

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

Aikuiset

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

Hoidon kesto aika lääkärin määräyksellä:

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.

Hoidon kesto aika itsehoidossa:

Voidetta käytetään kerran päivässä kuukauden ajan. Jos oireet jatkuvat kuukauden hoidon jälkeen tai palaavat alle kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen, on hakeuduttava lääkärin hoitoon.

Suosittelua hoidon kesto aikaa ei saa ylittää. Hoito on keskeytettävä, jos selvää kliinistä edistymistä ei ole havaittavissa.

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

Annostusta ei tarvitse sovittaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu lapsipotilailla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille nitroimidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.

Voimakasta auringonvaloa ja solariumia on vältettävä hoidon aikana, ja etenkin 4 tunnin kuluessa voiteen levittämisen jälkeen. UV-säteily saattaa hajottaa metronidatsolin inaktiiviseksi metaboliitiksi, minkä vuoksi sen teho heikkenee huomattavasti. Kliinisissä tutkimuksissa metronidatsolin ei ole ilmoitettu aiheuttavan fototoksisia häiritseviä vaikutuksia.

Metronidatsolin käytön yhteydessä on raportoitu ilmenneen vaikeita rakkulaisia ihoreaktioita kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) tai toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN). Jos Stevens–Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita tai merkkejä ilmenee, metronidatsolihoito on lopetettava välittömästi.

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. kohta 5.3). Tähän mennessä ei epidemiologisissa tutkimuksissa ole todettu karsinogeenisia 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 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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.

Imetys

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 kudos</i>	
Yleiset:	kuiva iho, eryteema, kutina, epämiellyttävät tuntemukset iholla (polttelu, kipu, kirvely), ihoärsytys, rosacean paheneminen
Yleisyys tuntematon:	Kosketusihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi
<i>Hermosto</i>	
Melko harvinaiset:	heikentynyt tuntoaisti, parestesiat, makuhäiriöt (metallin maku suussa)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Melko harvinaiset:	pahoinvointi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

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 annokseen 5 g/kg saakka, ei todettu minkäänlaisia toksisia vaikutuksia. Vastaavan annoksen saavuttamiseksi aikuisen, 72 kg painavan henkilön olisi nieltävä yhdentoista (11) 25 g:n Rosazol 1 % emulsiovoidetuubin sisällöt, ja 12 kg painavan lapsen olisi nieltävä lähes kahden (2) 25 g:n Rosazol 1 % emulsiovoidetuubin sisällöt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisesti käytettävät kemoterapia-aineet, 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 Farmakokineetiikka

Käytettävissä oleva tieto iholle annosteltavan metronidatsolin farmakokineetiikasta 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 % metronidatsolivoidetta 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 häiritseviä vaikutuksia. Rotilla LD₅₀ on yli 5 g/kg.

Metronidatsolilla ja eräillä sen metaboliiteilla on todettu mutageenisia vaikutuksia bakteerianalyysijärjestelmissä *in vitro*. Suun kautta kahden viikon ajan annetun metronidatsolin (500 mg/kg/vrk) on todettu aiheuttaneen genotoksia muutoksia, kuten mitotoottisen 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, emulgoituva setostearyylialkoholi (tyyppi A) ja puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyetyleenituubi 25 g ja 3 x 25 g

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9717

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.8.1988
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.5.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.10.2019