

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Rozex 0,75 % geeli

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

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

Apuaineet: propyleeniglykoli, metyyliiparahydroksibentsoaatti, propyyliiparahydroksibentsoaatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Geeli

*Valmisteen kuvaus.* Väritön tai hieman kellertävä homogeeninen geeli, joka saattaa muuttua hieman ruskehtavaksi ajan kuluessa.

## **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).

Rozex geeli sisältää propyleeniglykolia, joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä. Rozex geeli sisältää myös metyyliiparahydroksibentsoaattia ja propyyliiparahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

#### **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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 lääkemuotoa, joka sisälsi painoyksikköinä 0,75 % metronidatsolia, eikä toksisia vaikutuksia esiintynyt annoksen ollessa enintään 5 g valmista 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 geeliä levitettiin 12 terveeseen koehenkilön kasvojen iholle paikallisena 1 gramman kerta-annoksena, metronidatsolin maksimipitoisuuksien keskiarvo seerumissa oli 29,1 ng/ml (vaihteluväli: 19,1 – 42,7 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 merkittävästi suuremmat ( $p < 0,05$ ) kuin oraalisen annostelun jälkeen. Oraaliseen tablettimuotoon verrattuna  $T_{max}$ -keskiarvo saavutettiin geelimuodolla 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 geelin paikallisen annon jälkeen hydroksimetaboliitin pitoisuus seerumissa jäi määrittämissä alarajaksi (<9,6 ng/ml) useimpina mittausajankohtina. Hydroksimetaboliitin  $C_{max}$  oli geelin paikallisen käytön jälkeen määrittämissä alarajaksi 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 67 207 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 merkittävää 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 metronidatsoligeelillä hoidettujen ihoalueiden liiallista altistamista auringonvalolle tai muulle UV-säteilylle, kuten solariumille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Karbomeeri 940

Propyleeniglykoli  
Dinatriumedetaatti  
Metyyliparahydroksibentsoatti E218  
Propyyli parahydroksibentsoatti E216  
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-geeli on pakattu 30 ja 50 g:n kokoonpainuvaan alumiiniputkiloon, joka on suljettu polypropyleenikerrekorkilla; pahvipakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Galderma Nordic AB  
Seminariegatan 21  
752 28 Uppsala  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13359

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.1998 / 23.11.2003

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.2.2015