

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Metrocreme® 0,75 %/o

Wirkstoff: Metronidazol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

1 g Creme enthält 7,5 mg Metronidazol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Creme.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Anwendung auf der Haut bei mäßig ausgeprägter entzündlicher papulo-pustulöser Rosazea.

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

Zweimal täglich (morgens und abends) auf die betroffenen Hautbereiche auftragen.

Metrocreme® dünn auf die betroffenen Hautstellen auftragen.

Die Haut sollte vor der Anwendung von Metrocreme® mit einem milden Mittel gereinigt werden. Die Patienten können nach dem Auftragen nicht komedogene und nicht adstringierende Kosmetika anwenden.

Klinisch signifikante Ergebnisse, d.h. eine Linderung einer mäßig ausgeprägten Rosazea, werden nach dreiwöchiger Therapie-dauer beobachtet. Entsprechend der Ausprägung der Rosazea und des Krankheitsverlaufes wird die weitere Behandlungsdauer vom Arzt bestimmt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Sollte sich in dieser Zeit keine deutliche Besserung einstellen, ist die Behandlung mit Metrocreme® zu beenden.

Die empfohlene Behandlungsdauer sollte nicht überschritten werden. Wenn jedoch ein eindeutiger Nutzen erkennbar ist, kann vom verordnenden Arzt je nach Schweregrad der Erkrankung eine Fortsetzung der Therapie für weitere 3 bis 4 Monate in Erwägung gezogen werden. In klinischen Studien wurde eine topische Therapie mit Metronidazol bei Rosazea bis zu 2 Jahre lang fortgeführt.

Die Dosierung muss bei älteren Patienten nicht angepasst werden. Metrocreme® wird nicht zur Anwendung bei Kindern empfohlen, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Metrocreme® ist im ersten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert.

Metrocreme® darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Arzneimittel, die wie Metrocreme® Metronidazol oder andere 5-Nitroimidazole enthalten. Eine Ausnahme besteht, wenn eine lebensbedrohliche Infektion vorliegt und andere Arzneimittel wirkungslos sind.

Bei Patienten mit schweren Leberschäden, Störungen der Blutbildung sowie Erkrankungen des Zentral- oder peripheren Nerven-

systems ist vor der Therapie mit Metrocreme® eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nötig.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Wirkstoff Metronidazol ist ein Nitroimidazolabkömmling und daher sollte bei Patienten mit bekannter Blutdyskrasie eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden.

Jeder Kontakt von Metrocreme® mit den Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden.

Während der Behandlung mit Metrocreme® sollte eine Sonnen- und UV-Lichtbestrahlung der betroffenen Haut vermieden werden. Da Metronidazol bei UV Exposition zu einem inaktiven Metaboliten umgewandelt wird, nimmt die Wirksamkeit signifikant ab. Phototoxische Nebenwirkungen wurden in klinischen Prüfungen nicht beobachtet.

Beim Auftreten von lokalen Reizerscheinungen sollte Metrocreme® weniger häufig angewendet oder abgesetzt werden. Nach dem Abklingen dieser Hautreaktionen kann auf Anweisung des Arztes ein erneuter Behandlungsversuch erfolgen.

Eine unnötige und längere Anwendung dieses Arzneimittels sollte vermieden werden. Die Evidenz lässt darauf schließen, dass Metronidazol bei bestimmten Tierspezies kanzerogen ist. Bisher gibt es keine Evidenz für eine kanzerogene Wirkung beim Menschen (siehe Abschnitt 5.3).

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen topisch applizierten Präparaten sind nicht bekannt.

Da die systemische Verfügbarkeit von Metronidazol nach topischer Applikation gering ist, ist eine Wechselwirkung mit systemisch verabreichten Medikamenten unwahrscheinlich (siehe Pharmakokinetische Eigenschaften 5.2).

Nach oraler Gabe von Metronidazol wurden Wechselwirkungen mit Disulfiram und mit Alkohol (Antabus Effekt) sowie Warfarin und anderen Cumarin-verwandten Antikoagulantien (Verlängerung der Prothrombin-Zeit) beobachtet. Eine gleichzeitige Verordnungsung von Metrocreme® mit Antikoagulantien sollte daher vermieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit einer Anwendung von Metronidazol in der Schwangerschaft ist nicht ausreichend belegt. Insbesondere für die Frühschwangerschaft liegen widersprüchliche Berichte vor. Einige Studien haben Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungsrate ergeben. Das Risiko möglicher Spätfolgen, einschließlich des kanzerogenen Risikos, ist bisher nicht geklärt.

Im Falle einer uneingeschränkten Anwendung von Nitroimidazolen durch die Mutter besteht für das Ungeborene bzw. Neugeborene das Risiko einer Krebsauslösung

oder Erbgutschädigung. Gesicherte Hinweise für eine Schädigung des Embryos oder Feten gibt es bislang nicht. In tierexperimentellen Studien zeigte Metronidazol keine teratogenen Eigenschaften (siehe 5.3).

Metrocreme® ist im ersten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert. Im 2. und 3. Drittel der Schwangerschaft sollte Metrocreme® nur eingesetzt werden, wenn andere Therapiemöglichkeiten keinen Erfolg bringen.

Metronidazol geht in die Muttermilch über. Nach oraler Gabe können bis zu 100 %/o des Plasmawertes erreicht werden. Nach topischer Applikation von Metrocreme® sind zwar die Plasmaspiegel geringer als nach oraler Gabe von Metronidazol, während der Stillzeit sollte jedoch entweder das Stillen unterbrochen oder das Medikament abgesetzt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden spontan gemeldet und sind innerhalb jeder Systemorganklasse in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit nach folgender Konvention angegeben:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelfälle

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: trockene Haut, Erythem, Pruritus, Hautbeschwerden (Brennen, Schmerzen an der Haut/Stechen), Hautreizung, Verschlechterung der Rosazea
Häufigkeit nicht bekannt: Kontaktdermatitis

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Hypästhesie, Parästhesie, Dysgeusie (metallischer Geschmack)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit

Nach topischer Anwendung von Metrocreme® kann sich im Bereich der Auftragsstelle eine Kontaktdermatitis entwickeln, die sich als Brennen, Prickeln und Rötung äußert.

Eine Kontaktallergie auf den Wirkstoff und die sonstigen Bestandteile kann sich in Form von Juckreiz, Rötung und Blasenbildung im gesamten Bereich und darüber hinaus (sog. Streureaktionen) entwickeln, der mit der Creme in Kontakt war.

4.9 Überdosierung

Bei sachgemäßer Anwendung von Metrocreme® ist keine Überdosierung möglich.

Es wurden keine toxischen Wirkungen nach oraler Gabe am Tier gefunden in Dosierun-

gen, die mit der Einnahme des Inhaltes von 2 Tuben durch ein 12 kg schweres Kind bzw. von 12 Tuben durch einen Erwachsenen mit 72 kg Körpergewicht vergleichbar sind.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Chemotherapeutikum zur kutanen Rosazea-behandlung, ATC-Code: D06BX01

Wirkmechanismus

Metronidazol gehört zur Stoffgruppe der Nitroimidazole. In empfindlichen Protozoen und strikt anaerob wachsenden Bakterien wird es reduziert, wobei Acetamid und N-(2-Hydroxyethyl)-oxamidsäure gebildet werden. Durch Interaktion mit der DNA kommt es zur Hemmung der Nukleinsäure-Synthese der betroffenen Mikroorganismen, was zum Absterben dieser Erreger führt. Es besteht keine Parallelresistenz zu anderen antibakteriellen Wirkstoffen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bioverfügbarkeitsstudien an Patienten, die wegen Rosazea mit Metrocreme® behandelt wurden, zeigten, dass die systemische Wirkstoffbelastung gering ist. Nach einmaliger topischer Anwendung von 7,5 mg Metronidazol (entsprechend 1 Gramm Metrocreme®) im gesamtem Gesichtsbereich liegen die maximalen Serumkonzentrationen zwischen 14,8–54,4 ng/ml (mittlerer maximale Serumkonzentration 32,9 ng/ml). Die mittleren maximalen Konzentrationen entsprechen weniger als 0,5 % der mittleren maximalen Serumkonzentration, die nach oraler Aufnahme von 250 mg Metronidazol ($C_{max} = 7248$ ng/ml, Bereich 4270–13970 ng/ml) gefunden wurde. Metronidazol wird kaum an Serumprotein gebunden und verteilt sich gut in alle Körperkompartimente. Die niedrigste Konzentration findet sich im Fettgewebe. Metronidazol wird zum größten Teil über die Niere ausgeschieden, teils unverändert, teils nach metabolischer Oxidation und Konjugation.

Nach oraler Applikation wird Metronidazol rasch und nahezu vollständig resorbiert mit maximalen Serumspiegeln nach 1 bis 2 Stunden. Bei rektaler Applikation stehen ca. 80 % der Substanz systemisch zur Verfügung, wobei das Maximum im Serum nach ca. 4 Stunden erreicht wird. Nach vaginaler Applikation können nur ca. 20 % im Serum gefunden werden, wobei das Maximum hier noch später, nach 8 bis 24 Stunden, erreicht wird. Die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 8 (6 bis 10) Stunden. Im menschlichen Organismus werden verschiedene Metabolite gebildet. Hauptmetabolite sind der Hydroxymetabolit (1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazol) und der „saure“ Metabolit (2-Methyl-5-nitroimidazol-1-yl-essigsäure).

Ca. 80 % der Substanz werden über die Niere ausgeschieden, wobei der nicht metabolisierte Anteil weniger als 10 % ausmacht. Geringe Mengen (ca. 6 %) werden auch über die Leber ausgeschieden. Niereninsuffizienz verlängert die Ausscheidung nur unwesentlich. Bei schwerer Leberinsuf-

fizienz ist mit einer verzögerten Elimination zu rechnen. Die Halbwertszeit kann bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bis auf 30 Stunden verlängert sein. Die Proteinbindung liegt unter 20 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt etwa 36 l.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität ist an Mäusen bei zwei Applikationsarten geprüft worden. Die LD_{50} -Werte betragen bei oraler Zufuhr 3800 mg/kg Körpergewicht, bei intraperitonealer Zufuhr 3950 mg/kg Körpergewicht. Die akute Toxizität ist danach sehr gering.

Akute Vergiftungen beim Menschen sind nicht bekannt geworden. Der toxische Blutspiegel wird mit 200 µg/ml angegeben, das ist zehnfach höher als bei bestimmungsgemäßer oraler Therapie.

Am Kaninchen ließen sich nach einmaliger kutaner Applikation von Metrocreme® auf normale und abraderte Haut unter Okklusivbedingungen über 24 Stunden keine hautreizenden Eigenschaften nachweisen.

b) Subakute Toxizität

Nach kutaner Applikation von Metrogel am Kaninchen über einen Zeitraum von 13 Wochen mit der bis zu 100-fachen therapeutischen Humandosis (13 mg/kg/KG/Tag) wurden keine toxischen Effekte nachgewiesen. Mit Metrocreme® wurden keine weiteren präklinischen Studien durchgeführt, da pharmakokinetische Untersuchungsergebnisse beim Menschen belegen, dass die Bioverfügbarkeit nach kutaner Applikation für die Creme- und Gel-Formulierung vergleichbar ist.

Nach kutaner Applikation von Metrogel (2 ml/kg/KG/Tag auf 10 % der Körperoberfläche) und vergleichbaren Formulierungen an der Ratte über 4 Wochen fand man bei männlichen Tieren eine klinisch nicht relevante Abnahme weißer Blutzellen. Weitere Laborwertänderungen wie leichte Abnahme der Kaliumwerte und leichte Zunahme der Natriumwerte wurden ebenfalls als toxikologisch unbedeutend eingestuft. Makroskopisch und histologisch wurden keine präparatbezogenen Veränderungen nachgewiesen.

In chronischen Toxizitätsstudien konnten bei Gabe von Metronidazol über 26 bis 80 Wochen bei Ratten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Erst bei Dosen von 300 bis 600 mg/kg Körpergewicht und Tag traten Testisdystrophien und Prostataatrophien auf. Toxische Effekte bei Hunden bei Gabe von 75 mg/kg Körpergewicht und Tag äußerten sich in Form von Ataxien und Tremor. Bei Untersuchungen an Affen zeigte sich nach einer einjährigen Gabe von 45, 100 bzw. 225 mg/kg Körpergewicht und Tag eine dosisabhängige Zunahme von Leberzelldegenerationen.

Als niedrigste toxische Dosis bei 8 Wochen langer kontinuierlicher, oraler Zufuhr bei Menschen wurden 18 mg/kg/Tag angegeben. Insgesamt seltene Nebenwirkungen sind cholestatische Hepatose und periphere Neuropathien.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagenität

Metronidazol wirkt in Bakterien nach Nitroreduktion mutagen. Methodisch valide Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung in Säugerzellen in vitro und in vivo. Untersuchungen an Lymphozyten von Patienten, die mit Metronidazol behandelt wurden, erbrachten keine relevanten Hinweise auf DNA-schädigende Wirkungen.

Kanzerogenität

Zu Metronidazol liegen Hinweise auf tumorogene Wirkungen an Ratten und Mäusen vor. Erwähnenswert ist insbesondere die erhöhte Rate an Lungentumoren nach oraler Gabe an Mäusen. Ein Zusammenhang mit einem genotoxischen Wirkmechanismus scheint nicht gegeben, da nach Gabe hoher Metronidazoldosen in transgenen Mäusen in verschiedenen Organen inklusive der Lunge keine erhöhten Mutationsraten festgestellt wurden.

Nach intraperitonealer Gabe von Metronidazol (15 µg/g Körpergewicht) über 4 Wochen an der haarlosen Maus wurde eine Zunahme von UV-induzierten Haut-Tumoren beobachtet.

Die Aussagekraft dieser Befunde zur Karzinogenität für die kutane Rosazea-Behandlung mit Metrocreme® beim Menschen ist unklar, zumal es beim Menschen nach jahrzehntelanger systemischer Metronidazol-Anwendung keine Hinweise für ein erhöhtes Krebsrisiko gibt. Dennoch sollten die Patienten angewiesen werden, eine direkte Sonnenlichteinstrahlung auf die behandelten Hautareale möglichst zu vermeiden.

d) Reproduktionstoxizität

Tierversuche haben bei Ratten bis zu Dosen von 200 mg/kg Körpergewicht und bei Kaninchen bis zu 150 mg/kg Körpergewicht pro Tag keine teratogenen Effekte oder andere embryotoxische Wirkungen ergeben.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Emulgierendes Wachs (Cetylstearylalkohol, Polysorbat 60), Sorbitol-Lösung 70 % (nicht-kristallisierend), Glycerol, Isopropylpalmitat, Benzylalkohol, Milchsäure (20%ige Lösung) (zur pH-Werteinstellung), Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

des Fertigarzneimittels im unversehrten Behältnis

Die Dauer der Haltbarkeit von Metrocreme® in den Packungsgrößen 15 g, 30 g und 50 g beträgt 3 Jahre.

Die Dauer der Haltbarkeit von Metrocreme® in der Packungsgröße 5 g beträgt 2 Jahre.

des Fertigarzneimittels nach Anbruch des Behältnisses

Die Dauer der Haltbarkeit von Metrocreme® nach Anbruch beträgt 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank aufbewahren/lagern!

Während Transport und Lagerung Temperaturen unter dem Gefrierpunkt vermeiden.

Nach Gebrauch Tube sorgfältig verschließen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses*Art des Behältnisses*

Versiegelte Aluminiumtuben mit Schraubkappen aus Polypropylen

Packungsgrößen

Tuben zu 5 g, 15 g, 30 g und 50 g Creme.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Galderma Laboratorium GmbH
Georg-Glock-Str. 8
D-40474 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 800-5888850
Telefax: +49 (0) 211-63558270
E-Mail: kundenservice@galderma.com

8. Zulassungsnummer

54118.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

18. Juli 2003/19.05.2009

10. Stand der Information

November 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung bei der Indikation Rosazea in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin