

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROZEX 0,75% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di crema contengono:

Principio Attivo:

Metronidazolo 0,75 g

Eccipienti con effetti noti:

Alcol cetilstearylco 81-106 mg/g

Un grammo di crema contiene 22 mg di alcol benzilico (E1519).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rozex 0,75% crema è indicato nel trattamento topico della rosacea nelle sue manifestazioni eritematose e papulo-pustolose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Applicare due volte al giorno, mattina e sera, un sottile strato di Rozex 0,75% crema sull'area interessata, opportunamente deterisa con un detergente delicato, frizionando leggermente.

Dopo l'applicazione di Rozex 0,75% crema è possibile utilizzare cosmetici non comedogenici e non astringenti. Il trattamento nei pazienti anziani non richiede un adeguamento del dosaggio.

Durante l'uso clinico i miglioramenti si sono verificati entro le prime tre settimane di trattamento e sono continuati progressivamente fino alla 12a settimana. La durata media del trattamento varia, di solito, da tre a quattro mesi. La durata raccomandata del trattamento non deve essere superata. Tuttavia, nel caso in cui è stato dimostrato un evidente beneficio il trattamento può essere prolungato secondo parere medico per un ulteriore periodo che varia da tre a quattro mesi in base alla gravità della condizione.

In studi clinici, la terapia topica con metronidazolo per il trattamento della rosacea è proseguita fino a due anni. In assenza di un evidente miglioramento clinico la terapia deve essere interrotta.

Popolazione pediatrica

In assenza di dati sulla sicurezza e efficacia, l'uso di Rozex 0,75% crema non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare il contatto con gli occhi e le mucose.

In corso di terapia con metronidazolo evitare l'esposizione ai raggi UV (esposizione ai raggi solari, solarium e lampade solari).

Il metronidazolo si converte in metabolita inattivo per effetto dell'esposizione UV, pertanto la sua efficacia diminuisce significativamente.

Negli studi clinici non sono stati riportati effetti indesiderati di fototossicità in relazione al metronidazolo.

Qualora dovesse manifestarsi una reazione dovuta ad irritazione locale, si consiglia di ridurre il numero delle applicazioni giornaliere del farmaco o di sospenderne la somministrazione secondo il parere del medico.

Il metronidazolo è un composto nitroimidazolico e va quindi impiegato con prudenza nei pazienti con discrasia ematica.

Evitare l'uso non necessario e prolungato di questo medicinale.

E' dimostrato che il metronidazolo è cancerogeno in alcune specie animali. Non ci sono dati che dimostrino il suo effetto cancerogeno nell'uomo.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

Rozex 0,75% crema contiene: alcool cetilstearylco che può causare reazioni sulla pelle localizzate (ad es. dermatite da contatto). Questo medicinale contiene inoltre 22 mg di alcol benzilico (E1519) per grammo, equivalente a 2,2% w/w, che può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Considerando lo scarso assorbimento sistemico di Rozex 0,75% crema applicato per via topica, interazioni negative con altri farmaci risultano quantitativamente irrilevanti.

Il metronidazolo somministrato per via orale può portare ad un potenziamento degli effetti dei farmaci anticoagulanti. Un aumento del tempo di protrombina è stato osservato dopo somministrazione contemporanea di metronidazolo orale e di un anticoagulante orale di tipo cumarinico (Warfarin). L'effetto del metronidazolo topico sul tempo di protrombina non è noto.

Inoltre in un ristretto numero di pazienti che assumevano contemporaneamente metronidazolo orale e alcool si è verificata una reazione simile a quella che si verifica con Disulfiram.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli studi condotti sugli animali, il metronidazolo somministrato per via orale attraversa la placenta, entra nella circolazione fetale e non è risultato né teratogeno né embriotossico ai dosaggi terapeutici; poiché non esistono dati clinici sugli effetti di preparazioni topiche somministrate in gravidanza, durante tale periodo il farmaco deve essere utilizzato soltanto nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Allattamento

Dopo la somministrazione orale, le concentrazioni di metronidazolo nel latte materno sono simili a quelle trovate nel plasma.

Per quanto riguarda la somministrazione topica di Rozex 0,75% crema durante l'allattamento, è opportuno valutare la possibilità di sospendere l'allattamento o l'impiego del farmaco a seconda delle effettive necessità, anche se i livelli serici del farmaco sono significativamente ridotti rispetto ai livelli raggiunti a seguito di somministrazione orale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rozex 0,75% crema non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'uso topico di Rozex 0,75% crema si sono verificate solo reazioni locali di lieve entità.

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse spontanee e queste sono state ordinate per frequenza all'interno di classificazioni per sistemi e organi, secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

molto raro ($< 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: secchezza cutanea, eritema, prurito, fastidio cutaneo (bruciore, dolore cutaneo, dolore pungente), irritazione cutanea, peggioramento della rosacea.

Non nota: dermatite da contatto, esfoliazione della cute, tumefazione del viso .

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: ipoestesia, parestesia, disgeusia (gusto metallico).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di iperdosaggio con l'uso topico di Rozex 0,75% crema nell'uomo.

Studi di tossicità acuta orale con formulazione topica di gel a base di metronidazolo allo 0,75% p/p nei ratti non hanno mostrato un'azione tossica a dosi fino a 5 g dose massima somministrata di prodotto finito per chilo corporeo. Tale dose è equivalente all'assunzione orale di 12 tubi da 30 g di Rozex crema per un adulto il cui peso è di 72 kg e di 2 tubi da 30 g per un bambino il cui peso è di 12 kg.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: chemioterapici per uso topico

Codice ATC: D06BX01

Il metronidazolo o 1-2'-idrossietil-2-metil-5 nitroimidazolo è un composto nitroimidazolico di sintesi dotato di attività antiprotozoaria ed antibatterica ampiamente documentate in letteratura.

Il meccanismo di azione del metronidazolo nel trattamento della rosacea non è del tutto noto, i dati farmacologici indicano un'attività basata sull'azione antibatterica e antinfiammatoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione topica di 1 g di Rozex 0,75% crema sul viso di 12 volontari ha portato ad una concentrazione massima sierica di metronidazolo in media di 32,9 ng/ml (intervallo 14,8 - 54,4 ng/ml) che appariva tra le 6 e le 24 ore dopo la somministrazione; le concentrazioni sieriche dell'idrossimetabolita (2-idrossimetilmetronidazolo) sono state nella maggior parte degli intervalli di tempo sotto il limite quantificabile del metodo analitico (< 9,6 ng/ml) e la C_{max} variava da un valore al di sotto del limite quantificabile a 17,5 ng/ml ed appariva tra le 8 e le 24 ore dopo la somministrazione. A seguito della somministrazione orale di una compressa di metronidazolo da 250 mg effettuata negli stessi soggetti, la C_{max} del metronidazolo era in media di 7248 ng/ml (intervallo 4270 - 13970 ng/ml), verificatasi tra le 0,25 e le 4 ore dalla somministrazione e la C_{max} dell'idrossimetabolita variava da 626 a 1788 ng/ml con picchi tra le 4 e le 12 ore.

La concentrazione massima plasmatica a seguito di somministrazione topica rappresenta meno dell'1% di quella ottenuta a seguito di somministrazione orale.

L'ampiezza dell'esposizione (area sotto la curva A.U.C.) a seguito dell'applicazione di 1 grammo di metronidazolo somministrato topicamente è l'1,36% della A.U.C. ottenuta a seguito di una dose orale di 250 mg di metronidazolo (media = 912,7 ng.hr/ml e approssimativamente 67207 ng.hr/ml rispettivamente). I dati di farmacocinetica riferiti all'uomo hanno dimostrato che la biodisponibilità del metronidazolo a seguito dell'applicazione cutanea è simile sia per la crema che per il gel.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A seguito della somministrazione orale il metronidazolo ha mostrato di avere una attività cancerogena in vari studi effettuati nei ratti e nei topi ma non nei criceti.

Il metronidazolo ha mostrato attività mutagenica in diversi sistemi di determinazione batterica in vitro.

Inoltre nei topi è stato osservato, a seguito di iniezioni intraperitoneali, un aumento nella frequenza dei micronuclei; in pazienti con la malattia di Crohn, trattati con 200-1200 mg/die di metronidazolo da 1 a 24 mesi, è stato riportato un aumento delle aberrazioni cromosomiche. Comunque nessuna aberrazione cromosomica in eccesso è stata osservata nei linfociti umani circolanti in pazienti trattati per 8 mesi.

Somministrando il metronidazolo per via intraperitoneale in topi glabri (15 µg per g di peso corporeo e per giorno per 28 settimane) si è verificato un aumento significativo dei tumori della pelle UV-indotti.

Sebbene la significatività di tali studi nell'uomo non sia chiara, i pazienti dovrebbero evitare o minimizzare l'esposizione al sole delle zone trattate con metronidazolo topico.

Nessuna irritazione cutanea si è verificata in conigli dopo applicazione topica di Rozex 0,75% crema su pelle abrasa e non abrasa sotto occlusione. Nessun effetto sistemico o dermico correlato si è verificato

durante uno studio di tossicità cutanea durato 13 settimane nel quale la formulazione in gel di metronidazolo 0,75% è stata applicata quotidianamente su conigli a dosi tra 0,13 e 13 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cere emulsionate (alcol cetilstearilico e polisorbato 60), sorbitolo non cristallizzato al 70%, glicerolo, isopropilpalmitato, alcol benzilico (E1519), acido lattico e/o idrossido di sodio per aggiustare il pH, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo da 30 g o 50 g.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Galderma Italia S.p.A.
via Manara Luciano, 15
20122 - Milano

8. Numero dell' autorizzazione all'immissione in commercio

028809034 "0,75% crema" 1 tubo da 30g

028809085 "0,75% crema" 1 tubo da 50g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 1995/Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROZEX 0,75% gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di gel contengono:

Principio attivo:

Metronidazolo 0,75 g

Eccipienti con effetti noti:

Un grammo di gel contiene 30 mg di propilene glicole (E1520)

Metile paraidrossi benzoato (E218) 0,8 mg/g

Propile paraidrossi benzoato (E216) 0,2 mg/g.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rozex 0,75% gel è indicato nel trattamento topico della rosacea nelle sue manifestazioni eritematose e papulo-pustolose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Applicare due volte al giorno, mattina e sera, un sottile strato di Rozex 0,75% gel sull'area interessata, opportunamente deteresa con un detergente delicato, frizionando leggermente.

Dopo l'applicazione di Rozex 0,75% gel è possibile utilizzare cosmetici non comedogenici e non astringenti. Il trattamento nei pazienti anziani non richiede un adeguamento del dosaggio.

La durata media del trattamento varia da tre a quattro mesi.

Tale durata non deve essere superata. Tuttavia, nel caso in cui è stato dimostrato un evidente beneficio il trattamento può essere prolungato secondo parere medico per un ulteriore periodo che varia da tre a quattro mesi in base alla gravità della condizione.

In studi clinici, la terapia topica con metronidazolo per il trattamento della rosacea è proseguita fino a due anni. In assenza di un evidente miglioramento clinico la terapia deve essere interrotta.

Popolazione pediatrica

In assenza di dati sulla sicurezza e l'efficacia, l'uso di Rozex 0,75% gel non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 14 anni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare il contatto con gli occhi e le mucose. Preparazioni topiche a base di metronidazolo possono causare lacrimazione, evitare quindi il contatto con gli occhi.

In corso di terapia con metronidazolo evitare l'esposizione ai raggi UV (esposizione ai raggi solari, *solarium* e lampade solari).

Il metronidazolo si converte in metabolita inattivo per effetto dell'esposizione UV, pertanto la sua efficacia diminuisce significativamente.

Negli studi clinici non sono stati riportati effetti indesiderati di fototossicità in relazione al metronidazolo.

L'efficacia e la tollerabilità del metronidazolo non sono state verificate nei pazienti in età pediatrica, pertanto se ne sconsiglia la somministrazione, in via precauzionale, nei bambini di età inferiore ai 14 anni.

Qualora dovesse manifestarsi una reazione dovuta ad irritazione locale, si consiglia di ridurre il numero delle applicazioni giornaliere del farmaco o di sospenderne la somministrazione secondo il parere del medico.

Il metronidazolo è un composto nitroimidazolico e va quindi impiegato con prudenza nei pazienti con discrasia ematica.

Evitare l'uso non necessario e prolungato di questo medicinale .

E' dimostrato che il metronidazolo è cancerogeno in alcune specie animali. Non ci sono dati che dimostrino il suo effetto cancerogeno nell'uomo.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

Rozex 0,75% gel contiene: metile paraidrossi benzoato (E218) e propile paraidrossi benzoato (E216) che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). Questo medicinale contiene 30 mg di propilene glicole (E1520) per grammo, equivalente a 3% w/w, che può causare irritazione della pelle.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Considerando lo scarsissimo assorbimento sistemico di Rozex 0,75% gel applicato per via topica, interazioni negative con altri farmaci risultano quantitativamente irrilevanti.

Il metronidazolo somministrato per via orale può portare ad un potenziamento degli effetti dei farmaci anticoagulanti. Un aumento del tempo di protrombina è stato osservato dopo somministrazione contemporanea di metronidazolo orale e di un anticoagulante orale di tipo cumarinico (Warfarin).

Non è noto l'effetto del metronidazolo topico sul tempo di protrombina.

Inoltre in un ristretto numero di pazienti che assumevano contemporaneamente metronidazolo orale e alcool si è verificata una reazione simile a quella che si verifica con Disulfiram.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli studi condotti sugli animali, il metronidazolo non è risultato né teratogeno né embriotossico ai dosaggi terapeutici, ma poiché non esistono dati clinici sugli effetti di preparazioni topiche somministrate in gravidanza, durante tale periodo il farmaco deve essere utilizzato soltanto nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Allattamento

Dopo la somministrazione orale, le concentrazioni di metronidazolo nel latte materno sono simili a quelle trovate nel plasma. Benché i livelli sierici del farmaco in seguito ad applicazione topica siano significativamente ridotti, è opportuno valutare la possibilità di sospendere l'allattamento o l'impiego del farmaco a seconda delle effettive necessità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rozex 0,75% gel non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In relazione allo scarso e spesso inesistente assorbimento sistemico susseguente all'applicazione topica del metronidazolo gel allo 0,75%, con questa formulazione non sono stati rilevati gli effetti indesiderati registrati con la forma orale.

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse spontanee e queste sono state ordinate per frequenza all'interno di classificazioni per sistemi e organi, secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

molto raro ($< 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: secchezza cutanea, eritema, prurito, fastidio cutaneo (bruciore, dolore cutaneo, dolore pungente) irritazione cutanea, peggioramento della rosacea.

Non nota: dermatite da contatto, esfoliazione della cute, tumefazione del viso .

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: ipoestesia, parestesia, disgeusia (gusto metallico)

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea

Sono stati segnalati casi di lacrimazione quando il gel è stato applicato troppo vicino agli occhi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di iperdosaggio con l'uso topico di Rozex 0,75% gel nell'uomo.

Studi di tossicità acuta orale con formulazione topica di gel a base di metronidazolo allo 0,75% nei ratti non hanno mostrato un'azione tossica a dosi fino a 5 g dose massima somministrata di prodotto finito per chilo corporeo. Tale dose è equivalente all'assunzione orale di 12 tubi da 30 g di Rozex gel per un adulto il cui peso è di 72 kg e di 2 tubi da 30 g per un bambino il cui peso è di 12 kg.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: chemioterapici per uso topico

Codice ATC: D06BX01

Il metronidazolo o 1-2'-idrossietil-2-metil-5 nitroimidazolo è un composto nitroimidazolico di sintesi dotato di un'attività antiprotozoaria ed antibatterica ampiamente documentate in letteratura.

Rozex 0,75% gel agisce riducendo le lesioni infiammatorie in pazienti affetti da rosacea. Il meccanismo farmacologico di questa attività sembra essere quella di un possibile ruolo antinfiammatorio del farmaco, come principale risultante di un effetto antiossidante nei confronti delle funzioni dei granulociti neutrofili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica condotti sull'uomo con Rozex 0,75% gel e con altre preparazioni topiche a base di metronidazolo, hanno evidenziato uno scarsissimo assorbimento sistemico: i risultati di uno studio eseguito su 10 pazienti trattati con Rozex 0,75% gel applicato per via topica, dimostrano che l'assorbimento sistemico è assente nel 30% dei casi, e nel rimanente 70% le concentrazioni sieriche sono minime ed inferiori ai limiti di rilevazione HPLC.

In un altro studio, dopo un mese di trattamento giornaliero con metronidazolo crema all'1% sono state trovate tracce dell'assorbimento sistemico del metronidazolo nel 25% dei pazienti trattati. Sulla base di questi dati, risulta altamente improbabile una significativa tossicità sistemica a seguito dell'applicazione topica di Rozex 0,75% gel.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta hanno dimostrato che il metronidazolo allo 0,75%, somministrato per via orale al dosaggio di 5 g/Kg nel ratto non evidenzia segni di tossicità. Infatti non si sono manifestati segni clinici di tossicità, né mortalità e l'esame necroscopico non ha evidenziato lesioni macroscopiche.

Nelle prove di tossicità acuta oculare condotte nel coniglio in seguito all'instillazione di 1 ml di prodotto, non si è evocata nessuna risposta dolorosa ed il test con fluoresceina sodica non ha rivelato lesioni corneali.

Le prove di tossicità cronica dermatologica nel coniglio, indicano che Rozex 0,75% gel non provoca effetti tossici cutanei anche dopo l'applicazione topica di 13 mg/Kg per 90 giorni.

Nell'uomo, gli studi di irritazione e sensibilizzazione sono risultati negativi ed anche nelle ricerche cliniche non è stato evidenziato alcun rischio di grave tossicità locale.

Poiché l'assorbimento sistemico di Rozex 0,75% gel è scarso e spesso inesistente (vedi oltre), sembra ragionevole affermare che l'impiego di questa formulazione non comporti rischi di embriotossicità o teratogenesi né induca gli effetti negativi riportati con la forma orale del farmaco.

Nell'uomo non esistono segnalazioni di aumentato rischio cancerogeno anche dopo prolungati trattamenti per via orale quindi, lo scarso assorbimento sistemico dopo applicazione topica di Rozex 0,75% gel rende quantitativamente irrilevante l'eventuale rischio di cancerogenesi.

In numerosi esperimenti di mutagenesi in vitro ed in vivo con cellule di mammifero, il metronidazolo ed i suoi principali metaboliti hanno generalmente prodotto risultati negativi. Non sono state inoltre dimostrate alterazioni cromosomiche attribuibili all'impiego di metronidazolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomer 940, Disodio edetato, **Metile paraidrossi benzoato (E218)**, **propilene glicole (E1520)**, **Propile para-idrossi benzoato (E216)**, Sodio idrossido (per aggiustare il pH), Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo da 30 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Galderma Italia S.p.A.
via Manara Luciano, 15
20122 - Milano

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. 028809022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 1995/Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2023

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROZEX 0,75% emulsione cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di emulsione cutanea contengono:

Principio Attivo:

Metronidazolo 0,75 g

Eccipienti con effetti noti:

alcool stearilico 2,0% w/w (20mg/g)

potassio sorbato 0,2% w/w (2mg/g) (E202).

Un grammo di emulsione cutanea contiene 13mg di alcol benzilico (E1519).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione cutanea

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rozex 0,75% emulsione cutanea è indicato nel trattamento topico della rosacea nelle sue manifestazioni eritematose e papulo-pustolose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Applicare due volte al giorno, mattina e sera, un sottile strato di emulsione cutanea sull'area interessata, opportunamente deteresa con un detergente delicato, frizionando leggermente.

Dopo l'applicazione di Rozex 0,75% emulsione cutanea è possibile utilizzare cosmetici non comedogenici e non astringenti. Il trattamento nei pazienti anziani non richiede un adeguamento del dosaggio.

Il periodo medio di trattamento va dai tre ai quattro mesi. La durata raccomandata del trattamento non deve essere superata. Tuttavia, nel caso in cui è stato dimostrato un evidente beneficio, il trattamento può essere prolungato secondo parere medico per un ulteriore periodo che varia da tre a quattro mesi in base alla gravità della condizione.

In alcuni studi clinici la terapia con metronidazolo topico per la rosacea è stata continuata per due anni.

In assenza di un evidente miglioramento clinico la terapia deve essere interrotta.

Popolazione pediatrica

In assenza di dati sulla sicurezza e efficacia, l'uso di Rozex 0,75% emulsione cutanea non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare il contatto con gli occhi e le mucose. In corso di terapia con metronidazolo evitare l'esposizione ai raggi UV (esposizione ai raggi solari, solarium e lampade solari).

Il metronidazolo si converte in metabolita inattivo per effetto dell'esposizione UV, pertanto la sua efficacia diminuisce significativamente.

Negli studi clinici non sono stati riportati effetti indesiderati di fototossicità in relazione al metronidazolo.

Qualora dovesse manifestarsi una reazione dovuta ad irritazione locale, si consiglia di ridurre il numero delle applicazioni giornaliere del farmaco o di sospenderne la somministrazione secondo il parere del medico.

Il metronidazolo è un composto nitroimidazolico e va quindi impiegato con prudenza nei pazienti con discrasia ematica.

Evitare l'uso non necessario e prolungato di questo medicinale.

E' dimostrato che il metronidazolo è cancerogeno in alcune specie animali. Non ci sono dati che dimostrino il suo effetto cancerogeno nell'uomo.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

Rozex 0,75% emulsione cutanea contiene alcool stearilico e potassio sorbato che possono causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto). Questo medicinale contiene inoltre 13 mg di alcol benzilico (E1519) per grammo, equivalente a 1,3% w/w, che può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Considerando lo scarso assorbimento sistemico di Rozex 0,75% emulsione cutanea applicato per via topica, interazioni negative con altri farmaci risultano quantitativamente irrilevanti.

Il metronidazolo somministrato per via orale può portare ad un potenziamento degli effetti dei farmaci anticoagulanti. Un aumento del tempo di protrombina è stato osservato dopo somministrazione contemporanea di metronidazolo orale e di un anticoagulante orale di tipo cumarinico (Warfarin).

L'effetto del metronidazolo topico sul tempo di protrombina non è noto.

Inoltre in un ristretto numero di pazienti che assumevano contemporaneamente metronidazolo orale e alcool si è verificata una reazione simile a quella che si verifica con Disulfiram.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Negli studi condotti sugli animali, il metronidazolo somministrato per via orale attraversa la placenta, entra nella circolazione fetale e non è risultato né embriotossico né fetotossico ai dosaggi terapeutici; poiché non esistono dati clinici sugli effetti di preparazioni topiche somministrate in gravidanza, durante tale periodo il farmaco deve essere utilizzato soltanto nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Allattamento

Dopo la somministrazione orale, le concentrazioni di metronidazolo nel latte materno sono simili a quelle trovate nel plasma.

Per quanto riguarda la somministrazione topica di Rozex 0,75% emulsione cutanea durante l'allattamento, è opportuno valutare la possibilità di sospendere l'allattamento o l'impiego del farmaco a seconda delle effettive necessità, anche se i livelli serici del farmaco sono significativamente ridotti rispetto ai livelli raggiunti a seguito di somministrazione orale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rozex 0,75% emulsione cutanea non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'uso topico di Rozex 0,75% emulsione cutanea si sono verificate solo reazioni locali di lieve entità.

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse spontanee e queste sono state ordinate per frequenza all'interno di classificazioni per sistemi e organi, secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

molto raro ($< 1/10.000$)

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: secchezza cutanea, eritema, prurito, fastidio cutaneo (bruciore, dolore cutaneo, dolore pungente), irritazione cutanea, peggioramento della rosacea.

Non nota: dermatite da contatto, esfoliazione della cute, tumefazione del viso

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: ipoestesia, parestesia, disgeusia (gusto metallico)

Patologie gastrointestinali:

Non comune: nausea

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di iperdosaggio con l'uso topico di Rozex 0,75% emulsione cutanea nell'uomo. Studi di tossicità acuta orale con formulazione topica di gel a base di metronidazolo allo 0,75% p/p nei ratti non hanno mostrato un'azione tossica a dosi fino a 5 g dose massima somministrata di prodotto finito per chilo corporeo. Tale dose è equivalente all'assunzione orale di 12 tubi da 30 g di Rozex emulsione cutanea per un adulto il cui peso è di 72 kg e di 2 tubi da 30 g per un bambino il cui peso è di 12 kg.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: chemioterapici per uso topico

Codice ATC: D06BX01

Il metronidazolo o 1-2'-idrossietil-2-metil-5 nitroimidazolo è un composto nitroimidazolico di sintesi dotato di attività antiprotozoaria ed antibatterica ampiamente documentate in letteratura.

Il meccanismo di azione del metronidazolo nel trattamento della rosacea non è del tutto noto, i dati farmacologici indicano un'attività basata sull'azione antibatterica e antinfiammatoria.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione topica di 1 g di Rozex 0,75% emulsione cutanea sul viso di 12 volontari ha portato ad una concentrazione massima serica di metronidazolo in media di 34,4 ng/ml (intervallo 19,7 – 63,8 ng/ml); questo è meno dello 0,5% della C_{max} riportata nello stesso soggetto con la somministrazione orale di una compressa di metronidazolo da 250 mg (media C_{max} = 7248 ng/ml; intervallo 4270 - 13970 ng/ml).

La T_{lag} e T_{max} per il metronidazolo a seguito di somministrazione topica era significativamente (p < 0,05) prolungata se comparata alla somministrazione orale, la T_{max} si è verificata 7,8 ore (95% di intervallo di confidenza: 3,6-12,1 ore) più tardi con la formulazione topica.

La C_{max} dell'idrossimetabolita dopo la somministrazione orale di 250 mg di metronidazolo varia tra 626 e 1788 ng/ml con il picco tra le 4 e 12 ore. Dopo somministrazione topica le concentrazioni seriche dell'idrossimetabolita (2-idrossimetilmetronidazolo) sono state nella maggior parte degli intervalli di tempo sotto il limite quantificabile del metodo analitico (< 9,6 ng/ml) e la C_{max} variava da un valore al di sotto del limite quantificabile a 17,3 ng/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In numerosi esperimenti di mutagenesi in vitro ed in vivo con cellule di mammifero, il metronidazolo ed i suoi principali metaboliti hanno generalmente prodotto risultati negativi. Non sono state inoltre dimostrate alterazioni cromosomiche attribuibili all'impiego di metronidazolo.

La carcinogenicità del metronidazolo attraverso somministrazione orale è stata valutata in ratti, topi e criceti. Gli studi condotti hanno mostrato che il metronidazolo causa un aumento dell'incidenza dei tumori del polmone nei topi e probabilmente di altri tumori, inclusi quelli del fegato nel ratto. Al contrario, due studi carcinogenetici sulla durata della vita effettuati sui criceti hanno prodotto risultati negativi.

Inoltre, somministrando il metronidazolo per via intraperitoneale in topi glabri (15 µg per g di peso corporeo e per giorno per 28 settimane) si è verificato un aumento significativo dei tumori della pelle UV-indotti.

Sebbene la significatività di tali studi nell'uomo in riferimento all'utilizzo cutaneo del metronidazolo nel trattamento della rosacea non sia chiara, e considerando che in anni di uso sistemico non è stato evidenziato alcun potenziale carcinogeno nell'uomo, si consiglia comunque di evitare o minimizzare l'esposizione al sole delle zone trattate con metronidazolo topico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomer 941, alcol benzilico (E1519), glicerolo, macrogol 400, steareth-21, gliceril stearato/PEG-100 stearato, alcool **stearilico**, paraffina liquida leggera, ciclometicone, potassio sorbato (E202), acido lattico e/o idrossido di sodio per aggiustare il pH, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo da 30 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Galderma Italia S.p.A.
Via Manara Luciano, 15
20122 - Milano

8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 028809073

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

MAGGIO 2000/NOVEMBRE 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2023