

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metrogel® 0,75 %

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 7,5 mg Metronidazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Gramm Gel enthält 30 mg Propylenglycol (E 1520).

Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) 0,2 mg/g
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) 0,8 mg/g

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Farbloses bis blassgelbes homogenes Gel, das mit der Zeit eine leicht braune Farbe annehmen kann.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Anwendung auf der Haut bei Rosazea.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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

Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Sollte sich während dieser Zeit keine deutliche Besserung einstellen, ist die Behandlung mit Metrogel® 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.

Ältere Patienten

Die Dosierung muss bei älteren Patienten nicht angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Metrogel® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Die Anwendung von Metrogel® bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Metrogel® dünn auf die betroffenen Hautstellen auftragen. Die Haut sollte vor der Anwendung von Metrogel® mit einem milden Mittel gereinigt werden. Die Patienten können nach dem Auftragen von Metrogel® nicht komedogene und nicht adstringierende Kosmetika anwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat oder Propyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Kontakt von Metrogel® mit den Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden.

Während der Behandlung mit Metrogel® 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.

Im Falle von Hautirritation sollte Metrogel® weniger häufiger angewendet oder vorübergehend abgesetzt werden. Wenn notwendig sollte ein Arzt konsultiert werden.

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

Eine unnötige und verlängerte Anwendung von Metrogel® sollte vermieden werden.

Metrogel® enthält 30 mg/g (3 %) Propylenglycol, Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Es liegen Hinweise vor, dass Metronidazol bei bestimmten Tierspezies karzinogen wirkt. Zurzeit gibt es keine Hinweise auf karzinogene Effekte beim Menschen (siehe 5.3)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen topisch applizierten Präparaten sind nicht bekannt.

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 Anwendung von Metrogel® mit Antikoagulantien sollte daher vermieden werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Metrogel® in der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

In Tierstudien passierte Metronidazol nach oraler Gabe die Plazentaschranke und war schnell im fetalen Kreislauf nachweisbar. In Ratte und Maus wurden jedoch keine fetotoxischen Effekte beobachtet. Bisherige Erfahrungen bei Schwangeren, die Metronidazol in Tablettenform eingenommen hatten, haben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Fruchtschädigungen ergeben. In jedem Fall sollte Metrogel® in der Schwangerschaft nur auf Anraten des Arztes angewendet werden.

Stillzeit

Nach oraler Gabe erreicht Metronidazol in der Muttermilch Konzentrationen, die mit denen im mütterlichen Plasma vergleichbar sind. Obwohl die Blutspiegel bei kutaner Applikation von Metrogel® signifikant niedriger sind als solche, die durch orale Einnahme von Metronidazol erreicht werden, sollte bei stillenden Müttern eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Metrogel® abbrechen ist. Dabei sollte die Wichtigkeit der Behandlung für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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

Nicht zutreffend.

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, Hautabschuppung, Schwellung des Gesichts

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Hypästhesie, Parästhesie, Dysgeusie (metallischer Geschmack)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit

Nach topischer Anwendung von Metrogel® 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 dem Gel in Kontakt war.

Metrogel® enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat, welche Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.

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-Ver-

hältnisses 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

Bei sachgemäßer Anwendung von Metrogel® ist keine Überdosierung möglich.

Es wurden keine toxischen Wirkungen nach oraler Gabe am Tier gefunden in Dosierungen, 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 ANGABEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chemotherapeutika zur topischen Anwendung, ATC-Code: D06BX01

Wirkmechanismus

Metronidazol verfügt über antibakterielle und anti-protozoische Wirkungen gegen eine große Zahl pathogener Mikroorganismen. Der Wirkmechanismus von Metronidazol bei Rosazea ist nicht bekannt. Es gibt jedoch pharmakologische Befunde, die dafür sprechen, dass die Wirkung auf antibakteriellen und/oder entzündungshemmenden Eigenschaften von Metronidazol beruht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach topischer Applikation von 1 g Metrogel® im Gesicht von 12 gesunden Probanden findet man nur 0,5 % der Serumkonzentration, die nach oraler Gabe von 250 mg Metronidazol nachweisbar ist. Nach topischer Applikation lagen die Serumkonzentrationen des Hydroxymetaboliten zwischen unter 9,6 ng/ml (Nachweisgrenze) und maximal 17,6 ng/ml. Die zeitabhängige systemische Wirkstoffbelastung (AUC) nach Applikation von 1 g einer topischen Metronidazol-Zubereitung betrug nur 1,2 % derjenigen nach oraler Gabe einer 250 mg Metronidazol-Tablette.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Metronidazol ist in Untersuchungen zur akuten Toxizität an Mäusen und Ratten nach oraler Gabe wenig toxisch (LD₅₀ = 1–5 g/kg Körpergewicht).

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

Subakute Toxizität

Nach kutaner Applikation am Kaninchen über einen Zeitraum von 13 Wochen mit der bis zu 100-fachen therapeutischen Human-dosis (13 mg/kg/KG/Tag) wurden keine toxischen Effekte nachgewiesen.

Nach kutaner Applikation von Metrogel® (2 ml/kg/KG/Tag auf 10 % der Körperober-

fläche) und vergleichbaren Formulierungen an der Ratte über 4 Wochen fand man bei männlichen Tieren eine klinisch nicht relevante Abnahme weißer Blutzellen. Weitere Laborwertänderungen wie eine leichte Abnahme der Kaliumwerte und eine leichte Zunahme der Natriumwerte wurden ebenfalls als toxikologisch unbedeutend eingestuft. Makroskopisch und histologisch wurden keine präparatbezogenen Veränderungen nachgewiesen.

Reproduktionstoxizität

Die tiereperimentellen Untersuchungsergebnisse zum embryotoxischen und teratogenen Potential von Metronidazol an Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen sind uneinheitlich sowohl positiv als auch negativ. In epidemiologischen Studien bei Frauen, die während der Schwangerschaft mit Metronidazol behandelt wurden, ließ sich kein erhöhtes Missbildungsrisiko ermitteln.

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 Metrogel® 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Carbomer 940, Propylenglycol (E 1520), Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid-Lösung (10 %, zur pH-Werteinstellung), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im unversehrten Behältnis:

3 Jahre.

Nach Anbruch des Behältnisses:

3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Während Transport und Lagerung Temperaturen unter dem Gefrierpunkt vermeiden. Nach Gebrauch Tube sorgfältig verschließen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Versiegelte Aluminiumtuben mit Schraubkappen aus Polypropylen.

Tuben zu 30 g und 50 g Gel, Doppelpackung 2 x 30 g Gel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Galderma Laboratorium GmbH

Toulouser Allee 23a

40211 Düsseldorf

Telefon: 0800 5888850

Telefax: 0211 63558270

E-Mail: kundenservice@galderma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

43082.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Januar 2001.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Mai 2006.

10. STAND DER INFORMATION

04.2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt