

Rozex[®]

M (R_x) F_f

Galderma Nordic

Kräm 0,75 %

(vit kräm)

Medel mot rosacea

Aktiv substans:

Metronidazol

ATC-kod:

D06BX01

Läkemedel från Galderma Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-06-16.

Indikationer

Behandling av inflammatoriska papler, pustler och erytem vid rosacea.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Rozex kräm ska appliceras 2 gånger dagligen, morgon och kväll. Den genomsnittliga behandlingstiden varierar i olika länder men den är vanligen 3-4 månader. Den rekommenderade behandlingstiden bör ej överskridas. Om behandlingen har visats ge effekt kan dock läkaren överväga förlängd behandling under ytterligare 3-4 månader beroende på sjukdomens svårighetsgrad. I kliniska studier har topikalt metronidazol för behandling av rosacea fortsatt i upp till 2 år. Behandlingen bör avslutas om den inte leder till klar förbättring.

Äldre

Dosen behöver inte justeras för äldre patienter.

Pediatrisk population

Rozex kräm rekommenderas ej till barn eftersom effekt- och säkerhetsdata saknas.

Administreringssätt

Krämen appliceras i ett tunt lager på påverkade hudområden. De hudområden som ska behandlas bör tvättas noga med mild tvål innan applicering. Patienten kan använda icke-komedogen och icke-astringerande kosmetika efter applicering av Rozex.

Varningar och försiktighet

Kontakt med ögon och slemhinnor bör undvikas. Om irritation uppkommer bör patienten rekommenderas att använda Rozex mindre ofta eller att tillfälligt upphöra med behandlingen och att om nödvändigt ta kontakt med läkare.

UV-exponering (solbad, solarium, sollampa) bör undvikas under behandling med metronidazol. Vid UV-exponering omvandlas metronidazol till inaktiv metabolit, därför minskar dess effekt signifikant. Fototoxiska biverkningar har inte rapporterats under kliniska studier med metronidazol.

Metronidazol är en nitroimidazol och bör användas med försiktighet av patienter som lider av eller har lidit av bloddyskrasi.

Ej nödvändig eller förlängd användning av detta läkemedel bör undvikas, eftersom data tyder på att metronidazol är carcinogent för vissa djurarter. Det finns i nuläget inga tecken på carcinogen effekt på människa (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Rozex kräm innehåller cetostearylalkohol som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem). Rozex kräm innehåller också 22 mg bensylalkohol (E1519) per gram, motsvarande 2,2% w/w, som kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

Interaktioner

Interaktion med systemiska läkemedel är osannolik eftersom absorptionen av metronidazol vid kutan applicering av Rozex är låg.

Det bör dock noteras att disulfiramliknande reaktioner har rapporterats hos ett fåtal patienter som tagit oralt metronidazol tillsammans med alkohol.

Oralt givet metronidazol har rapporterats förstärka effekten av warfarin och andra kumarin antikoagulantia vilket resulterar i en förlängd protrombintid. Effekten av topiskt givet metronidazol på protrombintid är emellertid inte känd.

Graviditet

Hittills finns ingen klinisk erfarenhet från användning av Rozex till gravida kvinnor. Vid oral administration passerar metronidazol placentabarriären och når snabbt fostrets blodomlopp. Inga fosterskador har observerats efter oral administrering av metronidazol hos varken råtta eller mus. Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid är prediktiva för människa och oralt administrerat metronidazol har visat sig vara carcinogent hos vissa gnagare bör dock metronidazol endast användas under graviditet om absolut nödvändigt.

Amning

Efter oral administration utsöndras metronidazol i modersmjölken i koncentrationer jämförbara med de i plasma. Koncentrationen i blodet är signifikant lägre efter lokalbehandling med Rozex än den som uppnås efter oral administrering till ammande mödrar. Bedömning bör göras i varje enskilt fall huruvida amning eller behandling bör avbrytas med hänsyn till hur viktigt läkemedlet är för modern.

Trafik

Baserat på den farmakodynamiska profilen och klinisk erfarenhet så bör inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner påverkas.

Biverkningar

Följande spontana biverkningar har rapporterats och är ordnade efter frekvens inom varje organsystem:

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: Hypoestesi, parestesi, dysgeusi (metallsmak).

Tabell 1. Rapporterade spontana biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Torr hud, erytem, pruritus, obehag i huden (brännande och stickande hudsmärta), hudirritation, försämring av rosacea.
	Ingen känd frekvens*	Kontaktdermatit, svullnad av ansiktet, fjällning.
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Hypoestesi, parestesi, dysgeusi (metallsmak).
Magtarmkanalen	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Illamående
* Kan inte beräknas från tillgängliga data		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns inga data om överdosering hos människor. Akuta orala toxicitetsstudier på råttor med topikal gelberedning innehållande 0,75% viktprocent (v/v) metronidazol visade ingen toxisk effekt med doser upp till 5 g av färdig produkt per kilo kroppsvikt (den högsta dosen). Denna dos motsvarar det perorala intaget på 12 tuber på 30 g Rozex kräm hos en vuxen person som väger 72 kg och 2 tuber hos ett barn som väger 12 kg.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Metronidazol har en antibakteriell och antiprotozoisk effekt mot ett flertal patogena mikroorganismer. Verkningsmekanismen vid rosacea är inte känd men effekten tyder på en antiinflammatorisk och/eller antibakteriell aktivitet.

Farmakokinetik

Efter en engångsdos av 1 g Rozex kräm applicerat i ansiktet på 12 friska individer uppmättes den maximala serumkoncentrationen till i medeltal ca 33 ng/ml metronidazol. Detta är mindre än 0,5% av motsvarande koncentration uppmätt hos samma individer efter intag av en 250 mg tablett (medel $C_{\max} = 7248$ ng/ml).

Metronidazol absorberas långsammare från krämberedningen jämfört med efter oral administrering och $T_{\max}$ inträffar ca 7 timmar senare med krämen jämfört med den orala tabletten.

Serumkoncentrationen för hydroxymetabolien (2-hydroxymetylmtronidazol) var vid huvuddelen av mättillfällena under detektionsgränsen.

AUC för 1 g lokalt applicerat kräm var 1,2% av AUC för en 250 mg tablett givet oralt som engångsdos.

Prekliniska uppgifter

Ingen hudirritation observerades hos kaniner efter en 24-timmars kutan applicering av Rozex under ocklusion på skadad och icke-skadad hud.

Metronidazol har *in vitro* visat mutagen effekt i flertalet bakteriemodeller. En dosberoende ökning av antalet mikrokärnor har dessutom observerats hos möss efter intraperitoneal injektion eller oral tillförsel.

Cancerstudier vid oral administrering har visat ökad frekvens av tumörer i lunga och lever hos mus, samt mammar- och levertumörer hos råtta, men var negativa hos hamster. En studie

gav dessutom en signifikant ökning av UV-inducerade hudtumörer hos hårlösa möss behandlade med metronidazol intraperitonealt (15 mikrogram/g och dag under 28 veckor).

Betydelsen av dessa resultat vid kutan användning av metronidazol vid behandling av rosacea är oklar. Det finns inga tecken på carcinogenicitet hos människa efter flera decenniers systemiskt bruk av metronidazol.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ett gram kräm innehåller metronidazol 7,5 mg (0,75%).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Cetostearylalkohol 100 mg/g

Bensylalkohol (E1519) 22 mg/g

Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol (E1519), isopropylpalmitat, glycerol, sorbitol 70% (icke-kristalliserande), emulgerande vax (cetostearylalkohol och polysorbat 60), mjölksyra och/eller natriumhydroxid och renat vatten.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för metronidazol är framtagen av företaget Sanofi AB för Flagyl, Flagyl®

Miljörisk: Användning av metronidazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metronidazol är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Metronidazol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.204 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1361.9 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Cyanobacteria (Anabaena flos-aquae)

EC_{10} 72 h (growth rate) = 13 500 µg/L

EC_{50} 72 h (growth rate) > 95 200 µg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 2 770 µg/L

Guideline: OECD 201

(Ref II)

Water flea, Daphnia magna:

Acute toxicity

EC_{50} 48 h (inhibition of motility) > 100 000 µg/L

Guideline: OECD 202

(Ref III)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reduction in reproduction) = 250 000 µg/L

Guideline: OECD 211

(Ref IV)

Fish embryos (Danio rerio)

Acute toxicity

LC_{50} 96 h (mortality) > 100 000 µg/L

Guideline: OECD 236

(Ref V)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 1350 µg/L

The PNEC (µg/L) = $13\,500/10 = 1350$ µg/L

To calculate the PNEC from an anti-microbial effect study with *cyanobacteria*, a default assessment factor of 10 is applied to the

EC₁₀. The EC₁₀ is preferred over the NOEC for PNEC derivation, even if the former is higher than the latter.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.204/1350 = 0.00015, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase

“Use of metronidazole has been considered to result in insignificant environmental risk”

Biodegradation

Ready degradability

Test results showed 1 % degradation in 28 days.

(OECD 301)

(Ref VI)

Justification of chosen degradation phrase:

Metronidazole failed to pass the ready degradation test, justifying the phrase: "Metronidazole is potentially persistent".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

logP = -0.15 (pH unknown, source ALOGPS)

(Ref VII)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since logP < 4, metronidazole has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Metronidazole is partially metabolised by oxidation and hydroxylation and is also conjugated with glucuronic acid. The active metabolite is hydroxymetronidazole. Excretion of unchanged metronidazole and its metabolites occurs mainly via the urine. A small portion is eliminated via the bile. (Ref VIII)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008, Guidance on information requirements and chemical safety assessment. <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements>
- II. Sanofi, Internal Report: Metronidazole: Toxicity to *Anabaena flos-aque* in an Algal Growth Inhibition Test. Report # 127651218. 2018
- III. Sanofi, Internal Report: Metronidazole: Acute Toxicity to *Daphnia magna* in a Static 48-hour Immobilisation Test. Report # 127651220.2018
- IV. L. Wollenberger, B. Halling-Sørensen, K.O Kusk, Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*, Chemosphere, Volume 40, Issue 7, 2000, Pages 723-730
- V. Sanofi, Internal Report: Metronidazole: Acute Toxicity to Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos in a 96-hour Static Limit Test. Report # 127651238.2018
- VI. Ings RMJ, Law GL, Parnell EW, 1966, The metabolism of metronidazole (1-2'-hydroxyethyl-2-methyl-5-nitroimidazole), Biochemical Pharmacology, 15, 515-519.
- VII. DrugBank - Metronidazole, retrieved from drugbank.com 2021-05-14, find here.
- VIII. SmPC of Flagyl 200 mg tablet, retrieved from SE MPA 2021-08-18, find here.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

*Krä*m 0,75 % vit kräm

30 gram tub, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare

50 gram tub, 161:16, F, Övriga förskrivare: tandläkare