

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rozex 7,5 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g krému obsahuje metronidazol 7,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: cetylstearylalkohol. Jeden gram krému obsahuje 22 mg benzylalkoholu (E1519).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém.

Popis přípravku: bílý až světle béžový lesklý krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Rozex je indikován k léčbě rosacey u dospělých.

4.2. Dávkování a způsob podání

Rozex se nanáší v tenké vrstvě na postižená místa kůže 2x denně, ráno a večer.

Před aplikací mají být postižená místa jemně omyta. Po aplikaci přípravku Rozex může pacient použít nekomedogenní a neadstringentní kosmetiku. Pro starší pacienty nemusí být dávka upravena. Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti se metronidazol nepoužívá u dětí.

Průměrná doba léčby je 3-4 měsíce, ale v jednotlivých státech se liší. Doporučená doba léčby se nemá překročit. Pokud je však efekt léčby zřetelný, může předepisující lékař zvážit podle závažnosti příznaků podávání další 3-4 měsíce. V klinických studiích trvala léčba rosacey lokálně podávaným metronidazolem až 2 roky. Pokud nedojde k jasnému klinickému zlepšení, léčba má být ukončena.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je nutno vyloučit kontakt s očima a se sliznicemi. Objeví-li se podráždění, je třeba pacientovi poradit, aby používal přípravek Rozex méně často nebo dočasně přerušil jeho používání a je-li to nutné, vyhledal lékaře. Během léčby metronidazolem je třeba se vyhnout expozici UV záření (opalování, solárium, horské slunce). Metronidazol se během expozice UV záření transformuje na neaktivní metabolit a jeho účinnost tak významně klesá. V klinických studiích nebyly hlášeny ve vztahu k metronidazolu fototoxické nežádoucí účinky.

Metronidazol je nitroimidazol a má být podáván s opatrností pacientům s anamnestickou nebo probíhající krevní dyskrazií. Je třeba se vyhnout zbytečnému a dlouhodobému podávání tohoto přípravku. Je prokázáno kancerogenní působení metronidazolu u určitých živočišných druhů. Kancerogenní působení u člověka není dosud prokázáno (viz bod 5.3).

Cetylstearylalkohol obsažený v emulgujícím vosku může způsobit lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). Tento léčivý přípravek obsahuje 22 mg benzylalkoholu v jednom gramu. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci a mírné místní podráždění.

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 přípravku Rozex je nízká.

U malého počtu pacientů užívajících perorálně metronidazol společně s alkoholem byly zaznamenány zažívací, oběhové a neurotoxické obtíže (podobné disulfiramové reakci). Perorálně podávaný metronidazol potencuje účinek warfarinu a kumarinových antikoagulancií, a tudíž prodlužuje protrombinový čas. Účinek lokálního metronidazolu na protrombin není znám.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Dosud nejsou spolehlivé informace o používání přípravku Rozex v těhotenství. Metronidazol po perorálním podání 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 po perorálním podání je u některých hlodavců kancerogenní, tento lék se v těhotenství smí používat, pouze pokud je to naprosto nezbytné.

Po perorálním podání je metronidazol vylučován do mateřského mléka v podobných koncentracích, jako jsou v plazmě. Ačkoli při kožní aplikaci přípravku Rozex jsou krevní hladiny signifikantně nižší než při perorálním 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

Přípravek Rozex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

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

velmi časté ($\geq 1/10$) časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy kůže a podkožní tkáň:

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

není známo: kontaktní dermatitida, olupování kůže *, otok obličeje *

* V rámci postmarketingového sledování byly hlášeny případy otoku obličeje a/nebo olupování kůže. Vzhledem k časové souvislosti mezi podáním přípravku a nástupem nežádoucího účinku a pozitivnímu dechallenge (tj. příznaky odezněly po vysazení léku), či

rechallenge (tj. příznaky se znovu objevily po opakovaném nasazení léku), nelze podíl metronidazolu na daných nežádoucích účincích vyloučit. U několika pacientů byly provedeny kožní testy na metronidazol s pozitivním výsledkem.

Poruchy nervového systému:

méně časté: hypestezie, parestezie, poruchy vnímání chutí (kovová příchut')

Gastrointestinální poruchy:

méně časté: nauzea

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Neexistují údaje o předávkování u člověka. U potkanů nebyla prokázána akutní toxicita po perorálním podání gelu pro lokální použití obsahující 0,75 % metronidazolu s konečnou dávkou maximálně do 5 g/kg tělesné hmotnosti. Tato dávka odpovídá 12 tubám po 30 g přípravku Rozex pro dospělého člověka vážícího 72 kg a 2 tubám pro dítě vážící 12 kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: chemoterapeutika pro lokální aplikaci. ATC kód: D06BX01

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 lokální aplikaci 1g krému přípravku Rozex na obličej 12 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 metronidazolu perorálně (průměrný C_{max} = 7248 ng/ml, rozpětí 4270 - 13970 ng/ml). T_{lag} a T_{max} pro metronidazol po lokálním podání krému byl signifikantně prodloužen ($p < 0,05$) ve srovnání s perorálním podáním. Při srovnání perorálních tablet a krému je T_{max} o 7,0 hodin pozdější (95% interval spolehlivosti: 2,7 až 11,3hod.) u krému.

Hydroxymetabolit (2-hydroxymetylmtronidazol) má C_{max} po perorální dávce 250 mg v rozmezí od 626 do 1788 ng/ml a vrchol mezi 4 až 12 hodinami.

Při sledování lokální aplikace krému přípravku Rozex byly sérové koncentrace hydroxymetabolitu pod hranicí stanovitelnosti pokusu (< 9,6 ng/ml) na většině časových bodů. Při lokálním 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 AUC)] po jednorázovém lokálním podání 1g metronidazolu je 1,36 % AUC po jednorázové perorální dávce 250 mg metronidazolu (průměr 912,7 ng/h/ml a přibližně 67207 ng/h/ml).

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po 24hodinové kožní aplikaci přípravku Rozex na abradovanou a neabradovanou kůži králíka pod okluzí nebyla patrna žádná iritace kůže.

Metronidazol vykazuje mutagenní aktivitu při některých bakteriálních pokusech *in vitro*. Po intraperitoneálním podání byl u myší navíc pozorován na dávce závislý vzestup četnosti výskytu mikronukleů. U pacientů s Crohnovou nemocí 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 perorálním podání byla hodnocena u potkanů, myší a křečků. Tyto studie dokazují, že metronidazol po perorálním podání zvyšuje incidenci pulmonálních tumorů u myší a ostatních tumorů, 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 bezsrstých myší intraperitoneálně léčených metronidazolem (15 µg/g tělesné hmotnosti a den po dobu 28 dní). Význam těchto výsledků pro kožní léčbu rosacey metronidazolem není jasný a po několika dekádách systémového používání nebyl dosud publikován doklad o kancerogenním potenciálu metronidazolu u lidí. Každopádně je nutné vyloučit nebo minimalizovat expozici ploch léčených lokálním metronidazolem slunci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Benzylalkohol (E1519)

Isopropyl-palmitát

Glycerol

Nekrystalizující sorbitol 70%

Emulgující vosk (obsahuje cetylstearylalkohol)

Roztok kyseliny mléčné 0,1mol/l a/nebo roztok hydroxidu sodného 0,1mol/l

Čištěná voda

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Neuchovávejte v chladničce, chraňte před mrazem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Zaslepená Al stlačitelná tuba s vnitřním ochranným lakem uzavřená bílým PP šroubovacím uzávěrem s propichovacím bodcem, krabička. Velikost balení: 30 g.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Datum první registrace: 21. 2. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 9.10.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 5. 2021