

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosazol 1 % emulsiovoide

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metronidatsoli 10 mg/g

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Rosacea, johon liittyy eryteemaa, tulehduksellisia papuloita ja/tai pustuloita.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Voidetta levitetään **ohut** kerros hyvin puhdistetulle iholle kerran päivässä (iltaisin) tai jos on todettu, että vaikutus ei ole riittävä, voidaan käyttää kahdesti päivässä.

Seuraavaa annosteluohjetta voidaan noudattaa: Voidetta käytetään kerran päivässä kuukauden ajan. Jos vaikutus ei ole riittävä, jatketaan hoitoa käyttämällä voidetta kahdesti päivässä vielä kuukauden ajan. Taudin nopeasti uusiutuessa annostellaan kerran päivässä kahden kuukauden ajan.

Potilaat voivat käyttää Rosazolin levittämisen jälkeen kosmeettisia aineita, joilla ei ole komedogeenisiä, adstringoivia eikä muita rosaceaa mahdollisesti pahentavia ominaisuuksia.

Annostusta ei tarvitse sovittaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.  
Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu lapsipotilailla.

#### 4.3. Vasta-aiheet

Todettu yliherkkyys metronidatsolille, muille nitroimidatsolijohdoksille tai jollekin valmisteen aineosista.

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Voimakasta auringonvaloa ja solariumia on vältettävä hoidon aikana, ja etenkin 4 tunnin kuluessa voiteen levittämisen jälkeen (UV-säteily saattaa hajottaa metronidatsolin).  
Voidetta ei saa joutua silmiin eikä limakalvoille.

Jos Rosazolin käytön aikana esiintyy paikallisia ärsytysoireita, potilasta on kehoitettava käyttämään Rosazolia harvemmin tai keskeyttämään sen käyttö joksikin aikaa ja ottamaan tarvittaessa yhteyttä lääkäriin.

Metronidatsoli on nitroimidatsoli. Vaikkakaan paikallisen metronidatsolin käytön yhteydessä ei ole raportoitu hematologisia muutoksia, on sen käytössä kuitenkin syytä noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla havaitaan verisairauteen viittaavia oireita tai hänellä on aikaisemmin todettu jokin verisairaus.

Lääkeaineen tarpeetonta pitkäaikaista käyttöä on vältettävä. Joissakin tutkimuksissa on saatu viitteitä metronidatsolin karsinogeenisuudesta tietyillä eläinlajeilla (ks. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Tähän mennessä ei epidemiologisissa tutkimuksissa ole todettu karsinogeenisiä vaikutuksia ihmisellä.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutukset systeemisesti vaikuttavien lääkeaineiden kanssa ovat epätodennäköisiä, sillä metronidatsolin imeytyminen on vähäistä metronidatsolin paikallisen käytön jälkeen. Suun kautta tai laskimonsisäisesti annetun metronidatsolin käytön yhteydessä on kuvattu seuraavia yhteisvaikutuksia:

Disulfiraamin ja metronidatsolin peroraalinen yhteiskäyttö on aiheuttanut psykoottisia reaktioita. Disulfiraamin kaltainen reaktio on havaittu myös pienellä osalla potilaita, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti oraalista metronidatsolia ja alkoholia.

Oraalisesti annetun metronidatsolin on havaittu myös tehostavan varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien veren hyytymistä estäviä vaikutuksia (pidentää protrombiiniaikaa). Paikallisesti käytettävän metronidatsolin vaikutusta veren hyytymiseen ei tunneta.

Metronidatsolin on todettu nostaneen litiumin pitoisuutta seerumissa. Yhteiskäyttö on aiheuttanut potilailla litiummyrkytyksen ja/tai vakavia munuaisvaurioita.

Metronidatsoli on nostanut karbamatsepiinipitoisuutta ja aiheuttanut karbamatsepiinimyrkytyksen potilaalla.

Erään tutkimuksen mukaan metronidatsoli voi nostaa busulfaanin pitoisuutta plasmassa, mikä voi johtaa vakavaan busulfaanimyrkytykseen ja kuolemaan.

#### **4.6. Raskaus ja imetys**

Rosazolin käytöstä ei toistaiseksi ole kokemusta raskaana olevien potilaiden hoidossa.

Oraalisesti annettu metronidatsoli läpäisee istukan ja siirtyy nopeasti sikiön verenkiertoon. Oraalisen annon jälkeen sikiötoksisuutta ei kuitenkaan ole todettu hiirillä eikä rotilla. Vaikkakin voiteesta imeytyy metronidatsolia vain hyvin vähän ja harvoilla potilailla, Rosazolia tulisi käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen, sillä eläimillä suoritettujen lisääntymistoksisuustutkimusten avulla ei aina pystytä ennustamaan mahdollisia reaktioita ihmisillä, ja lisäksi suun kautta otettu metronidatsoli on osoittautunut karsinogeeniseksi joillakin jyrsijälajeilla.

Oraalisen annon jälkeen metronidatsoli erittyy äidinmaitoon plasmassa tavattavina pitoisuuksina. Vaikka pitoisuudet veressä ovat merkittävästi pienemmät iholle levitettävän metronidatsolin 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

Lääkkeen farmakodynaamisen profiilin sekä tähän mennessä kertyneen kliinisen kokemuksen perusteella Rosazolin ei pitäisi vaikuttaa ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Lääkkeen käytön yhteydessä on raportoitu alla olevassa taulukossa esitetyt, elinjärjestelmäluokkien mukaan ryhmitellyt, spontaanit haittavaikutukset.

Haittavaikutusten yleisyydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleiset:	kuiva iho, eryteema, kutina, epämiellyttävät tuntemukset iholla (polttelu, kipu, kirvely), ihoärsytys, rosacean paheneminen
Yleisyys tuntematon:	kosketusihottuma
<i>Hermosto</i>	
Melko harvinaiset:	heikentynyt tuntoaisti, parestesiat, makuhäiriöt (metallin maku suussa)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Melko harvinaiset:	pahoinvointi

#### 4.9. Yliannostus

Tiedot yliannostuksesta ihmisillä puuttuvat.

Rotilla suoritetuissa, akuuttia oraalista toksisuutta selvittäneissä kokeissa, joissa iholle levitettäväksi tarkoitettua, 0,75 %:sta (w/w) metronidatsoligeeliä annettiin aina 5 g:aan geeliä/kilo saakka, ei todettu minkäänlaisia toksisia vaikutuksia. Vastaavan annoksen saavuttamiseksi aikuisen, 72 kg painavan henkilön olisi nieltävä kahdentoista (12) 30 g:n Rosazol 1 % emulsiovoidetuubin sisällöt, ja 12 kg painavan lapsen olisi nieltävä kahden (2) 30 g:n Rosazol 1 % emulsiovoidetuubin sisällöt.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: D06BX01

Metronidatsolilla on alkueläimiä ja bakteereja tuhoava vaikutus, mutta sillä ei ole todettu merkittävää vaikutusta ihon normaaliflooraan. Metronidatsolilla on myös anti-inflammatorista ja immunosuppressiivista vaikutusta. Sen on todettu inhiboivan tulehdusvälittäjäaineiden vapautumista leukosyyteistä ja oksidanttien muodostumista neutrofiileissä *in vitro*.

Vaikutusmekanismi rosaceassa on toistaiseksi tuntematon, mutta käytettävissä olevat farmakologiset tiedot viittaavat siihen, että teho perustuu anti-inflammatoriseen ja mahdollisesti myös antibakteeriseen vaikutukseen.

## 5.2. Farmakokinetiikka

Käytettävissä oleva tieto iholle annosteltavan metronidatsolin farmakokinetiikasta on vähäistä. Yksittäisissä tapauksissa on voitu osoittaa hyvin vähäistä metronidatsolin perkutaanista imeytymistä, mutta määrät ovat olleet niin pieniä, että systeemivaikutus ei ole todennäköinen. Tutkimuksessa, jossa rosacea sairastavien potilaiden kasvoille levitettiin 0,5-1 g Rosazol 1% voidetta (vastaten 5-10 mg metronidatsolia) kerran päivässä, seerumin metronidatsolipitoisuudet olivat kuukauden hoidon jälkeen < 50 ng/ml. Noin 66 %:lla potilaista metronidatsolia ei voitu osoittaa seerumista ollenkaan.

Toisessa tutkimuksessa, jossa 1 % metronidatsolivoideetta levitettiin rosacea sairastavien tutkimuspotilaiden kasvoille kerran päivässä keskimääräisellä 3,75 mg:n annoksella (vaihteluväli 2,2–6,8 mg) yhden kuukauden ajan, metronidatsolipitoisuudet seerumissa vaihtelivat mittausrajan alapuolelle jäävästä pitoisuudesta 45 ng/ml pitoisuuteen. Noin 80 %:lla potilaista pitoisuus jäi mittausrajan alapuolelle.

## 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeemistä vaikutusta testaavissa toksisuustutkimuksissa Rosazol 1 % emulsiovoide osoitettiin turvalliseksi. Pitkäaikainen herkistymiskoe marsuilla oli negatiivinen.

Metronidatsolin akuutti toksisuus ilmenee ainoastaan hyvin suurilla peroraalisilla tai parenteraalisilla annoksilla. Korkeat annokset aiheuttivat apinoilla mikroskooppisia maksamuutoksia ja koirilla keskushermostollisia haittavaikutuksia. Rotilla LD<sub>50</sub> on yli 5 g/kg.

Metronidatsolilla ja erällä sen metaboliiteilla on todettu mutageenisia vaikutuksia bakteerianalyyysijärjestelmissä *in vitro*. Suun kautta kahden viikon ajan annetun metronidatsolin (500 mg/kg/vrk) on todettu aiheuttaneen genotoksisia muutoksia, kuten mitoottisen aktiivisuuden alenemista, kromosomimuutoksia ja mikrotumien muodostumista, somaattisissa soluissa hiirillä.

Suun kautta annetun metronidatsolin karsinogeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Nämä tutkimukset osoittivat, että oraalinen metronidatsoli lisää keuhkokasvaimien esiintymistä hiirillä ja aivolisäke-, kives- ja rintasyövän esiintymistä rotilla.

Näiden tulosten merkitys on epäselvä metronidatsolin paikalliselle käytölle. Epidemiologiset tutkimukset ihmisillä eivät ole osoittaneet lisääntyneitä karsinogeenista riskiä metronidatsolin käyttöön liittyen. Metronidatsolin mahdollisesta karsinogeenisesta vaikutuksesta ei ole raportoitu havaintoja ihmisillä sen useiden vuosikymmenien systeemisen käytön aikana.

Suun kautta annetun suuriannoksisen metronidatsolin (400-500 mg/kg/vrk 4-8 viikon ajan) on todettu aiheuttaneen spermatogeneesin alenemista, siittiöiden liikkuvuuden heikkenemistä ja epänormaalien siittiöiden muodostumista sekä osittain palautuvaa infertileettiä uroshiirillä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1. Apuaineet

Maitohappo, natriumlauryylisulfaatti, setyylialkoholi, emulgoitava setostearyylialkoholi (tyyppi A) ja puhdistettu vesi

### 6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

**6.3. Kestoaika**

2 vuotta.

**6.4. Säilytys**

Huoneenlämpö (15-25°C).

**6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Polyetyleenituubi 25 g ja 3 x 25 g

**6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisiä ohjeita.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group hf.  
Reykjavikurvegi 76-78  
IS-220 Hafnarfjordur  
Islanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9717

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.8.1988/ 8.8.1995 /7.6.2000

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.04.2011