

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROSICED 7,5 mg/g Crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di crema contiene metronidazolo (0,75% m/m)7,5 mg

Eccipiente con effetto noto:

Glicole Propilenico 200 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema

Crema soffice di colore da bianco ad avorio

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ROSICED 7,5 mg/g Crema è indicata negli adulti per il trattamento topico delle manifestazioni papulo-pustolose infiammatorie della rosacea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Applicare e massaggiare delicatamente uno strato sottile di crema sulla pelle affetta del viso due volte al giorno, mattina e sera, per una durata abituale del trattamento da 3 a 4 mesi. Se necessario, il trattamento può essere continuato (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici, la terapia topica con metronidazolo per il trattamento della rosacea è proseguita fino ad un massimo di 2 anni. In assenza di miglioramento clinico, la terapia deve essere interrotta.

Popolazione anziana

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio per i pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di ROSICED 7,5 mg/g Crema nei bambini; pertanto ROSICED 7,5 mg/g Crema non deve essere usata nei bambini.

Modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Le zone da trattare devono essere deterse prima dell'applicazione della crema. I pazienti possono utilizzare cosmetici non-comedogenici e non-astringenti dopo l'applicazione della crema.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Ipersensibilità ai medicinali contenenti metronidazolo o altri 5-nitroimidazoli come ROSICED 7,5 mg / g Crema. L'unica eccezione è costituita da casi di infezioni potenzialmente letali e se altri medicinali sono risultati inefficaci.
- Durante il primo trimestre della gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare il contatto con gli occhi e le mucose. In caso di contatto, la crema deve essere rimossa accuratamente con acqua.

Se si manifestasse irritazione, occorre informare il paziente di usare ROSICED 7,5 mg/g Crema meno frequentemente o di sospendere temporaneamente la terapia e di sentire il medico per un consiglio, se necessario.

Evitare l'esposizione alla luce ultravioletta (bagni solari, solarium, lampade solari), durante la terapia con ROSICED 7,5 mg/g Crema.

Il metronidazolo si trasforma in metabolita inattivo a causa dell'esposizione ai raggi ultravioletti (UV), quindi la sua efficacia diminuisce significativamente. Negli studi clinici non sono stati riportati effetti indesiderati fototossici correlati a metronidazolo.

Il metronidazolo è un nitroimidazolo. Per questo ROSICED 7,5 mg/g Crema deve essere utilizzata con cautela in pazienti con evidenza o anamnesi di discrasia ematica. In pazienti con disematopoiesi o con grave danno epatico o con malattie del sistema nervoso centrale o periferico, è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio prima del trattamento con ROSICED 7,5 mg/g, Crema.

Si deve evitare un uso non necessario o prolungato di questo medicinale.

L'evidenza suggerisce che il metronidazolo sia carcinogenico in alcune specie animali. Non c'è alcuna evidenza finora di un effetto carcinogenico nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

Popolazione pediatrica

Non ci sono studi clinici adeguati sull'efficacia e sulla sicurezza di ROSICED 7,5 mg/g Crema nei bambini; pertanto ROSICED 7,5 mg/g Crema non deve essere usata nei bambini.

Eccipienti con effetti noti

ROSICED 7,5 mg/g Crema contiene 400 mg di glicole propilenico in 2 g (dose giornaliera), che può causare irritazione cutanea.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

È improbabile un'interazione con trattamenti sistemici, perché l'assorbimento di metronidazolo dopo applicazione cutanea di ROSICED 7,5 mg/g Crema è basso (vedere paragrafo 5.2).

Tuttavia, si deve ricordare che sono state riportate reazioni disulfiram- simili in un piccolo numero di pazienti che prendevano contemporaneamente metronidazolo e alcool.

Si è rilevato che il metronidazolo assunto per via orale potenzia l'effetto del warfarin e di altri anticoagulanti cumarinici, con conseguente prolungamento del tempo di protrombina. Non è noto l'effetto del metronidazolo per via topica sul tempo di protrombina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso del metronidazolo durante la gravidanza non è stata sufficientemente dimostrata. Sono disponibili rapporti contraddittori, soprattutto riguardo alla prima fase della gravidanza. Alcuni studi hanno dato indicazioni di un aumento del tasso di malformazioni. Il rischio di possibili sequele, incluso un rischio cancerogeno, non è ancora stato chiarito.

In caso di uso non controllato di nitroimidazoli da parte della madre, il feto e/o il neonato sono esposti a rischio cancerogeno o genotossico. Tutt'oggi, non vi sono provate evidenze di danno all'embrione o al feto. Negli studi sperimentali sull'animale il metronidazolo non ha manifestato proprietà teratogene (vedere paragrafo 5.3).

ROSICED 7,5 mg/g Crema è controindicata durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Durante il trimestre centrale e durante l'ultimo trimestre di gravidanza, ROSICED 7,5 mg/g Crema deve essere somministrata solo in caso di fallimento di altri trattamenti.

Allattamento al seno

Il metronidazolo passa nel latte materno. A seguito di somministrazione orale, si può raggiungere il 100% del valore plasmatico. A seguito di applicazione cutanea di ROSICED 7,5 mg/g Crema, i livelli plasmatici sono inferiori a quelli rilevati dopo somministrazione orale di metronidazolo. Ciò nonostante, l'allattamento al seno deve essere interrotto oppure deve essere sospeso il trattamento con ROSICED 7,5 mg/g Crema.

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

ROSICED 7,5 mg/g Crema non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

In base al profilo farmacodinamico e all'esperienza clinica la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari non dovrebbe essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse spontanee che sono catalogate, secondo la classificazione per sistemi ed organi, in base alla frequenza usando 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), incluse segnalazioni isolate.

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

Classificazione per sistemi e organi	Termini preferiti MedDRA			
	Frequenza			
	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Anafilassi	
Patologie del sistema nervoso		Ipoestesia, Parestesia, Disgeusia (gusto metallico)		
Patologie gastrointestinali		Nausea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Cute secca, Eritema, Prurito, Eruzione cutanea, Fastidio cutaneo (sensazione di bruciore e di puntura), irritazione cutanea, peggioramento della rosacea.		Angioedema	Dermatite da contatto, Esfoliazione cutanea, Edema della faccia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore			

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio è estremamente improbabile. La crema deve essere rimossa risciacquando con acqua calda.

Non esistono dati relativi al sovradosaggio nell'uomo. Gli studi di tossicità acuta per via orale con la formulazione per via topica in gel contenente 0,75% di metronidazolo nel ratto non hanno mostrato alcuna azione tossica con dosi fino a 5g di prodotto finito per kg di peso corporeo, la dose più alta utilizzata. Questa dose è equivalente alla somministrazione per via orale di 12 tubi da 30 g di metronidazolo crema allo 0,75% per un adulto che pesa 72 kg e di 2 tubi di crema per un bambino che pesa 12 kg.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: D06BX01

Categoria farmacoterapeutica: ANTIBIOTICI E CHEMIOTERAPICI PER USO DERMATOLOGICO, CHEMIOTERAPICI PER USO TOPICO

Meccanismo d'azione:

Il metronidazolo è attivo contro i batteri anaerobi e i protozoi. Il meccanismo d'azione del metronidazolo nella rosacea non è noto, ma sulla base dei dati farmacologici disponibili, l'attività sembra essere basata su un effetto antibatterico e/o antinfiammatorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La concentrazione sistemica di metronidazolo a seguito di applicazione topica di ROSICED 7,5 mg/g Crema in 18 volontari sani era compresa tra 19 ng/ml e 107 ng/ml, con una C_{max} media di 49 ng/ml, vale a dire 600 volte inferiore a quella conseguente a una somministrazione orale di 2 g.

Il t_{max} per la formulazione topica è risultato di 8,9 ore. L'emivita del metronidazolo in base alla velocità di assorbimento è di 33 ore. L'emivita orale del metronidazolo è di circa 8 ore.

Distribuzione

A seguito di somministrazione orale, il metronidazolo viene assorbito rapidamente e quasi completamente con livelli plasmatici massimi dopo 1-2 ore. Se somministrato per via rettale, circa l'80% della sostanza è disponibile a livello sistemico e il picco plasmatico si raggiunge dopo circa 4 ore. A seguito di somministrazione vaginale, si riscontra nel siero solo il 20% circa; in tale caso, il picco si raggiunge successivamente, dopo 8-24 ore. L'emivita plasmatica è di circa 8 (da 6 a 10) ore.

Biotrasformazione

Diversi metaboliti si formano nell'organismo umano; l'idrossimetabolita (1-(2-idrossietil)-2-idrossimetil-5-nitroimidazolo) e il metabolita "acidico" (2-metil-5-nitroimidazol-1-il-acido acetico) sono i metaboliti principali.

Eliminazione

Circa l'80% della sostanza viene escreta per via renale, la parte non metabolizzata è inferiore al 10%. Piccole quantità (ca. 6%) vengono escrete anche per via epatica. L'insufficienza renale prolunga l'escrezione in misura non significativa. In caso di insufficienza epatica grave, deve prevedersi un'eliminazione ritardata. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta, l'emivita può essere prolungata fino a 30 ore. Il legame proteico è inferiore al 20%. Il volume apparente di distribuzione è circa 36 l.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

a) Tossicità acuta

La tossicità acuta è stata testata sul topo con due diverse vie di somministrazione. Se somministrata per via orale, i valori di DL50 erano di 3.800 mg/kg di peso corporeo e se somministrata per via intraperitoneale, erano di 3.950 mg/kg di peso corporeo. La tossicità acuta è pertanto molto bassa. Non sono noti casi di tossicità acuta nell'uomo. Il livello ematico tossico è indicato in 200 µg/ml, ossia 10 volte superiore a quello previsto per la somministrazione orale.

b) Tossicità subacuta

Negli studi di tossicità cronica, non è stato possibile osservare effetti collaterali nel ratto a seguito di somministrazione di metronidazolo per un periodo da 26 a 80 settimane. Solo a dosaggi di 300 e fino a 600 mg/kg di peso corporeo al giorno, si è osservata distrofia testicolare e atrofia prostatica. Gli effetti tossici nei cani, trattati con 75 mg/kg di peso corporeo al giorno, si manifestavano sotto forma di atassia e tremore. Le sperimentazioni sulle scimmie hanno dimostrato un aumento dose-dipendente della degenerazione di cellule epatiche, a seguito della somministrazione di 45, 100 e/o 225 mg/kg di peso corporeo al giorno per un anno.

La dose tossica più bassa a 8 settimane di somministrazione orale continua nell'uomo è stata stabilita in 18 mg/kg/die. Epatosi colestatica e neuropatia periferica sono in genere effetti collaterali rari.

c) Potenziale mutageno e oncogeno

Mutagenicità

A seguito di nitroriduzione, il metronidazolo agisce da mutageno nei batteri. Indagini metodologicamente valide hanno prodotto una non indicazione di effetto mutageno nelle cellule di mammiferi in vitro e in vivo. Lo studio sui linfociti di pazienti trattati con metronidazolo non ha fornito indicazioni rilevanti di effetti di danno al DNA.

Cancerogenicità

Vi sono indicazioni secondo cui il metronidazolo ha effetti cancerogeni nel ratto e nel topo. È opportuno segnalare soprattutto l'aumento del tasso di tumori polmonari, a seguito di somministrazione orale nel topo.

Non sembra esservi connessione con un meccanismo d'azione genotossico, dato che non è stato osservato un aumento del tasso di mutazione in vari organi, incluso il polmone di topi transgenici, a seguito della somministrazione di dosi elevate di metronidazolo.

Dopo la somministrazione intraperitoneale di metronidazolo (15 µg/g di peso corporeo) a topi glabri per 4 settimane, è stato osservato un aumento dei tumori cutanei indotti da raggi UV.

La significatività di questi risultati di cancerogenicità per il trattamento cutaneo della rosacea con ROSICED 7,5 mg/g Crema nell'uomo non è ancora chiara, soprattutto in quanto decenni di utilizzo sistemico del metronidazolo nell'uomo non hanno fornito indicazioni di un aumento del rischio di tumore. Tuttavia, i pazienti devono essere informati di evitare, se possibile, l'esposizione diretta alla luce solare delle aree cutanee trattate.

d) Tossicità riproduttiva

Gli esperimenti sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni o altri effetti embriotossici nel ratto a dosi fino a 200 mg/kg di peso corporeo e nel coniglio fino a 150 mg/kg di peso corporeo al giorno.

e) Tollerabilità locale

In uno studio di tollerabilità locale, ROSICED 7,5 mg/g Crema è risultato lievemente irritante, privo di tossicità sistemica. Il potere di sensibilizzazione cutanea di ROSICED 7,5 mg/g Crema è risultato molto basso, e non sono stati osservati fenomeni di fototossicità né di fotosensibilizzazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gliceril monolaurato
Gliceril monomiristato
Glicole propilenico
Acido citrico anidro (regolatore di pH)
Sodio idrossido (regolatore di pH)
Carbomeri
Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Dopo la prima apertura: 8 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubi di MDPE da 25g, 30g, 40g o 50g di crema, muniti di tappo in polipropilene.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
14-16, AVENUE PASTEUR
L-2310 LUSSEMBURGO
LUSSEMBURGO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“7,5 mg/g Crema” – tubo in PE da 25 g – AIC n. 036720011
“7,5 mg/g Crema” – tubo in PE da 30 g – AIC n. 036720023
“7,5 mg/g Crema” – tubo in PE da 40 g – AIC n. 036720035
“7,5 mg/g Crema” – tubo in PE da 50 g – AIC n. 036720047

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 dicembre 2005/ Dicembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO