

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g κρέμας περιέχει 7,5 mg μετρονιδαζόλης (0,75% β/β)

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

#### **Κρέμα**

Ομοιόμορφη λευκή έως υπόλευκη κρέμα

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Για την τοπική θεραπεία των φλεγμονωδών βλατίδων-φλυκταινών που σχετίζονται με τη ροδόχρου ακμή.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δερματική χρήση

#### **Ενήλικες και Ηλικιωμένοι**

Εφαρμόστε μια λεπτή στοιβάδα κρέμας και τρίψτε την απαλά στην πάσχουσα περιοχή του προσώπου 2 φορές ημερησίως για το συνηθισμένο χρονικό διάστημα της θεραπείας διάρκειας 6 εβδομάδων. Εάν κριθεί απαραίτητο, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί. Σε απουσία οποιασδήποτε κλινικής βελτίωσης η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

#### **Παιδιά και Έφηβοι**

Η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα δε συνιστάται σε παιδιά δεδομένου ότι δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές.

Οι περιοχές υπό θεραπεία πρέπει να καθαρίζονται πριν την εφαρμογή της κρέμας. Οι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν μη-φαγεσωρογόνα και μη-στυπτικά καλλυντικά μετά την εφαρμογή της κρέμας.

#### 4.3. Αντενδείξεις

**Η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα αντενδείκνυται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.**

Η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα δεν πρέπει να λαμβάνεται από ασθενείς με υπερευαισθησία σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετρονιδαζόλη ή άλλες 5-νιτροϊμιδαζόλες, όπως περιέχει η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα. Μοναδική εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων και αναποτελεσματικότητας των άλλων φαρμάκων.

Η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα.

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη, αιμοποιητικές διαταραχές και παθήσεις του κεντρικού ή του περιφερικού νευρικού συστήματος είναι απαραίτητο να γίνεται προσεκτική εκτίμηση οφέλους - κινδύνου πριν τη θεραπεία με ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα.

#### **4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια ή η βλεννογονοδερματική εφαρμογή. Αν συμβεί επαφή, η κρέμα πρέπει να εκπλένεται προσεκτικά με νερό. Το ισχυρό ηλιακό και υπεριώδες (UV) φως πρέπει να αποφεύγονται, καθώς η μετρονιδαζόλη είναι ασταθής σε υπεριώδες (UV) φως.

Η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που παρουσιάζουν ή έχουν ιστορικό αιματολογικών δυσκρασιών.

Η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα περιέχει προπυλενογλυκόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό του δέρματος.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Αλληλεπιδράσεις με άλλα τοπικώς εφαρμοζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα δεν είναι γνωστές.

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

Η ασφάλεια της χρήσης της μετρονιδαζόλης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές που σχετίζονται ιδιαίτερα με τα πρώιμα στάδια της κύησης. Κάποιες μελέτες έχουν παράσχει ενδείξεις για αυξημένη συχνότητα δυσπλασιών. Ο κίνδυνος των πιθανών επιπτώσεων, συμπεριλαμβανομένου και του κινδύνου καρκινογένεσης, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Στην περίπτωση μη ελεγχόμενης χρήσης νιτροϊμιδαζολών από τη μητέρα, το έμβρυο και/ή το νεογνό εκτίθενται σε κίνδυνο καρκινογένεσης ή γονοτοξικότητας. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει σαφής απόδειξη για βλάβη στο έμβρυο ή στο κύημα. Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα, η μετρονιδαζόλη δεν επέδειξε οποιεσδήποτε τερατογόνες ιδιότητες (βλέπε 5.3).

Η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα αντενδείκνυται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τελευταίου τριμήνου της κύησης η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν οι άλλες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.

Η μετρονιδαζόλη περνά στο μητρικό γάλα. Μετά από του στόματος χορήγηση, μπορεί να επιτευχθούν συγκεντρώσεις έως και 100% αυτών στο πλάσμα. Μετά από τοπική εφαρμογή ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα τα επίπεδα στο πλάσμα είναι χαμηλότερα από αυτά μετά από του στόματος χορήγησης μετρονιδαζόλης. Παρόλα αυτά κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, θα πρέπει ή να διακόπτεται ο θηλασμός ή να διακόπτεται η θεραπεία με ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα.

#### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχει συσχετισμός.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που έχουν αναφερθεί είναι ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

---

**Συχνές (>1/100)**

**Δέρμα: Ξηροδερμία, ερεθισμός και αίσθημα καύσου**

**Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)**

**Σώμα ως σύνολο: Αγγειοίδημα, αναφυλαξία**

---

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Υπερδοσολογία είναι εξαιρετικά απίθανο να συμβεί. Η κρέμα πρέπει να απομακρύνεται με έκπλυση με ζεστό νερό.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Χημειοθεραπευτικά για τοπική χρήση

Κωδικός ATC: D06BX01

Όταν η μετρονιδαζόλη εφαρμόζεται τοπικά είναι δραστική στη φλεγμονώδη μορφή της ροδόχρου ακμής.

Η μετρονιδαζόλη ανήκει στην ομάδα των νιτροϊμιδαζολών. Αποικοδομείται στα ευαίσθητα πρωτόζωα και στα αυστηρώς αναερόβια βακτήρια με τον σχηματισμό ακεταμιδίου και N-(2-hydroxyethyl)-oxamid acid. Η αλληλεπίδραση με το DNA οδηγεί σε αναστολή της σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων των εν λόγω μικροοργανισμών, οδηγώντας στον θάνατο αυτών.

Δεν εμφανίζεται παράλληλη αντοχή με άλλες αντιβακτηριδιακές ουσίες.

#### **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η συγκέντρωση της μετρονιδαζόλης στη συστηματική κυκλοφορία μετά από τοπική εφαρμογή ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα σε 18 υγιείς εθελοντές κυμάνθηκε από 19 ng/ml έως 107 ng/ml με μια μέση μέγιστη συγκέντρωση  $C_{max}$  49 ng/ml, δηλαδή 600 φορές χαμηλότερη μετά την από του στόματος χορήγηση 2 gr.

Ο μέγιστος χρόνος ( $t_{max}$ ) του σκευάσματος για τοπική χρήση ήταν 8,9 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μετρονιδαζόλης με ελεγχόμενο ρυθμό απορρόφησης είναι 33 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της από του στόματος χορηγούμενης μετρονιδαζόλης είναι περίπου 8 ώρες.

Μετά την από στόματος χορήγηση, η μετρονιδαζόλη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως, επιτυγχάνοντας μέγιστα επίπεδα στον ορό μετά από 1-2 ώρες. Σε ορθική χορήγηση, περίπου 80% της ουσίας είναι διαθέσιμο στη συστηματική κυκλοφορία και τα μέγιστα επίπεδα στον ορό επιτυγχάνονται μετά από περίπου 4 ώρες. Μετά από κοιλιακή χορήγηση μόνο το 20% περίπου βρέθηκε στον ορό. Σε αυτή την περίπτωση η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται αργότερα, μετά από 8 - 24 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό είναι περίπου 8 (6 έως 10) ώρες. Αρκετοί μεταβολίτες σχηματίζονται στον ανθρώπινο οργανισμό, ο υδροξυ-μεταβολίτης (1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole) και ο «όξινος» μεταβολίτης (2-methyl-5-nitroimidazole-1-yl-acetic acid) είναι οι κύριοι μεταβολίτες.

Περίπου 80% της ουσίας απεκκρίνεται από τους νεφρούς, με το αμεταβόλιστο κλάσμα να αποτελεί λιγότερο από 10%. Μικρές ποσότητες (περίπου 6%) απεκκρίνονται επίσης μέσω του ήπατος. Η νεφρική ανεπάρκεια δεν παρατείνει

σημαντικά την απέκκριση. Σε περίπτωση σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας πρέπει να αναμένεται μια καθυστέρηση στην απομάκρυνση. Σε ασθενείς με μεγάλη μείωση στην ηπατική τους λειτουργία ο χρόνος ημίσειας ζωής μπορεί να παραταθεί σε 30 ώρες. Η πρωτεϊνική σύνδεση είναι μικρότερη από 20%. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 36 l.

### 5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### α) Οξεία τοξικότητα

Η οξεία τοξικότητα ελέγχθηκε σε ποντίκια με χορήγηση από δύο διαφορετικές οδούς. Οι τιμές της LD<sub>50</sub> ήταν 3.800 mg/kg σωματικού βάρους μετά από χορήγηση από του στόματος και 3.950 mg/kg σωματικού βάρους σε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση. Συνεπώς, η οξεία τοξικότητα είναι πολύ χαμηλή.

Δεν είναι γνωστές περιπτώσεις οξείας τοξικότητας σε ανθρώπους. Ως τοξικά επίπεδα στο πλάσμα ορίζονται τα 200 μg/ml, που είναι 10 φορές υψηλότερα από την ποσότητα που λαμβάνεται μετά από την προοριζόμενη για από του στόματος χρήση.

#### β) Υποξεία τοξικότητα

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, δεν ήταν δυνατό να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρουραίους μετά από χορήγηση μετρονιδαζόλης για χρονικό διάστημα 26 έως 80 εβδομάδες. Μόνο με δόσεις από 300 έως 600 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενες ημερησίως, παρουσιάστηκαν δυστροφία των όρχεων και ατροφία προστάτη. Τοξικές επιδράσεις σε σκυλιά που ελάμβαναν 75 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως εκδηλώθηκαν ως αταξία και τρόμος. Έρευνες σε πιθήκους έδειξαν δοσοεξαρτώμενη αύξηση της εκφύλισης των ηπατικών κυττάρων μετά από χορήγηση 45, 100 και/ή 225 mg/kg σωματικού βάρους, ημερησίως για ένα χρόνο.

Ως χαμηλότερη τοξική δόση μετά από συνεχή από του στόματος χορήγηση διάρκειας 8 εβδομάδων σε ανθρώπους ορίστηκαν τα 18 mg/kg/ημέρα. Η χολοστατική ηπάτωση και η περιφερική νευροπάθεια είναι γενικά σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### γ) Δυναμικό μεταλλαξιογόνου και ογκογόνου δράσης

##### Μεταλλαξιογόνος δράση

Μετά την αναγωγή του αζώτου, η μετρονιδαζόλη δρα ως μεταλλαξιογόνος στα βακτήρια. Μεθοδολογικά έγκυρες έρευνες δεν αποκάλυψαν κάποια ένδειξη μεταλλαξιογόνου δράσης στα κύτταρα των θηλαστικών *in vitro* και *in vivo*. Μελέτες σε λεμφοκύτταρα ασθενών υπό θεραπεία με μετρονιδαζόλη δεν αποκάλυψαν σημαντικές ενδείξεις για βλαπτικές επιδράσεις στο DNA.

##### Καρκινογόνος δράση

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μετρονιδαζόλη έχει ογκογόνες δράσεις σε αρουραίους και ποντίκια. Η αυξημένη συχνότητα όγκων του πνεύμονα μετά από του στόματος χορήγηση σε ποντίκια αξίζει ιδιαίτερος να αναφερθεί. Δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με γονιδιοτοξικό μηχανισμό δράσης, αφού δεν εμφανίζεται αύξηση στη συχνότητα των μεταλλάξεων που παρατηρούνται σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του πνεύμονα σε διαγονιδιακά ποντίκια, μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων μετρονιδαζόλης.

Μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση μετρονιδαζόλης (15 μg/g σωματικού βάρους) σε «άτριχα» ποντίκια για 4 εβδομάδες παρουσιάστηκε αύξηση των όγκων του δέρματος που επάγονται από υπεριώδη ακτινοβολία (UV).

Η σημασία αυτών των ευρημάτων καρκινογόνου δράσης όσον αφορά στη δερματική θεραπεία της ροδόχρου ακμής με ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα σε ανθρώπους παραμένει ασαφής, ειδικότερα, αφού μετά από δεκαετίες συστηματικής χρήσης της μετρονιδαζόλης σε ανθρώπους δεν έχουν αποδειχθεί ενδείξεις κάποιας αύξησης του κινδύνου για καρκίνο. Παρόλα αυτά, πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς ώστε να αποφεύγουν την άμεση έκθεση στον ήλιο των υπό θεραπεία περιοχών του δέρματος, εάν αυτό είναι εφικτό.

δ) Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Πειράματα σε ζώα δεν έχουν καταδείξει τερατογόνες ή εμβρυοτοξικές δράσεις σε αρουραίους σε δόσεις έως και 200 mg/kg σωματικού βάρους και σε κουνέλια σε δόσεις έως 150 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα.

ε) Τοπική ανοχή

Σε μια μελέτη τοπικής ανοχής η ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα βρέθηκε να προκαλεί ελαφρύ ερεθισμό, χωρίς οποιαδήποτε συστηματική τοξικότητα. Η ικανότητα ευαισθητοποίησης του δέρματος από τη ROSICED 7,5 mg/g Κρέμα βρέθηκε πολύ χαμηλή και δεν έχουν παρατηρηθεί φωτοτοξικότητα ή φωτοευαισθητοποίηση.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1. Κατάλογος εκδόχων

Γλυκερόλης μονολαουρικός εστέρας  
Γλυκερόλης μονομυριστικός εστέρας  
Προπυλενογλυκόλη  
Κιτρικό οξύ άνυδρο (ρυθμιστής pH)  
Νατρίου υδροξείδιο (ρυθμιστής pH)  
Καρβομερή  
Ύδωρ κεκαθαρισμένο

### 6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

### 6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 28 ημέρες

### 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### 6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάρια MDPE που είναι σφραγισμένα με πώματα πολυπροπυλενίου τα οποία περιέχουν κρέμα σε ποσότητες 25 g, 30 g, 40 g ή 50 g.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PIERRE FABRE HELLAS AE

Λ. Μεσογείων 350

153 41 Αγία Παρασκευή

Τηλ.: 210 77 15 353

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

53976/21-8-2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Πρώτη έγκριση: 20-10-2004

Ανανέωση: 21-8-2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

21-8-2008