SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rozex 7,5 mg/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram krému obsahuje 7,5 mg metronidazolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jeden gram krému obsahuje 22 mg benzylalkoholu (E 1519), maximálne 106 mg cetylalkoholu a stearylalhokolu a maximálne 44 mg polysorbátu 60 (cetylalkohol, stearylalkohol a polysorbát 60 sú súčasťou emulgujúceho vosku).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém.

Biely až svetlobéžový lesklý krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Krém Rozex je určený na lokálnu liečbu rosacey u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Krém Rozex sa má na postihnuté miesta na koži nanášať v tenkej vrstve 2-krát denne, ráno a večer. Ošetrované miesta sa majú pred nanesením krému umyť mydlom na citlivú pokožku. Po použití krému Rozex môžu pacienti používať kozmetiku, ktorá nespôsobuje tvorbu komedónov alebo nemá adstringentný účinok.

Priemerná dĺžka liečby sa u jednotlivých pacientov líši. Zvyčajne sú to 3 až 4 mesiace. Odporúčaná dĺžka liečby sa nemá presiahnuť. Ak sa však preukáže jasný prínos pokračovania v liečbe, predpisujúci lekár môže na základe závažnosti zdravotného stavu zvážiť pokračovanie v liečbe ďalšie 3 až 4 mesiace. V klinických štúdiách trvala liečba rosacey lokálne podávaným metronidazolom až 2 roky. Ak chýbajú jasné dôkazy o klinickom zlepšení, liečba sa má ukončiť.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Používanie krému Rozex u detí sa neodporúča pre nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Krém Rozex je určený na dermálne použitie. Z tuby sa má na prsty jemne vytlačiť množstvo krému postačujúce na pokrytie postihnutých plôch. Po použití sa má tuba dôkladne uzavrieť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Metronidazol je nitroimidazol a musí sa používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou krvného obrazu v anamnéze alebo v súčasnosti.

Hepatotoxicita u pacientov s Cockaynovým syndrómom:
U pacientov s Cockaynovým syndrómom boli v súvislosti so systémovými liekmi obsahujúcimi metronidazol hlásené prípady závažnej hepatotoxicity/akútneho zlyhania pečene vrátane prípadov so smrteľným následkom, pričom ich nástup po začatí liečby bol veľmi rýchly. Hoci sa po topickom podávaní očakáva nízka systémová expozícia, u pacientov s Cockaynovým syndrómom je pri liečbe Rozexom potrebná opatrnosť.

Má sa zabrániť zbytočnému a dlhodobému používaniu tohto lieku. Dôkazy naznačujú, že metronidazol je u niektorých živočíšnych druhov karcinogénny. V súčasnosti neexistuje dôkaz o karcinogénnom účinku u ľudí (pozri časť 5.3).

Má sa zabrániť kontaktu lieku s očami alebo sliznicami.

Pacient má byť poučený o tom, že ak sa vyskytne akékoľvek podráždenie, má znížiť frekvenciu používania lieku alebo ho dočasne prestať používať a v prípade potreby vyhľadať lekársku pomoc.

Počas liečby metronidazolom sa treba vyhnúť expozícii UV žiareniu (slnenie, solárium, UV lampa). V dôsledku expozície slnečnému žiareniu sa metronidazol transformuje na neaktívne metabolity, preto signifikantne klesá jeho účinnosť. V klinických štúdiách neboli hlásené fototoxické vedľajšie účinky vo vzťahu k metronidazolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol. Môžu vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).

Tento liek obsahuje 22 mg benzylalkoholu (E 1519) v každom grame krému. Môže spôsobiť alergické reakcie a mierne miestne podráždenie.

Tento liek obsahuje aj polysorbát 60, ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s liekmi so systémovým účinkom sú nepravdepodobné, pretože absorpcia metronidazolu po nanesení krému Rozex na kožu je nízka.

Treba však poznamenať, že u malého počtu pacientov, ktorí súbežne užívali metronidazol s alkoholom, sa zaznamenali reakcie podobné disulfiramu.

Pri perorálne podávanom metronidazole sa zaznamenalo, že zosilňuje účinok warfarínu a iných antikoagulancií kumarínového typu, čo má za následok predĺženie protrombínového času. Účinok lokálne používaného metronidazolu na protrombínový čas nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s používaním krému Rozex u gravidných žien. V prípade perorálneho podávania metronidazol prechádza placentárnou bariérou a rýchlo preniká do cirkulácie plodu. Ani u potkanov a ani u myší nebola po perorálnom podaní metronidazolu pozorovaná fetotoxicita. Keďže však reprodukčné štúdie u zvierat nie sú vždy prediktívne pre ľudí a pretože sa preukázalo, že u niektorých hlodavcov je perorálne podávaný metronidazol karcinogénny, tento liek sa má používať v gravidite len v prípade, ak je to zjavne nevyhnutné.

Dojčenie

Po perorálnom podávaní sa metronidazol vylučuje do materského mlieka v koncentráciách podobných tým, ktoré boli stanovené v plazme. Napriek tomu, že sú po nanesení krému Rozex na kožu hladiny v krvi signifikantne nižšie ako tie, ktoré sa dosahujú po perorálnom podaní metronidazolu, má sa u dojčiacich matiek rozhodnúť o tom, či prerušiť dojčenie alebo prestať používať liek, pričom sa má do úvahy vziať nevyhnutnosť lieku pre matku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického profilu a klinickej skúsenosti, vedenie vozidla alebo obsluha strojov by nemali byť ovplyvnené.

4.8 Nežiaduce účinky

Boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky a v rámci každej triedy orgánových systémov sú zoradené podľa frekvencie použitím nasledujúcej konvencie:
veľmi časté (≥ 1/10),
časté (≥ 1/100 až < 1/10),
menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100),
zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000),
veľmi zriedkavé (< 1/10 000),
neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy nervového systému

Menej časté: hypestézia, parestézia, dysgeúzia (kovová chuť).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: nauzea.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: suchá pokožka, erytém, svrbenie, kožný diskomfort (pálenie, bolesť, pichanie), podráždenie kože, zhoršenie rosacey.

Neznáme: kontaktná dermatitída, olupovanie kože, opuch tváre.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú údaje o predávkovaní u ľudí. Štúdie akútnej toxicity po perorálnom podaní s použitím vyšších dávok lokálne používaného metronidazolu 0,75 % m/m vo forme gélu nepreukázali u potkanov žiadne akútne toxické účinky pri dávkach do 5 g konečného lieku na kilogram telesnej hmotnosti. Táto dávka zodpovedá 12 tubám s obsahom 30 g gélu/krému Rozex alebo 7 tubám s obsahom 50 g dermálnej emulzie Rozex pre dospelého človeka s hmotnosťou 72 kg a 2 tubám gélu/krému a viac ako 1 tube dermálnej emulzie pre dieťa s hmotnosťou 12 kg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká a chemoterapeutiká na lokálne použitie, iné chemoterapeutiká na lokálne použitie, ATC kód: D06BX01.

Metronidazol má antibakteriálnu a antiprotozoárnu účinnosť proti širokému spektru patogénnych mikroorganizmov. Jeho mechanizmus účinku u rosacey nie je známy, ale farmakologické údaje naznačujú, že ide o antibakteriálny a protizápalový účinok.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po topickej aplikácii 1 gramu krému Rozex na tvár 12 zdravých dobrovoľníkov sa zaznamenala priemerná maximálna sérová koncentrácia metronidazolu 32,9 ng/ml (rozpätie: 14,8 – 54,4 ng/ml). To je menej ako 0,5 % priemernej maximálnej sérovej hladiny metronidazolu u rovnakých subjektov, ktorým sa podalo 250 mg metronidazolu vo forme tabliet *per os* (priemerná C_{max} = 7 248 ng/ml, rozpätie 4 270 – 13 970 ng/ ml). T_{lag} a T_{max} metronidazolu po topickom podaní krému boli signifikantne predĺžené ($p < 0,05$) v porovnaní s perorálnym podaním. Pri porovnaní perorálnych tabliet a krému je v prípade krému T_{max} o 7,0 hodín neskorší (95 % IS: 2,7 − 11,3 h).

C_{max} hydroxymetabolitu (2-hydroxymetylmetronidazol) je po perorálnej dávke 250 mg v rozmedzí 626 − 1 788 ng/ml a pík dosahuje medzi 4 až 12 hodinami. Po nasledujúcej topickej aplikácii krému Rozex boli sérové koncentrácie hydroxymetabolitu na väčšine časových bodov pod hranicou stanoviteľnosti pri použitej metóde stanovenia (< 9,6 ng/ml). Po topickom podaní krému je C_{max} hydroxymetabolitu v rozpätí od hodnoty nižšej než je stanoviteľná hranica až po hodnotu 17,6 ng/ml.

Miera expozície (plocha pod krivkou AUC) po jednorazovom topickom podaní 1 gramu metronidazolu je 1,2 % AUC (priemer = 912,7 ng/h/ml), čo zodpovedá jednorazovej perorálnej dávke 250 mg metronidazolu (približne 67 207 ng/h/ml).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Po 24 hodinovej kožnej aplikácii krému Rozex na abradovanú a neabradovanú kožu králika pod okluziou nebola zjavná žiadna iritácia kože.

Metronidazol vykazuje mutagénnu aktivitu pri niektorých bakteriálnych pokusoch *in vitro*. Navyše, po intraperitoneálnej injekcii myšiam sa v závislosti od dávky zvyšuje frekvencia mikronukleov. U pacientov s Crohnovou chorobou liečených metronidazolom v dávke od 200

do 1 200 mg/deň od 1 do 24 mesiacov sa pozorovalo zvýšenie frekvencie chromozómových aberácií. Hoci prevažujú výsledky štúdií dokladujúce mutagénny potenciál metronidazolu, v normálnych aeróbnych podmienkach v dobre okysličených bunkách k mutáciám nedochádza.

Karcinogénny účinok metronidazolu po perorálnom podaní sa hodnotil u potkanov, myší a škrečkov. Tieto štúdie dokazujú, že metronidazol po perorálnom podaní zvyšuje výskyt nádorov pľúc u myší a ostatných druhov laboratórnych zvierat vrátane nádorov pečene u potkanov. Naopak, dve štúdie karcinogénneho účinku uskutočnené počas celého života škrečkov zaznamenali negatívne výsledky Ďalšia štúdia následne ukázala signifikantné rozšírenie nádorov kože indukovaných UV žiarením u bezsrstých myší liečených metronidazolom podávaným intraperitoneálne (15 µg/g telesnej hmotnosti a deň počas 28 dní).

Význam týchto výsledkov pre kožnú liečbu rosacey metronidazolom nie je jasný a počas niekoľkých desaťročí systémového používania nebol doteraz publikovaný dôkaz karcinogénneho potenciálu metronidazolu u ľudí. Hoci význam pre človeka nie je jasný, pacientov je potrebné upozorniť na to, aby sa počas liečby dermálnou emulziou s obsahom metronidazolu vyhýbali expozícii liečených miest nadmernému slnečnému žiareniu alebo umelým zdrojom UV žiarenia ako sú soláriá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol (E 1519)
izopropylpalmitát
glycerol
nekryštalizujúci sorbitol 70 %
emulgujúci vosk (obsahuje cetylalkohol, stearylalkohol a polysorbát 60)
kyselina mliečna a/alebo hydroxid sodný
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 ºC. Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba s vnútornou ochrannou epoxyfenolovou vrstvou, PP uzáver so závitom.

Obsah balenia: 30 g.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Galderma International
Tour Europlaza, 20 avenue André Prothin, La Défense 4
92927 La Défense Cedex, Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0033/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. apríla 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. decembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026