

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ROSICED® 7,5 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält:
 Metronidazol (0,75 % m/m) 7,5 mg
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Propylenglycol 200 mg
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme
 Cremefarbene bis weiße Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

ROSICED® 7,5 mg/g Creme wird angewendet bei Erwachsenen zur topischen Behandlung von entzündlichen papulösen Pusteln in Zusammenhang mit Rosacea.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDosierung

Die Creme wird zweimal täglich, morgens und abends, als dünner Film auf die betroffene Gesichtshaut aufgetragen und sanft eingerieben, üblicherweise über einen Zeitraum von 3 bis 4 Monaten. Wenn notwendig, kann die Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien wurde die topische Metronidazol-Therapie bei Rosacea bis zu 2 Jahre lang fortgesetzt. Tritt keine klinische Verbesserung ein, sollte die Behandlung beendet werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss die Dosierung nicht angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROSICED® 7,5 mg/g Creme bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen, weshalb ROSICED® 7,5 mg/g Creme nicht bei Kindern angewendet werden sollte.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.
 Vor Anwendung der Creme sollten die zu behandelnden Flächen gereinigt werden. Nach Anwendung der Creme können die Patienten nicht-komedogene und nicht-adstringierende Kosmetika verwenden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel, die wie ROSICED® 7,5 mg/g Creme Metronidazol oder andere 5-Nitroimidazole enthalten. Einzige Ausnahmen sind Fälle von lebensbedrohlichen Infektionen und Unwirksamkeit anderer Arzneimittel.
- Während des ersten Schwangerschaftsdrittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenkontakt oder Kontakt mit den Schleimhäuten ist zu vermeiden. Falls es zum Kontakt kommt, sollte die Creme sorgfältig mit Wasser ausgewaschen werden.

Im Falle einer Reizung wird dem Patienten empfohlen, die Anwendung von ROSICED® 7,5 mg/g Creme zu reduzieren oder die Anwendung vorübergehend zu unterbrechen und, falls nötig, ärztlichen Rat einzuholen.

UV-Strahlung (Sonnenbaden, Solarium, Höhensonne) sollte während der Therapie mit ROSICED® 7,5 mg/g Creme vermieden werden.

Metronidazol wandelt sich durch UV-Exposition in einen inaktiven Metaboliten um, daher nimmt seine Wirksamkeit deutlich ab. In klinischen Studien wurden in Bezug auf Metronidazol keine phototoxischen Nebenwirkungen berichtet.

Metronidazol ist ein Nitroimidazol. Daher sollte ROSICED® 7,5 mg/g Creme bei Patienten mit Anzeichen oder mit einer Vorgeschichte von Blutdyskrasie mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Dyshämatopoese oder bei schweren Leberschäden oder bei Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems ist vor der Behandlung mit ROSICED® 7,5 mg/g Creme eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich. Eine unnötige oder langfristige Anwendung dieses Arzneimittels sollte vermieden werden.

Es liegen Hinweise vor, die auf ein kanzerogenes Potential von Metronidazol bei bestimmten Tierarten hindeuten. Derzeit liegen keine Hinweise vor, die auf ein kanzerogenes Potential beim Menschen hindeuten (siehe Abschnitt 5.3).

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von ROSICED® 7,5 mg/g Creme liegen für die Anwendung bei Kindern keine ausreichenden klinischen Daten vor. ROSICED® 7,5 mg/g Creme sollte deshalb nicht bei Kindern angewendet werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

ROSICED® 7,5 mg/g Creme enthält 400 mg Propylenglycol pro 2 g Creme (Tagesdosis), welches Hautreizungen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der geringen Resorption von Metronidazol nach der Anwendung von ROSICED® 7,5 mg/g Creme auf der Haut, ist eine Wechselwirkung mit systemisch verabreichten Arzneimitteln unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

Dennoch ist zu erwähnen, dass über Disulfiram-ähnliche Reaktionen bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die gleichzeitig Metronidazol und Alkohol zu sich nahmen, berichtet wurden.

Bei oraler Gabe von Metronidazol wurde über eine Wirkungsverstärkung von Warfarin und anderen Cumarin-verwandten Anti-

koagulantien berichtet, was zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit führt. Die Wirkung von topisch angewendetem Metronidazol auf die Prothrombinzeit ist unbekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Metronidazol während der Schwangerschaft ist nicht ausreichend nachgewiesen worden.

Es gibt widersprüchliche Berichte insbesondere in Bezug auf eine Anwendung im frühen Stadium der Schwangerschaft. Einige Studien gaben Hinweise auf eine erhöhte Missbildungsrate. Das Risiko von möglichen Folgekrankheiten, einschließlich karzinogenem Risiko, ist noch nicht abgeklärt.

Bei uneingeschränkter Anwendung von Nitroimidazolen durch die Mutter wird der Fötus und /oder das Neugeborene einem karzinogenen oder genotoxischen Risiko ausgesetzt. Bis jetzt liegen keine Beweise für eine Schädigung des Embryos oder des Fötus vor. In tierexperimentellen Studien zeigte Metronidazol keine teratogenen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

ROSICED® 7,5 mg/g Creme ist während des ersten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Während des zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittels sollte ROSICED® 7,5 mg/g Creme nur angewendet werden, wenn sich andere Behandlungen als nicht wirksam erwiesen haben.

Stillzeit

Metronidazol geht in die Muttermilch über. Nach oraler Anwendung von Metronidazol können bis zu 100 % des Plasma-Wertes erreicht werden. Nach topischer Anwendung von ROSICED® 7,5 mg/g Creme sind die Plasma-Werte niedriger als nach oraler Anwendung von Metronidazol. Dennoch sollte während der Stillzeit entweder das Stillen unterbrochen oder die Behandlung mit ROSICED® 7,5 mg/g Creme abgebrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

ROSICED® 7,5 mg/g Creme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des pharmakodynamischen Profils und klinischer Erfahrung sollte die Fähigkeit, ein Auto zu steuern oder Maschinen zu bedienen, nicht beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Über die folgenden spontanen Nebenwirkungen wurde berichtet, wobei diese innerhalb jeder Systemorganklasse entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet werden. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10).

Häufig (≥ 1/100 < 1/10).

Gelegentlich (≥ 1/1.000 < 1/100).

Selten (≥ 1/10.000 < 1/1.000).

Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelfallberichte.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung ist äußerst unwahrscheinlich. Das Arzneimittel sollte durch Waschen mit warmem Wasser entfernt werden.

Es liegen keine Daten hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen vor. Akute Studien zur oralen Toxizität von topisch anzuwendenden Gel-Formulierungen, die 0,75 % Gew./Gew. Metronidazol enthielten, zeigten bei Ratten, denen Dosen von bis zu 5 g des fertigen Produktes pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht wurden, auch bei der höchsten verabreichten Dosis keine toxische Aktivität. Diese Dosis entspricht der oralen Einnahme von 12 Tuben mit jeweils 30 g 0,75 % Metronidazol-Creme durch einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 72 kg sowie 2 Tuben der Creme durch ein Kind mit einem Körpergewicht von 12 kg.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: D06BX01

Pharmakotherapeutische Gruppe: ANTI-BIOTIKA UND CHEMOTHERAPEUTIKA ZUR DERMATOLOGISCHEN ANWENDUNG, CHEMOTHERAPEUTIKA ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG

Wirkmechanismus

Metronidazol wirkt gegen anaerobe Bakterien und Protozoen. Der Wirkmechanismus von Metronidazol bei Rosacea ist nicht bekannt, aber basierend auf den verfügbaren pharmakologischen Daten scheint die Wirkung auf einer antibakteriellen und/oder entzündungshemmenden Wirkung zu beruhen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach topischer Anwendung von ROSICED® 7,5 mg/g Creme an 18 gesunden Freiwilligen betrug die systemische Konzentration zwischen 19 ng/ml und 107 ng/ml mit einer mittleren C_{max} von 49 ng/ml, d. h. 600-mal geringer als nach 2 g oraler Gabe.

Die t_{max} betrug für die topische Formulierung 8,9 Stunden. Die durch die Absorptionsrate begrenzte Halbwertszeit für Metronidazol ist 33 Stunden. Die orale Halbwertszeit von Metronidazol beträgt ungefähr 8 Stunden.

Verteilung

Metronidazol wird nach oraler Anwendung schnell und fast vollständig absorbiert mit einem maximalen Serumspiegel nach 1–2 Stunden. Bei rektaler Anwendung sind ca. 80 % der Substanz systemisch verfügbar und der maximale Serumwert wird nach 4 Stunden erreicht. Nach vaginaler Anwendung werden nur 20 % im Serum gefunden; in diesem Fall wird das Maximum später erreicht, nach 8–24 Stunden. Die Serum-Halbwertszeit beträgt ca. 8 Stunden (6 bis 10 Stunden).

Biotransformation

Im menschlichen Organismus werden verschiedene Metabolite gebildet; die Hauptmetabolite sind der Hydroxymetabolit (1-(2-Hydroxyethyl)-2-Hydroxymethyl-5-Nitroimidazol) und der „Säure“-Metabolit (2-Methyl-5-Nitroimidazol-1-yl-Essigsäure).

Elimination

Ungefähr 80 % der Substanz werden renal ausgeschieden, weniger als 10 % werden nicht metabolisiert. Geringe Mengen (ca. 6 %) werden auch über die Leber ausgeschieden. Bei einer Niereninsuffizienz wird die Exkretion nur geringfügig verlängert. Im

Fall von schwerer Leberinsuffizienz muss mit einer verzögerten Eliminierung gerechnet werden. Bei Patienten mit starken Einschränkungen der Leberfunktion kann die Halbwertszeit bis zu 30 Stunden verlängert sein. Die Proteinbindung beträgt weniger als 20 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 36 l.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität wurde bei Mäusen mit zwei verschiedenen Anwendungsarten getestet. Bei oraler Anwendung betrugen die LD_{50} -Werte 3.800 mg/kg Körpergewicht und bei intraperitonealer Anwendung 3.950 mg/kg Körpergewicht. Demnach ist die akute Toxizität sehr gering.

Beim Menschen sind keine Fälle akuter Toxizität bekannt. Als toxischer Blutspiegel werden 200 µg/ml angegeben. Dieser Wert ist 10-mal höher als bei der vorgesehenen oralen Anwendung.

b) Subakute Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität konnten nach Anwendung von Metronidazol über 26 bis 80 Wochen an Ratten keine Nebenwirkungen beobachtet werden. Erst bei Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpergewicht/Tag traten Testisdystrophie und Prostataatrophie auf. Bei Hunden, die 75 mg/kg Körpergewicht/Tag erhielten, traten toxische Effekte in Form von Ataxie und Tremor auf. Untersuchungen an Affen zeigten nach einjähriger Anwendung von 45, 100 und/oder 225 mg/kg Körpergewicht/Tag eine dosisabhängig vermehrte Leberzellengeneration.

Beim Menschen wurden als niedrigste toxische Dosis bei durchgängiger oraler Anwendung über 8 Wochen 18 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben, dabei sind cholestatische Hepatosen und periphere Neuropathien im Allgemeinen selten auftretende Nebenwirkungen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagenität

Aufgrund von Nitroreduktion wirkt Metronidazol in Bakterien mutagen. Mit anerkannten

Systemorganklassen	Bevorzugte MedDRA-Terminologie Häufigkeiten			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Unbekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie	
Erkrankungen des Nervensystems		Hypästhesie, Parästhesie, Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit		
Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes	Trockene Haut, Erythem, Pruritus, Ausschlag, Hautbeschwerden (Brennen, Schmerzen der Haut / Stechen), Hautreizung, Verschlechterung der Rosacea		Angioödem	Kontaktdermatitis, Hautabschuppung, Gesichtsschwellung,
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen			

Untersuchungsmethoden wurde *in vitro* und *in vivo* kein Hinweis auf einen mutagenen Effekt auf Säugetierzellen gefunden. Untersuchungen der Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, ergaben keine relevanten Hinweise auf DNS-schädigende Effekte.

Kanzerogenität

Es gibt Hinweise, dass Metronidazol bei Ratten und Mäusen tumorerzeugend wirkt. Es wird insbesondere auf die erhöhte Lungentumorrate bei Mäusen nach oraler Anwendung hingewiesen. Da nach hochdosierter Gabe von Metronidazol keine erhöhte Mutationsrate in verschiedenen Organen, einschließlich in Lungen transgener Mäuse beobachtet wurde, scheint es keine Verbindung zu einem genotoxischen Wirkmechanismus zu geben.

Bei haarlosen Mäusen wurden nach 4-wöchiger intraperitonealer Anwendung von Metronidazol (15 µg/g Körpergewicht) vermehrt UV-induzierte Hauttumore beobachtet.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse zur Kanzerogenität ist für die kutane Behandlung von Rosacea mit ROSICED® 7,5 mg/g Creme beim Menschen noch nicht geklärt, zumal die jahrzehntelange systemische Anwendung von Metronidazol am Menschen keine Hinweise auf ein erhöhtes Krebsrisiko ergab. Dennoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, die behandelten Hautareale, wenn möglich, nicht dem direkten Sonnenlicht auszusetzen.

d) Reproduktionstoxizität

In Tierexperimenten zeigten sich bei Ratten mit Dosen bis zu 200 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen mit Dosen bis zu 150 mg/kg Körpergewicht keine teratogenen oder embryotoxischen Effekte.

e) Lokale Verträglichkeit

Als Ergebnis einer Studie zur lokalen Verträglichkeit wird ROSICED® 7,5 mg/g Creme als schwach hautreizend ohne jegliche systemische Toxizität eingestuft. Das hautallergene Potential von ROSICED® 7,5 mg/g Creme wird als sehr gering eingestuft und es wurde keine Phototoxizität oder Photosensibilisierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Glycerolmonododecanoat
Glycerolmonotetradecanoat
Propylenglycol
Citronensäure (pH-Puffer)
Natriumhydroxid (pH-Puffer)
Carbomer (981)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate
Nach Anbruch des Behältnisses: 8 Wochen

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MDPE-Tuben mit Polypropylen-Deckeln zu 25 g, 30 g, 40 g, 50 g und 2 x 30 g Creme.

Nicht alle Packungsgrößen sind erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH
Neuer Messplatz 5
79108 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

58824.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.05.2004/16.06.2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt