento lék se v těhotenství smí používat pouze pokud je to jasně nezbytné.

Po orálním podání je metronidazol secernován do mateřského mléka v podobných koncentracích jako jsou v plazmě. Ačkoli při kožní aplikaci Rozex krému jsou krevní hladiny signifikantně nižší než při orálním podání, musí být u kojících matek rozhodnuto, zda přerušit kojení či léčbu, přičemž je nutno vzít v úvahu důležitost léčby pro matku.

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Během terapie Rozex krémem není nijak ovlivněna schopnost řízení vozidel a obsluhy přístrojů.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Při topickém užití Rozex krému byly pozorovány pouze mírné lokální nežádoucí účinky v podobě kožního diskomfortu (pálení a píchání), erytému, podráždění kůže, svědění a zhoršení rosacey. Tyto nežádoucí účinky se objevují u méně než 3 % pacientů.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, přičemž v každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle následující zvyklosti:

velmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), včetně ojedinělých hlášení

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

časté: suchá kůže, zarudnutí, svědění, kožní dyskomfort (pálení, bolest kůže/píchání v kůži), podrážděná kůže, zhoršení rosacey.

neznámá četnost: kontaktní dermatitida

#### Poruchy nervového systému:

méně časté: hypoestézie, paraestézie, poruchy vnímání chutí (kovová příchut')

#### Gastrointestinální poruchy:

méně časté: nauzea

### **4.9. Předávkování**

Neexistují údaje o předávkování u člověka. U potkanů nebyla prokázána akutní toxicita po orálním podání formule pro topické použití obsahující 0,75% metronidazolu s konečnou dávkou maximálně do 5g/kg tělesné hmotnosti. Tato dávka odpovídá 12 tubám po 30 g Rozex krému nebo více než 7 tubám po 50 g pro dospělého člověka vážícího 72 kg a 2 tubám pro dítě vážící 12 kg.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: dermatologikum.

Metronidazol má antibakteriální a antiprotozoární účinnost proti širokému spektru patogenních mikroorganismů. Jeho mechanismus účinku u rosacey není znám, ale farmakologická data naznačují, že se jedná o antibakteriální a protizánětlivý účinek.

### **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Při topické aplikaci 1g Rozex krému na obličej 12-ti zdravých osob byla popsána průměrná maximální sérová koncentrace metronidazolu 32,9 ng/ml (rozpětí: 14,8 - 54,4 ng/ml). To je méně než 0,5% průměrné maximální sérové hladiny metronidazolu u stejných subjektů, kterým bylo aplikováno 250 mg tablet metronidazolu per os (průměrný  $C_{max}$  = 7248 ng/ml, rozpětí 4270 - 13970 ng/ml).  $T_{lag}$  a  $T_{max}$  pro metronidazol po topickém podání krémové formule byl signifikantně prodloužen ( $p < 0,05$ ) ve srovnání s orálním podáním. Při srovnání orálních tablet a krémové formule je  $T_{max}$  o 7,0 hodin pozdější (95% interval bezpečnosti: 2,7 až 11,3hod.) u krému.

Hydroxymetabolit (2-hydroxymetylmtronidazol) má  $C_{max}$  po orální dávce 250 mg v rozmezí od 626 do 1788 ng/ml a pík mezi 4až 12 hodinami. Při sledování topické aplikace Rozex krému byly sérové koncentrace hydroxymetabolitu pod hranici stanovitelnosti pokusu ( $< 9,6$  ng/ml) na většině časových bodů. Při topickém podání má hydroxymetabolit  $C_{max}$  rozpětí od hodnoty nižší než je stanovitelná hranice až po hodnotu 17,6 ng/ml.

Míra expozice [(oblast pod křivkou A.U.C.)] po jednorázovém topickém podání 1g metronidazolu je 1,2%A.U.C. odpovídá jednorázové orální dávce 250 mg metronidazolu (průměr = 912,7 ng/hr/ml a přibližně 67207 ng/hr/ml).

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku**

Po 24 hodinové kožní aplikaci Rozex krému na abraďovanou a neabraďovanou kůži králíka pod okluzí nebyla patrna žádná iritace kůže.

Metronidazol vykazuje mutagenní aktivitu při některých bakteriálních pokusech in vitro. Navíc po intraperitoneální injekci u myši dávka -odpověď zvyšuje frekvenci mikronukleí. U pacientů s M.Crohn léčených metronidazolem v dávce od 200 do 1200 mg/den od 1 do 24 měsíců bylo pozorováno zvýšení frekvence chromozomálních aberací. Ačkoli převažují výsledky studií dokladující mutagenní potenci metronidazolu, v normálních aerobních podmínkách u dobře oxygenovaných buněk k mutacím nedochází.

Kancerogenní aktivita metronidazolu po orálním podání byla hodnocena u potkanů, myši a křečků. Tyto studie dokazují, že metronidazol po orálním podání zvyšuje incidenci pulmonárních tumorů u myši a ostatních včetně tumorů jater u potkanů. Naproti tomu dvě celoživotní studie kancerogenity u křečků přinesly negativní výsledky. Další studie pak ukázala signifikantní rozšíření kožních tumorů indukovaných UV zářením u oholených myši intraperitoneálně léčených metronidazolem (15 ug/g tělesné hmotnosti a den po dobu 28 dní). Významnost těchto výsledků pro kožní léčbu rosacey metronidazolem není jasný a po několika dekádách systémového užívání nebyl dosud publikován doklad kancerogenního potenciálu metronidazolu u lidí. Každopádně je nutné vyloučit nebo minimalizovat expozici ploch léčených metronidazolovým krémem slunci.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Benzylalkohol, isopropylpalmitát, glycerol, sorbitol 70% (nekrystalizující), emulgující vosk, kyselina mléčná a/nebo hydroxid sodný, čištěná voda.

### **6.2. Inkompatibility**

Neznámy.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Ukládejte při teplotě 15-25°C.

Nedávejte do chladničky, chraňte před mrazem.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Zaslepená Al stlačitelná tuba s vnitřním ochranným lakem uzavřená bílým PP šroubovacím uzávěrem s propichovacím bodcem. Krabička.

Velikost balení :30 g

#### **6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Jemně stlačte tubu a na konečky prstů vytlačte takové množství krému, které stačí pokrýt postižené místo. Po užití opět pevně uzavřete. Rozex krém není určen pro orální použití.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

GALDERMA INTERNATIONAL

Tour Europlaza - La Défense 4

20, av.A.Prothin

92927 La Défense Cedex

FRANCIE

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 46/088/01-C**

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

**21.2.2001/28.1.2009**

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**26.10.2011**