

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rozex® 0,75 % emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metronidatsoli 7,5 mg/g (0,75 %)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valmisteen kuvaus. Valkoinen, kiiltävä öljy-vesi emulsiovoide.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rosaceaan liittyvien eryteeman, tulehduksellisten papuloiden ja pustuloiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Rozex tulee levittää ohuena kerroksena ihottuma-alueelle kaksi kertaa päivässä, aamulla ja illalla. Hoidettavat alueet on pestävä miedolla puhdistusaineella ennen Rozexin levittämistä. Potilaat voivat käyttää Rozexin levittämisen jälkeen kosmeettisia aineita, joilla ei ole komedogeenisiä eikä astringoivia ominaisuuksia.

Iäkkäät: Annostusta ei tarvitse sovittaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

Rozexia ei suositella käytettäväksi lapsilla, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Keskimääräinen hoitoaika on 3 – 4 kuukautta. Suositeltua hoitoaikaa ei tulisi ylittää. Jos hoidosta on kuitenkin havaittu olevan selvää hyötyä, hoitava lääkäri voi harkita hoidon jatkamista vielä 3 – 4 kuukauden ajan tilan vaikeusasteesta riippuen. Kliinisissä tutkimuksissa metronidatsolia on annettu paikallisesti rosacean hoitoon enintään 2 vuoden ajan. Ellei selvää kliinistä paranemista ole havaittavissa, hoito on lopetettava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmisteen joutumista silmiin tai limakalvoille on vältettävä. Mikäli ärsytysoireita esiintyy, potilasta on kehoitettava käyttämään Rozexia harvemmin tai keskeyttämään sen käyttö joksikin aikaa ja ottamaan tarvittaessa yhteyttä lääkäriin.

Altistusta UV-säteilylle (auringonotto, solarium, aurinkolamppu) pitäisi välttää metronidatsolihoiton aikana. UV-säteily muuttaa metronidatsolin inaktiiviksi metaboliitiksi, joten sen teho heikkenee huomattavasti. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu metronidatsolin käyttöön liittyviä fototoksisia haittavaikutuksia.

Metronidatsoli on nitroimidatsoli, ja sitä tulisi käyttää varoen, mikäli potilaalla havaitaan tai hänellä on aikaisemmin todettu veren kuvan muutos.

Lääkeaineen tarpeetonta ja pitkäaikaista käyttöä on vältettävä. Joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä metronidatsolin karsinogeenisuudesta tietyillä eläinlajeilla. Tähän mennessä ei ole todettu karsinogeenisiä vaikutuksia ihmisellä (ks. kohta 5.3).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset systeemisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä, sillä metronidatsolin imeytyminen on vähäistä Rozexin kutaanisen käytön jälkeen.

Disulfiraamin kaltainen reaktio on kuitenkin havaittu pienellä osalla potilaista, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti oraalista metronidatsolia ja alkoholia.

Oraalisesti annetun metronidatsolin on raportoitu myös tehostavan varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien vaikutusta, mikä pidentää protrombiiniaikaa. Paikallisesti käytettävän metronidatsolin vaikutusta protrombiiniaikaan ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rozexin käytöstä ei toistaiseksi ole kokemusta raskaana olevien potilaiden hoidossa. Jos metronidatsolia annetaan oraalisesti, se läpäisee istukan ja siirtyy nopeasti sikiön verenkiertoon. Sikiötoksisuutta ei havaittu, kun metronidatsolia annettiin oraalisesti joko rotille tai hiirille. Koska eläimillä tehdyt lisääntymistutkimukset eivät kuitenkaan aina ennusta vastetta ihmisellä, ja koska on osoitettu, että oraalinen metronidatsolihoito on karsinogeeninen joillakin jyrsijöillä, tätä valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Oraalisen annon jälkeen metronidatsoli erittyy äidinmaitoon samanlaisina pitoisuuksina kuin mitä pitoisuudet ovat plasmassa. Vaikka pitoisuudet veressä ovat merkittävästi pienemmät iholle levitettävän Rozexin kuin oraalisen metronidatsolin jälkeen, imettäviä äitejä hoidettaessa on arvioitava hoidon tärkeys äidille ja päätettävä, lopetetaanko imettäminen vai lääkkeen käyttö.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisen profiilin ja kliinisen kokemuksen perusteella vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia spontaaneja haittavaikutuksia on raportoitu ja ne on luokiteltu elinryhmittäin ja esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

Elinryhmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kuiva iho, punoitus, kutina,

		epämiellyttävät tuntemukset iholla (kuumotus, kipu/pistely iholla), ihon ärsytys, ruusufinnin paheneminen
	Tuntematon	Kosketusihottuma, kasvojen turvotus, ihon hilseily
Hermosto	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Tuntoaistin aleneminen, tuntoharha, makuhäiriö (metallin maku)
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Pahoinvointi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu ihmisellä. Lyhytaikaisissa toksisuustutkimuksissa rotille annettiin oraalisesti paikalliseen käyttöön tarkoitettua lääkeainetta, joka sisälsi painoyksikköinä 0,75 % metronidatsolia, eikä toksisia vaikutuksia esiintynyt annoksen ollessa enintään 5 g valmistatua tuotetta painokiloa kohti. Tämä annos vastaa 72 kg painavalla aikuisella 12 30 g:n Rozex-putkilon sisältöä ja 12 kg painavalla lapsella kahden 30 g:n putkilon sisältöä otettuna oraalisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: D06BX01

Metronidatsolilla on antibakteerisia ja antiprototsooisia vaikutuksia hyvin monia patogeeneja vastaan. Metronidatsolin vaikutusmekanismia rosacean hoidossa ei tunneta, mutta käytettävissä olevat farmakologiset tiedot viittaavat siihen, että teho perustuu antibakteeriseen ja / tai anti-inflammatoriseen vaikutukseen.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun Rozex emulsiovoidetta levitettiin 12 terveen koehenkilön kasvojen iholle paikallisena 1 gramman kerta-annoksena, metronidatsolin maksimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 32,9 ng/ml (vaihteluväli: 14,8 – 54,4 ng/ml). Tämä on alle 0,5 % yhden oraalisesti annetun 250 mg metronidatsolitabletin jälkeen mitattujen metronidatsolin maksimipitoisuuksien keskiarvosta seerumissa samoilla koehenkilöillä (keskiarvo $C_{max} = 7248$ ng/ml, vaihteluväli: 4270 – 13 970 ng/ml). Metronidatsolin T_{lag} - ja T_{max} -arvot olivat paikallisesti käytetyn formulaation jälkeen merkitsevästi suuremmat ($p < 0,05$) kuin oraalisen

annostelun jälkeen. Oraaliseen tablettimuotoon verrattuna T_{max} -keskiarvo saavutettiin emulsiovoide-muodolla 7,0 tuntia myöhemmin (95 %:n luottamusväli: 2,7 – 11,3 tuntia).

Hydroksimetaboliitin (2-hydroksimetyylimetronidatsoli) C_{max} -arvo oli 250 mg:n oraalisen annoksen jälkeen 626 – 1788 ng/ml, ja se saavutettiin 4 – 12 tunnin kuluessa. Rozex emulsiovoiteen paikallisen annon jälkeen hydroksimetaboliitin pitoisuus seerumissa jäi määritysrajan alapuolelle (<9,6 ng/ml) useimpina mittaussajankohtina. Hydroksimetaboliitin C_{max} oli emulsiovoiteen paikallisen käytön jälkeen määritys-rajaa alapuolella tai enintään 17,6 ng/ml.

Paikallisesti annetun 1 g metronidatsoliannoksen aikaansaama altistus [aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC)] oli 1,2 % (keskiarvo = 912,7 ng/h/ml) metronidatsolin oraalisen 250 mg kerta-annoksen AUC-arvosta (noin 67207 ng/h/ml).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Primaarista ihoärsytystä ei todettu, kun kaniineille annettiin Rozexia 24 tunnin kerta-annoksena naarmutetulle ja terveelle iholle okklusiota käyttäen.

Metronidatsolilla on todettu mutageenisia vaikutuksia useissa bakteerianalyysi-järjestelmissä *in vitro*. *In vivo* metronidatsoli ei aiheuttanut mikrotumien muodostumista luuytimen polykromaattisissa erytrosyyteissä hiirillä, jotka saivat valmistetta intraperitoneaalisesti injektiona. Kromosomuutosten lisääntymistä on raportoitu Chronin tautia sairastavilla henkilöillä, joita on hoidettu 200-1200 mg/päivä metronidatsoliannoksilla 1-24 kuukauden ajan. Vaikka suurin osa näistä tutkimuksista osoitti, että metronidatsoli voi aiheuttaa mutaatioita, näin ei kuitenkaan pitäisi tapahtua hyvin hengittämissä nisäkkäiden soluissa, joiden aerobinen tila on normaali.

Oraalisesti annetun metronidatsolin karsinogeenisuutta on tutkittu rotilla, hiirillä ja hamstereilla. Nämä tutkimukset osoittivat, että oraalinen metronidatsoli lisää keuhkokasvaimien esiintymistä hiirillä ja mahdollisesti muita kasvaimia, kuten maksakasvaimia, rotilla. Sen sijaan kahdessa hamstereilla tehdyssä elinikäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa saatiin negatiivinen tulos. Lisäksi yhdessä tutkimuksessa todettiin merkitsevää UV-valolla aiheutettujen ihokasvainten lisääntymistä karvattomilla hiirillä, joille oli annettu metronidatsolia intraperitoneaalisesti (15 mikrog painokiloa kohti päivässä 28 viikon ajan).

Näiden tulosten merkitys on epäselvä metronidatsolin paikalliselle käytölle rosacean hoidossa, eikä useiden vuosikymmenien systeemisen käytön aikana ole raportoitu havaintoja metronidatsolin mahdollisesta karsinogeenisesta vaikutuksesta ihmisillä. Vaikka näiden tulosten merkitys ihmiselle on epäselvä, potilaita olisi kehoitettava välttämään metronidatsoliemulsiovoiteella hoidettujen ihoalueiden liiallista altistamista auringonvalolle tai muulle UV-säteilylle, kuten solariumille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Isopropyylipalmitaatti
Glyseroli
Sorbitoli 70 % (kiteytymätön)
Emulsioiva vaha
Maitohappo ja/tai natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Rozex-emulsiovoide on pakattu 30 g ja 50 g:n kokoonpainuvaan alumiiniputkioon, joka on suljettu polypropyleenikerrekorkilla; pahvipakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Galderma Nordic AB
Seminariegtan 21
752 28 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13358

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.1998

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.2.2015