

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ROSICED 7,5 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 7,5 mg Metronidazol (0,75 % m/m).

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Cremefarbene bis weiße Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur topischen Behandlung von entzündlichen papulösen Pusteln in Zusammenhang mit Rosacea.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Zur Anwendung auf der Haut

Erwachsene und ältere Patienten

Die Creme wird zweimal täglich als dünner Film auf die betroffene Gesichtshaut aufgetragen und sanft eingerieben, üblicherweise über einen Zeitraum von 6 – 12 Wochen. Wenn notwendig, kann die Behandlung fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Tritt keine klinische Verbesserung ein, sollte die Behandlung beendet werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rosiced® Creme liegen für die Anwendung bei Kindern keine ausreichenden klinischen Daten vor, weshalb Rosiced® Creme nicht bei Kindern angewendet werden sollte.

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

ROSICED 7,5 mg/g Creme ist während des ersten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert.

ROSICED 7,5 mg/g Creme ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel, die Metronidazol oder andere 5-Nitromidazole enthalten, wie ROSICED 7,5 mg/g Creme. Einzige Ausnahmen sind Fälle von lebensbedrohlichen Infektionen und bei Unwirksamkeit anderer Arzneimittel.

ROSICED 7,5 mg/g Creme ist kontraindiziert bei Patienten, die überempfindlich gegen einen der sonstigen Bestandteile sind.

Bei Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen, Dyshämatopoese und Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems muss vor einer Behandlung mit ROSICED 7,5 mg/g Creme eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Bewertung erfolgen.

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® 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® Creme vermieden werden.

Die empfohlene Therapiedauer sollte nicht überschritten werden. Wenn erforderlich, kann die Therapie wiederholt werden, allerdings sollte eine Unterbrechung von 6 Wochen berücksichtigt werden.

Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Rosiced® Creme liegen für die Anwendung bei Kindern keine ausreichenden klinischen Daten vor. Rosiced® Creme sollte deshalb nicht bei Kindern angewendet werden. ROSICED 7,5 mg/g Creme sollte bei Patienten mit Anzeichen einer Blutdyskrasie oder einer Blutdyskrasie in der Vergangenheit mit Vorsicht angewendet werden.

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.

Das in ROSICED 7,5 mg/g Creme enthaltene Propylenglycol kann Hautreizungen verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen topisch angewandten Arzneimitteln bekannt.

Aufgrund der geringen Resorption von Metronidazol nach der Anwendung von Rosiced® Creme auf der Haut, ist eine Wechselwirkung mit systemisch verabreichten Arzneimitteln unwahrscheinlich.

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

Bei oraler Gabe von Metronidazol wurde über eine Wirkungsverstärkung von Warfarin und anderen Coumarin-verwandten Antikoagulantien berichtet, was zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit führt. Die Wirkung von topisch angewendetem Metronidazol auf die Prothrombinzeit ist unbekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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 Folgeerkrankungen, 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 5.3).

ROSICED 7,5 mg/g Creme ist während des ersten Schwangerschaftsdrittels kontraindiziert. 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.

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

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils und klinischer Erfahrung sollte die Fähigkeit, ein Auto zu steuern oder Maschinen zu bedienen, nicht beeinträchtigt werden.

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 ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich einzelner Ereignisse

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Anaphylaxie

Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Kontaktdermatitis, trockene Haut, Erythem, Pruritus, Ausschlag, Hautbeschwerden (Brennen und Stechen), Hautreizung, Verschlechterung der Rosacea
Selten: Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Hypästhesie, Parästhesie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Schmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: metallischer Geschmack, Übelkeit

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chemotherapeutika für die topische Anwendung
ATC-Code: D06BX01

Topisch angewendetes Metronidazol ist gegen die durch Rosacea ausgelösten Entzündungen wirksam. Metronidazol gehört zur Gruppe der Nitroimidazole. Es wird in sensitiven Protozoen und strikt anaeroben Bakterien unter Bildung von Acetamid und N-(2-Hydroxyethyl)-oxamidsäure reduziert. Die Wechselwirkung mit der DNS führt zur Hemmung der Nucleinsäure-Synthese der betroffenen Mikroorganismen, die dadurch absterben.

Es gibt keine Parallelresistenzen gegenüber anderen antibakteriellen Substanzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

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 vaginalen 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). 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).

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 tumor erzeugendes Potential

Mutagenität

Aufgrund von Nitroreduktion wirkt Metronidazol in Bakterien mutagen. Mit anerkannten 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 wur-

den, 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 × 30 g Creme.

Nicht alle Packungsgrößen sind erhältlich.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Handhabung**

Keine speziellen Hinweise

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTER-
NEHMER**

Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH
Jechtinger Straße 13
79111 Freiburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

58824.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

19.05.2004/16.06.2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt