

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROZA %1 + %2 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Maddeler:

1 g krem içerisinde:

Metronidazol	10 mg (% 1)
Üre	20 mg (% 2)

Yardımcı Maddeler:

1 g krem içerisinde:

Setostearil alkol	50 mg
Bütül hidroksianizol (E320)	0,1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem.

Beyaz renkte, kokusuz, bağdaşık (homojen) görünümlü krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROZA, kuru derinin eşlik ettiği ve nemlendirmenin gerekli görüldüğü rozasea'nın akut enflamatuvar alevlenmesinin tedavisinde; rozasea kaynaklı papül, püstül ve eritemin giderilmesinde kullanılmaktadır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

ROZA, sabah ve akşam olmak üzere günde 2 kez deri üzerine sürülerek uygulanır.

ROZA ile ortalama tedavi süresi 3 - 4 aydır. Önerilen tedavi süresi aşılmamalıdır. Ancak, açıkça bir yarar sağlandığı görülürse; hastalığın ciddiyetine bağlı olarak ek 3 - 4 aylık bir tedavi daha uygulanması doktor tarafından değerlendirilebilir. Klinik çalışmalarda, rozasea'nın topikal metronidazol ile tedavisine 2 yıla kadar devam edildiği bildirilmiştir. Eğer belirgin bir klinik iyileşme görülüyorsa, tedavi sonlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

ROZA, cilt üzerindeki hastalıklı alanlara ince bir tabaka halinde uygulanmalıdır.

Uygulamadan önce, tedavi edilecek alanlar tahriş etmeyen yumuşak bir sabun ile yıkanmalıdır.

Hastalar ROZA kullandıktan sonra, komedojenik ve astrenjan özellikte olmayan kozmetik ürünler kullanabilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek / karaciğer yetmezliğinde ROZA'nın etkinliği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Ancak, şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda ROZA'nın etkinliği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Çocuklarda ROZA kullanımını önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı bireylerde önerilen kullanım dozu, yetişkinler için önerilen doz ile aynıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metronidazol'e, Üre'ye veya ROZA'nın bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığınız var ise,
- Yara veya açık yara var ise kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ROZA haricen kullanılır.

Mukoz membranlarla temas ettirilmemelidir.

Yaralar ve açık yaralar üzerine uygulanmamalıdır.

Metronidazol gözlerde sulanmaya neden olduğundan, ROZA'nın gözlerle temasından sakınılmalıdır. Böyle bir durum görülürse, gözler bol miktarda ılık su ile veya göz banyosu ile iyice yıkanmalıdır.

Lokal iritasyon görülürse; hastaların ilacın kullanım sıklığını azaltmaları, geçici olarak ilaç kullanımını durdurmaları ve gerekirse tıbbi yardım almaları sağlanmalıdır.

Metronidazol, bir nitroimidazoldür ve kan diskrazisi olan veya geçmişte hikayesi olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Metronidazol kullanımı sırasında, tedavi edilen alanların ultraviyole ışınlarına (örneğin solaryum, güneş lambası) veya şiddetli gün ışığına (güneşlenme dahil) maruziyeti engellenmelidir. Metronidazol, UV maruziyeti sonrasında inaktif bir metabolite dönüştüğünden etkinliği önemli ölçüde azalır.

Klinik denemelerde metronidazol ile ilişkili fototoksik yan etki bildirilmemiştir.

ROZA'nın gereksiz ve çok uzun süre kullanımından kaçınılmalıdır.

Metronidazolün bazı hayvan türlerinde karsinojenik olduğu bilinmekle birlikte, bugüne kadar insanlarda karsinojenik etki gösterdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Sistemik Metronidazol ile tedavi edilen hastalarda ekstremitelerde parestezi veya uyuşukluk ile karakterize periferik nöropati bildirilmiştir. Topikal Metronidazol ile yapılan klinik denemelerde belirgin olmasa da, onay sonrası kullanımında periferik nöropati bildirilmiştir. Anormal nörolojik bulguların ortaya çıkışı, ROZA tedavisinin acilen yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Metronidazol, merkezi sinir sistemi hastalığı olan hastalara dikkatle verilmelidir.

ROZA'nın içeriğinde bulunan:

- Setostearil alkol; lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite),
- Bütil hidroksianizol (E320); lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ROZA'nın cilt üzerine uygulanması sonucu metronidazolün absorpsiyonu düşük olduğundan, sistemik ilaçlarla etkileşimi beklenmemektedir. Yine de, küçük bir hasta grubunda metronidazol ve alkol beraber alındığında disülfiram benzeri reaksiyonlar görüldüğü belirtilmiştir.

Oral metronidazol kullanımının, varfarin ve diğer kumarin grubu antikoagülanların etkilerini arttırdığı ve bunun sonucunda protrombin zamanının uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Topikal metronidazolün protrombin üzerine etkisi bilinmemektedir. Ancak topikal metronidazol jel ile kumarin grubu antikoagülanların birlikte kullanımı sonrası INR değerinin (Uluslararası Normalize Oran) değişime uğradığı çok nadir vakalar bildirilmiştir. Bileşimindeki üre; deri üzerine uygulanan diğer ilaçların deriden geçişini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topikal olarak kullanılan ROZA'nın, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerindeki etkisi ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Metronidazol ve ürenin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkileri bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Özellikle gebeliğin ilk 3 ayında ROZA kullanılmamalıdır.

ROZA, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Metronidazol anne sütüne geçebilir. Ürenin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Metronidazol ve ürenin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ROZA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken,

emzirmenin çocuk açısından faydası ve ROZA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Ancak gerekli olmadıkça emziren annelerde ROZA kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik profil ve klinik deneyime bağılı olarak, araç ve makine kullanımının etkilenmeyeceğı öngörülmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar, hipersensitivite ve anaflaksi, anjiyoödem.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipotezi, parestezi, metalik tat.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Mide bulantısı.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kuru deri, eritem, pruritus, ciltte yanma, batma, ağrı, iritasyon, rozasea'nın kötüleşmesi.

Bilinmeyen sıklıkta: Kontakt dermatit, pullanma, ödem.

Ayrıca; eğer göz bölgesine çok yakın uygulama yapılırsa, gözlerde sulanmaya yol açtığı bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. % 0,75 metronidazol içeren topikal jel formülasyonu ile sıçanlarda yapılan akut oral toksisite çalışmalarında; vücut ağırlığı üzerinden kilogram başına 5 g'a kadar en yüksek dozda ürün verilmesi sonucu toksik etki

görülmemiştir. Bu doz da; 72 kg ağırlığındaki yetişkin bir bireyin 30 g'lık ROZA tüpünden 12 adet veya 12 kg ağırlığındaki bir çocuğun 30 g'lık ROZA tüpünden 2 adet oral yoldan almasına eşdeğerdir.

Topikal olarak fazla miktarda ROZA uygulaması ise deride iritasyona yol açabilir, fakat bunun dışında başka etkiler beklenmemektedir. ROZA'nın fazla miktarda yutulması durumunda, Üre nedeniyle bulantı ve kusma gibi gastrointestinal iritasyonlar meydana gelebilir. Bu durumda, semptomatik ve destekleyici tedavi verilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu:

Dermatolojik Kullanım İçin Antibiyotikler ve Kemoterapötikler - Topikal Kullanım İçin Kemoterapötikler - Diğer Kemoterapötikler

ATC Kodu: D06BX01

Çeşitli hipotezler bildirilmiş olmasına karşın, rozasea'nın etiyojisi bilinmemektedir. Metronidazol, bir çok patojen mikroorganizmaya karşı antibakteriyel ve antiprotozoal etkinlik gösteren bir etkin maddedir. Metronidazolün rozasea'daki etki mekanizmaları bilinmemektedir; ancak var olan kanıtlar, etkilerin antibakteriyel ve/veya antienflamatuvar olabileceğini göstermektedir.

Üre; alerjen etkisi olmayan, antipruritik, hidratizan, keratolitik, antibakteriyel, penetrasyon artırıcı ve epidermal proliferasyonu önleyici etkileri olan bir bileşiktir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

% 0,75 metronidazol jelin, rozasea'lı 10 hastaya topikal olarak 1'er gram uygulanması sonrasında görülen sistemik konsantrasyonun, ortalama C_{maks} değeri 40,6 ng/mL olmak üzere 25 ng/mL (ölçüm sınırı) ile 66 mg/mL arasında değiştiği bildirilmiştir. 30 mg Metronidazol içeren bir çözeltinin oral uygulanmasının ardından ortalama C_{maks} değeri 850 ng/mL olarak bildirilmiştir (Doz düzeltmesi ile 212 ng/mL'ye eşdeğerdir). Topikal formülasyonun ortalama T_{maks} değeri 6 saat iken, bu değer oral çözeltilde 0,97 saat olarak bildirilmiştir.

Ayrıca 1 gram topikal metronidazol jelin yüze uygulanması sonucu ortalama maksimum serum metronidazol konsantrasyonu 29,1 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu değer, 250 mg metronidazol oral tablettten bir adet alınmasının ardından gerçekleşen ortalama maksimum serum metronidazol konsantrasyonunun % 0,5'inden daha azdır.

Sonuç olarak, topikal olarak uygulanan metronidazolün deriden emilimi oldukça düşüktür.

Üre'nin ise topikal uygulama sonrasında dermatofarmakokinetiği üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, topikal uygulama sonrası sistemik dolaşıma geçebilecek olan Metronidazol ve Üre'nin vücutta uğradığı dağılım, metabolizma ve eliminasyon yolları aşağıda belirtilmiştir.

Emilim: Metronidazolün deriden emilimi oldukça düşüktür. Üre ise, sağlıklı ve hasar görmüş insan derisinden sırasıyla % 9,5 ve % 67,9 oranında emilmektedir.

Dağılım: Metronidazol tüm vücut kompartmanlarına iyi bir şekilde dağılır ve serum proteinlerine önemli derecede bağlanmaz. En düşük oranda da yağ dokusunda bulunur. Üre ise kan, safra, lenf ve beyin-omurilik sıvısı gibi intraselüler ve ekstraselüler sıvılarda dağılır.

Biyotransformasyon: Metronidazol yan zincir oksidasyonu ve glukuronit oluşumu ile karaciğerde metabolize edilir. Üre ise protein metabolizmasının son ürünü olup, % 17 oranında metabolize olmaktadır. Ürenin ortalama metabolizasyon hızı günde 3,91 g'dır.

Eliminasyon: Metronidazol büyük ölçüde idrarla; değişmemiş ilaç, oksidatif metabolitler ve konjugatlar halinde atılır. Küçük bir miktarda feçeşte de saptanmıştır. Üre ise değişmemiş olarak idrarla atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum: Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Metronidazol, iyi bilinen bir farmasötik etkin madde olup hem Avrupa hem de İngiliz farmakopelerinde monografi bulunmaktadır.

13 haftalık bir kütanöz toksisite çalışmasında; %0,75 metronidazol jelin tavşanlara günlük olarak 0,13 - 13 mg/kg doz aralığında uygulanması sonucu etkin maddeye bağlı herhangi bir dermal veya sistemik etki gözlemlenmemiştir.

Fare ve sıçanlarda kronik oral alım içeren çalışmalarda; metronidazolün oral uygulanması sonucu karsinojenik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.

Yapılan bir çalışmada; intraperitoneal olarak metronidazol ile tedavi edilen (28 hafta boyunca her gün vücut ağırlığına oranla 15 mcg/g dozda) kılız farelerde, UV-kaynaklı cilt tümörlerinde önemli ölçüde artış gösterilmiştir.

Metronidazol; çeşitli in vitro bakteriyel deney sistemlerinde mutajenik etkinlik göstermiştir. Ek olarak, intraperitoneal enjeksiyon sonrası farelerde mikronüklei frekansında doz bağımlı artış gözlemlenmiş ve 1 - 24 ay arası sürede günlük 200 mg - 1200 mg metronidazol ile tedavi edilen Crohn hastalığı olan bireylerde kromozom anormalliklerinde artış bildirilmiştir. Ancak 8 ay boyunca tedavi edilen hastalarda, dolaşımdaki insan lenfositlerinde aşırı kromozomal anormallikler gözlemlenmemiştir.

Üre; vücut sıvılarında bol miktarda endojen olarak zaten bulunduğu için, toksik etkiye sebep olabilecek oranda emilime uğramaz. Klinik öncesi güvenliliği konusunda yapılmış çalışma mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum EDTA

Setostearil alkol

Gliserinmonostearat

İzopropilmiristat

Sıvı parafin

Beyaz yumuşak vazelin

Siklometikon

Polisorbat 80

Poloxamer 401

Polisorbat 20
Bütül hidroksianizol (E320)
Triklozan
Klorheksidin hidroklorür
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel muhafaza şartları mevcut değildir, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ağızı plastik kapakla kapatılmış, alüminyum tüpte 30 g krem.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ORVA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Atatürk Organize Sanayi Bölgesi / Çiğli / İzmir

8. RUHSAT NUMARASI

168/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 12.07.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ