

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

ROZAMET  
10 mg/g krema  
*metronidazol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g kreme sadrži 10 mg metronidazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: cetilni i steartilni alkohol (86,5 mg/g), natrijev laurilsulfat (9,6 mg/g), propilenglikol (20 mg/g), metilparahidroksibenzoat (0,7 mg/g), propilparahidroksibenzoat (0,3 mg/g).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.  
Bijela homogena krema.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lokalno liječenje rozacee (upalno papulopustulozna rozacea) i rozaceiformnog steroidnog dermatitisa.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Rozamet kremu treba primijeniti u tankom sloju na zahvaćeno područje kože dva puta dnevno, ujutro i navečer.

Prosječno je vrijeme trajanja liječenja 3-4 mjeseca. Preporučeno trajanje liječenja ne bi se smjelo prekoračiti. Ali, ukoliko se liječenje pokaže učinkovito, može se nastaviti sljedeća 3-4 mjeseca, ako liječnik procijeni da je neophodno s obzirom na stanje bolesnika. U kliničkim studijama, lokalna primjena metronidazola u liječenju rozacee trajala je do dvije godine. U odsutnosti učinkovitog kliničkog odgovora, liječenje treba prekinuti.

##### *Stariji bolesnici*

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati doziranje.

##### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata. Sigurnost i djelotvornost u djece i adolescenata nije ustanovljena.

##### Način primjene

Za primjenu na kožu.

Prije primjene, zahvaćeno područje kože potrebno je oprati mlakom vodom ili blagim sredstvom za čišćenje koje ne nadražuje kožu. Nakon primjene Rozamet kreme bolesnici mogu koristiti ne-adstringentnu kozmetiku protiv akni.

#### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Lijek je namijenjen isključivo za vanjsku primjenu. Kontakt s očima i sluznicama treba izbjegavati. Ako dođe do pojave lokalne kožne iritacije, primjenu metronidazola treba prorijediti ili privremeno prekinuti, te potražiti savjet liječnika ako je potrebno.

Tijekom liječenja metronidazolom potrebno je izbjegavati izlaganje UV-zračenju (sunčanje, solarij, UV-lampe). UV-zračenje može inaktivirati učinak metronidazola. Djelotvornost lijeka može biti smanjena, dok fototoksičnost nije potvrđena u kliničkim studijama.

Metronidazol je derivat nitroimidazola te se zbog toga treba primijeniti s oprezom u bolesnika koji boluju ili su prethodno bolovali od krvne diskrazije.

Potrebno je izbjegavati nepotrebno i produženo liječenje.

Dokazi ukazuju da je metronidazol kancerogen u određenih životinjskih vrsta. Međutim, do danas ne postoje dokazi o kancerogenom učinku u ljudi (vidjeti dio 5.3).

Rozamet 10 mg/g krema sadrži cetilni i steartilni alkohol koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Rozamet krema sadrži natrijev laurilsulfat koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (kao što su osjećaj peckanja ili žarenja) ili pojačati kožne reakcije uzrokovane drugim lijekovima kada se primjenjuju na isto područje.

Debljina kože znatno se mijenja ovisno o dijelu tijela i dobi te može biti važan čimbenik za osjetljivost na natrijev laurilsulfat. Osjetljivost na natrijev laurilsulfat također varira ovisno o vrsti formulacije (i učincima drugih pomoćnih tvari), koncentraciji natrijevog laurilsulfata, trajanju kontakta s kožom i populaciji bolesnika (djeca, razina hidracije, boja kože i bolesti). Populacije bolesnika sa smanjenim funkcijama kožne barijere, kao kod atopijskog dermatitisa, osjetljivije su na nadražujuća svojstva natrijevog laurilsulfata.

Rozamet krema sadrži 20 mg propilenglikola u 1 g kreme.

Rozamet 10 mg/g krema sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat koji mogu uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene reakcije preosjetljivosti).

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sistemska koncentracija metronidazola nakon lokalne primjene vrlo je niska, tako da je mogućnost interakcija svedena na minimum.

Međutim, potrebno je istaknuti da su reakcije disulfiramskog tipa zabilježene kod malog broja bolesnika koji su istovremeno uzimali peroralni oblik metronidazola i alkohol.

Zabilježeno je da oralno primijenjen metronidazol pojačava učinak varfarina i ostalih kumarinskih antikoagulansa, a što rezultira produljenjem protrombinskog vremena. Učinak lokalno primijenjenog metronidazola na protrombinsko vrijeme nije poznat.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Do danas ne postoje iskustva lokalne primjene metronidazola u trudnica. U slučaju peroralne primjene, metronidazol prolazi kroz placentu te brzo ulazi u fetalnu cirkulaciju.

U miševa i štakora nakon peroralne primjene nije bila primijećena fetalna toksičnost. Međutim, pošto reproduktivne studije u životinja ne predviđaju uvijek isti odgovor u čovjeka, te kako je pokazano da je peroralno primijenjen metronidazol u nekih vrsta glodavaca kancerogen, ovaj lijek se može primijeniti u trudnoći jedino ukoliko liječnik procijeni da korist primjene nadmašuje rizik.

### Dojenje

Nakon peroralne primjene metronidazol se izlučuje u majčino mlijeko u koncentracijama koje su slične onima nađenim u plazmi. Iako su nakon lokalne primjene metronidazola koncentracije u krvi značajno niže od koncentracija dobivenih nakon peroralne primjene metronidazola u dojilja, potrebno je odlučiti da li prestati s dojenjem ili prekinuti primjenu lijeka, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Rozamet krema ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

## **4.8. Nuspojave**

Učestalost nuspojava može se definirati kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: suha koža, eritem, svrbež, nelagoda kože (pečenje i bockanje), iritacija kože, pogoršanje rozacee.

Nepoznato: kontaktni dermatitis.

### Poremećaji živčanog sustava

Manje često: hipoestezija, parestezija, disgeuzija (metalni okus).

### Poremećaji probavnog sustava

Manje često: mučnina

### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

Ne postoje podaci o predoziranju u čovjeka.

Ispitivanja akutne peroralne toksičnosti u štakora s metronidazol 0,75% gelom nisu pokazala toksični učinak pri dozama do 5 g gotovog lijeka po kilogramu tjelesne težine. Pri tome je korištena najviša doza. Spomenuta doza ekvivalentna je količini peroralno primijenjenog metronidazol 0,75% gela od 12 tuba od 30 g za odrasle težine 72 kg, kao i količini od 2 tube od 30 g 0,75% gela za djecu težine 12 kg.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibiotici i kemoterapeutici za dermatološku primjenu, ostali kemoterapeutici, ATK oznaka: D06BX01.

#### Mehanizam djelovanja

Metronidazol je sintetički nitroimidazolski derivat s antibakterijskim i antiprotozoalnim učinkom. Učinkovit je protiv širokog spektra patogenih mikroorganizama. Mehanizam djelovanja metronidazola u liječenju rozacee je nepoznat, ali dostupni dokazi ukazuju da učinak može biti antibakterijski i/ili protuupalni.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, metronidazol se brzo i skoro potpuno sustavno apsorbira.

Studije biodostupnosti provedene su na zdravim ispitanicima. Nakon lokalne primjene 1% metronidazola u obliku kreme na lice, zabilježene su maksimalne serumske koncentracije ( $C_{max}$ ) od 32,9 ng/ml (14,8-54,4 ng/ml), što je otprilike 100 puta manje nego nakon primjene jednokratne oralne doze od 250 mg ( $C_{max}$ =7248 ng/ml; 4270 - 13970 ng/ml). Vršna koncentracija zabilježena je između 0,25 i 4 sata nakon oralne primjene, te 6 - 24 sata nakon lokalne primjene.

Nakon lokalne primjene metronidazol 1% kreme, serumske koncentracije glavnog metabolita (2-hidroksimetilmetronidazol) uglavnom su bile ispod granice kvantifikacije (<9,6 ng/ml), dok je maksimalna vršna koncentracija bila 17,5 ng/ml, mjereno 8 - 24 sati nakon primjene. Za usporedbu, vršna koncentracija nakon peroralne primjene 250 mg metronidazola bila je u rasponu od 626 do 1788 ng/ml, 4 - 12 sati nakon primjene.

Izloženost (površina ispod krivulje, AUC) nakon lokalne primjene 1% metronidazol kreme bila je 1,36% AUC-a jednokratne oralne doze od 250 mg (prosječno 912,7 ng.h/ml naspram 67207 ng.h/ml).

#### Distribucija

Lijek se ne veže značajno na serumske proteine, te se raspodjeljuje u sve odjeljke. Najniža koncentracija lijeka nađena je u masnom tkivu.

#### Biotransformacija i eliminacija

Metronidazol se izlučuje putem urina u nepromijenjenom obliku, te u obliku oksidiranih metabolita i konjugata.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije uočena dermalna iritacija u kunića nakon 24-satne primjene metronidazol 1% kreme na ostruganu i ne-ostruganu kožu, ispod okluzivnog zavoja.

Reproduktivna ispitivanja nisu pokazala dokaze o embriotoksičnosti ili teratogenosti u miša, štakora i zeca (peroralna i intavenska primjena).

Metronidazol je pokazao mutagena svojstva u nekoliko testiranja na bakterijama *in vitro*. Također, povećanje frekvencije mikronukleusa ovisno o dozi zabilježeno je u miševa nakon intraperitonealne injekcije, te je prijavljeno povećanje u aberacijama kromosoma u bolesnika s

Crohnovom bolesti koji su bili liječeni s 200 - 1200 mg oralnog metronidazola dnevno tijekom 1 - 24 mjeseca. Prevaga dokaza iz navedenih studija ukazuje da, iako metronidazol potencijalno uzrokuje mutacije, taj učinak se ne bi smio pojaviti u dobro oksigeniranim stanicama sisavaca, tj. u normalnim aerobnim uvjetima.

Karcinogenost nakon oralne primjene metronidazola procijenjena je na štakorima, miševima i hrčcima. Studije su pokazale da je oralno primijenjen metronidazol uzrokovao povećanu učestalost tumora na plućima u miševa, te moguće druge tumore, uključujući tumor jetre, u štakora. Suprotno tome, dvije cijeloživotne studije na hrčcima dale su negativne rezultate. Jedna studija pokazala je značajno povećanje tumora kože uzrokovanog UV zračenjem u miševa bez dlake, kojima je metronidazol primijenjen intraperitonealno (15 µg/g tjelesne težine dnevno/28 tjedana).

Iako je značenje ovih podataka za lokalnu primjenu metronidazola u liječenju rozacee nejasno, bolesnike treba savjetovati da izbjegavaju izlaganje suncu liječenih površina kože. Nakon nekoliko desetljeća sustavne primjene, nema dokaza da je metronidazol povezan s karcinogenim učinkom na ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- glicerol
- cetilni i steartilni alkohol
- natrijev laurilsulfat
- metilparahidroksibenzoat
- propilparahidroksibenzoat
- propilenglikol
- voda, pročišćena
- parafin, tekući.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 2 mjeseca.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijska tuba s 25 g kreme zatvorena bijelim plastičnim zatvaračem.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

### **6.7. Način i mjesto izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

- 7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**  
JADRAN - Galenski laboratorij d.d. Rijeka,  
Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**  
JADRAN - Galenski laboratorij d.d. Rijeka,  
Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**  
Farmis d.o.o. Sarajevo,  
Igmanska bb, Vogošća - Sarajevo

- 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

ROZAMET, krema , 25 g x 10 mg/g: 04-07.3-2-10350/20 od 07.12.2021.