

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ROZEX, 7,5 mg/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g kreemi sisaldab 7,5 mg (0,75%) metronidasooli.
INN Metronidazolium

3. RAVIMVORM

Kreem.
Valge kuni kergelt beežikas läikiv kreem.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rosacea paikne ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ROZEX-kreemi tuleb kanda õhukese kihina haigusest haaratud nahapiirkondadele kaks korda päevas, hommikul ja õhtul. Ravitavad piirkonnad tuleb enne kreemi manustamist puhastada. Pärast kreemi manustamist võib kasutada komedogeense ja adstringeeriva toimetega kosmeetilisi vahendeid. Eakatel patsientidel ei ole vaja ravimi annust muuta.

Lapsed

Ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu ei soovitata Rozex´it lastel kasutada.

Ravi kestab keskmiselt 3...4 kuud. Soovitatud ravikestust ei tohi ületada. Siiski, kui kreemil on väljendunud tõhus toime, võib raviarst haiguse raskusest sõltuvalt kaaluda ravi jätkamist veel 3...4 kuu jooksul. Kliinilistes uuringutes on *rosacea* lokaalne ravi metronidasooliga kestnud kuni 2 aastat. Kui puudub märgatav kliiniline paranemine, tuleb ravi lõpetada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine (metronidasool) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vältida kreemi sattumist silma ja limaskestadele. Ärritusnähtude ilmnemisel tuleb ROZEX-kreemi kasutada harvem või katkestada ajutiselt selle kasutamine ning vajadusel pöörduda arsti poole.

Ravi ajal metronidasooliga tuleb vältida UV-kiirgust (päevitamine, solaarium, kõrgustikupäike) Metronidasool muutub inaktiivseks metaboliidiks UV-kiirguse toimele, seega väheneb tema efektiivsus oluliselt. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud metronidasooliga seotud fototoksilisi kõrvaltoimeid.

Metronidasool on nitroimidasooli derivaat ja seda tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel esinevad või on esinenud vereloomehäireid.

Vältida tuleb ravimi mittevajalikku ja pikaajalist kasutamist. Prekliinilised uuringud on näidanud, et metronidasool on teatud loomaliikidel kantserogeenne. Puuduvad andmed ravimi kantserogeense toime kohta inimestel (vt lõik 5.3).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed süsteemselt manustatud ravimitega on ebatõenäolised, kuna lokaalse manustamise järgselt on kreemi süsteemne imendumine minimaalne.

Sellele vaatamata tuleb märkida, et mõnel patsiendil on suukaudse metronidasooli ja alkoholi samaaegsel tarvitamisel ilmnenud disulfiraamisarnane efekt.

Suu kaudu manustatud metronidasool võib tugevdada varfariini ja teiste kumariini derivaatide toimet, mille tulemuseks on veritsusaja pikenemine. Kuid paiksest kasutatava metronidasooli toime veritsusajale ei ole teada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puudub ROZEX-kreemi kasutamise kogemus raseduse ajal. Metronidasool läbib platsentaarbarjääri ja jõuab kiiresti loote vereringesse. Metronidasooli suukaudsel manustamisel rottidele ja hiirtele ei täheldatud selle toksilist toimet lootele. Kuid et loomkatsete tulemuste põhjal ei saa alati prognoosida ravimi toimet inimesele ja kuna suukaudne metronidasool on mõnedel närilistel osutunud kantserogeenseks, tohib seda ravimit raseduse ajal kasutada ainult äärmisel vajadusel.

Pärast suu kaudu manustamist eritub metronidasool rinnapiima kogustes, mis on sarnased plasmakontsentratsioonile. Kuigi lokaalse manustamise järgselt on ravimi sisaldus veres oluliselt väiksem kui pärast suu kaudu manustamist, tuleb rinnaga toitvate emade puhul otsustada, kas lõpetada imetamine või jätta ära ravim, arvestades ravi vajalikkust emale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rozex ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Teatatud on järgmistest spontaansetest kõrvaltoimetest, mis on loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse alusel järgmise põhimõtte alusel:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Väga harv ($< 1/10,000$), sealhulgas üksikjuhud

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: naha kuivus, punetus, sügelemine, ebamugavustunne nahal (kipitus- või kõrvetustunne), nahaärritus, ravitava haiguse süvenemine.

Teadmata: kontaktdermatiit, naha eksfoliatsioon, näoturse

Närvisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: vähenenud tundlikkus, paresteesia, düsgeusia (metalli maitse)

Seedetrakti häired:

Aeg-ajalt: iiveldus

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta andmed puuduvad. Ägeda toksilisuse uuringutes lokaalse 0,75% metronidasooliga rottidel ei ole täheldatud ravimi toksilist toimet kuni 5 g/kg annuste kasutamisel (suurim manustatud annus). See annus vastab 12 tuubile 72 kg kaaluva täiskasvanu ja 2 tuubile 12 kg lapse puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kemoterapeutikumid paikseks kasutamiseks; teised kemoterapeutikumid.
ATC-kood D06BX01

Metronidasoolil on antibakteriaalne ja algloomadevastane toime. Tema toimespekter hõlmab väga mitmesuguseid patogeenseid mikroorganisme. Metronidasooli toimemehhanism *rosacea* ravis ei ole teada, kuid olemasolevad farmakoloogilised andmed lubavad arvata, et see baseerub antibakteriaalsel ja/või põletikuvastasel toimel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

1 g ROZEX-kreemi ühekordse lokaalse manustamise järgselt 12 terve vabatahtliku näole oli metronidasooli keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon 29,1 ng/ml (vahemik 19,1...42,7 ng/ml). See moodustab alla 0,5% keskmisest maksimaalsest plasmakontsentratsioonist, mida täheldati samadel vabatahtlikel pärast metronidasooli 250 mg tableti ühekordset suukaudset manustamist (keskmine C_{max} = 7248 ng/ml, vahemik 4270...13970 ng/ml). Metronidasooli T_{lag} ja T_{max} olid pärast kreemi lokaalset manustamist oluliselt ($p < 0,05$) pikemad suukaudse manustamisega võrreldes. Kreemi kasutamisel saabus keskmine T_{max} 7 tundi (95% usaldusintervall: 2,7...11,3 tundi) hiljem kui suukaudse tableti puhul.

Hüdroksümetaboliidi (2-hüdroksümetüülmetronidasooli) maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast 250 mg suukaudset manustamist oli 626...1788 ng/ml ja saabus 4...12 tunni jooksul pärast manustamist. Pärast ROZEX-kreemi lokaalset manustamist ei olnud hüdroksümetaboliidi kontsentratsioon (sh maksimaalne kontsentratsioon) plasmas määratav ($< 9,6$ ng/ml, maksimaalne plasmakontsentratsioon $< 17,6$ ng/ml).

Kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) pärast 1 g lokaalset manustamist moodustas 1,2% AUC väärtusest pärast 250 mg ühekordset suukaudset manustamist (keskmine vastavalt 912,7 ng/t/ml ja 67207 ng/t/ml).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Küülikutel ei täheldatud nahaärrituse teket pärast ROZEX-kreemi ühekordset manustamist 24 tunni jooksul marrastatud ja marrastamata nahale oklusiooni tingimustes.

Metronidasooli mutageenset toimet on täheldatud mitmetes *in vitro* bakteriaalsetes testides. *In vivo* ei kutsunud metronidasool esile mikrotoomade moodustumist hiire luuüdi polükromaatilistes erütrotsüütides nii ravimi intraperitoneaalsel kui suukaudsel manustamisel annustes vastavalt kuni 1500 ja 2000 mg/kg, mille puhul esinesid mürgistuse ilmsed kliinilised tunnused. Kromosoomi aberratsioonide uuringus inimese perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris ei põhjustanud

metronidasool aberratsioonide teket maksimaalse kontsentratsioonini 10 mM, nii metaboolse aktivatsiooniga kui ilma.

Metronidasooli kantserogeenset toimet suukaudse manustamise korral on uuritud rottidel, hiirtel ja hamstritel. Need uuringud näitasid, et suu kaudu manustatud metronidasool viib hiirtel kopsukasvajate ja rottidel võimalikult teiste kasvajate, sealhulgas maksatuumorite esinemissageduse suurenemiseni. Samas andsid kaks eluaegset kantserogeensusuuringut hamstritel negatiivseid tulemusi. Lisaks täheldati ühes uuringus UV-kiirgusest tingitud nahakasvajate esinemissageduse olulist suurenemist karvadeta hiirtel, kellele manustati metronidasooli intraperitoneaalselt (15 µg/g kehamassi kohta päevas 28 päeva jooksul).

Nende tulemuste tähtsus metronidasooli lokaalse manustamise seisukohast ei ole teada ja ravimi mitme aastakümne pikkune kasutamiskogemus lubab arvata, et metronidasool ei ole inimesel kantserogeenne. Kuigi selle leiu tähtsus inimesele ei ole teada, peaksid metronidasoolkreemi kasutavad patsiendid ravitavaid piirkondi kaitsma ülemäärase päikesevalguse või UV-kiirguse kunstlike allikate (näiteks solaariumide) eest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Emulgeeriv vaha (sisaldab tsetostearüülalkoholi ja polüsorbaat 60), bensüülalkohol, isopropüülpalmitaat, glütserool, sorbitooli lahus (mittekristalluv), piimhape, naatriumhüdroksiid ja puhastatud vesi.

6.2 Sobimatus

Ei ole täheldatud.

6.3 Kõlblikkusaeg

15 g ja 30 g pakend: 3 aastat.

5 g pakend: 2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C

Mitte hoida külmkapis. Mitte hoida sügavkülmas.

Peale esmast avamist hoida temperatuuril kuni 25°C 3 kuud.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kreem; 5 g, 15 g või 30 g alumiiniumtuubis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamisyjuhend

Pigistage tuubi selle alumisest osast, et väljutada sõrmeotstele piisavalt kreemi ravitavate nahapiirkondade katmiseks. Seejärel sulgege tuub tihedalt. ROZEX-kreem ei ole mõeldud suu kaudu manustamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Galderma International

Tour Europlaza – La défense 4

20 avenue André Prothin
F-92927 LA DEFENSE Cedex - Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

356201

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.08.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2017