1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROZEX 0,75 %, émulsion pour application cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Métronidazole ..... 0,750 g

Pour 100 g.

Excipients à effets notoire : 100 g d'émulsion contiennent 0,02 g de sorbate de potassium (E202) et 2,00 g d'alcool stéarylique.

1 g d'émulsion contient 13 mg d'alcool benzylique (E1519).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion pour application cutanée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement local de la rosacée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Appliquer l'émulsion en couche mince sur toute la surface à traiter, deux fois par jour, matin et soir, après la toilette avec un nettoyant doux. Après application de ROZEX les patients doivent se laver les mains. Ils doivent utiliser des produits cosmétiques non comédogènes et non astringents. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées.

L'utilisation de ROZEX n'est pas recommandée chez l'enfant en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité.

La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois.

La durée recommandée du traitement ne doit pas être dépassée. Cependant, si le traitement présente un intérêt manifeste, le médecin peut envisager de continuer le traitement 3 ou 4 mois de plus selon la sévérité de la rosacée.

Au cours des études cliniques, le traitement de la rosacée par le métronidazole par voie topique a été poursuivi jusqu'à 2 ans.

En l'absence d'amélioration significative, le traitement doit être arrêté.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eviter le contact avec les yeux et les muqueuses.

Interrompre totalement ou momentanément le traitement en cas d'intolérance locale.

La zone traitée par le métronidazole ne doit pas être exposée au soleil, ni aux rayonnements ultra-violets.

Le métronidazole est un nitro-imidazole et doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints ou ayant des antécédents de dyscrasie sanguine. L'utilisation inutile et prolongée de ce médicament doit être évitée. Des études ont mis en évidence la carcinogénicité du métronidazole chez certaines espèces animales. A ce jour, aucun effet carcinogène n'a été mis en évidence chez l'Homme.

Rozex 0,75 %, émulsion pour application cutanée contient du sorbate de potassium et de l'alcool stéarylique qui peuvent causer des réactions cutanées locales telles qu'une dermatite de contact.

Ce médicament contient également 13 mg d'alcool benzylique (E1519) dans chaque gramme d'émulsion ce qui équivaut à 1,3 % p/p et peut causer des réactions allergiques et de légères irritations locales.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions avec les médicaments systémiques sont peu probables en raison de la faible absorption du métronidazole suite à une application cutanée de ROZEX.

Cependant, un effet antabuse a été reporté chez un petit nombre de patients prenant du métronidazole et de l'alcool de façon concomitante.

Le métronidazole par voie orale a été identifié comme potentialisant l'effet de la warfarine et des autres anticoagulants dérivant de la coumarine, entraînant un allongement du temps de prothrombine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du métronidazole.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a relevé aucun effet malformatif ou f?totoxique particulier du métronidazole.

En conséquence, ROZEX peut être utilisé pendant la grossesse si besoin.

Allaitement

Après une administration orale, le métronidazole est excrété dans le lait maternel à des concentrations identiques à celles observées dans le plasma. Cependant, l'utilisation cutanée de métronidazole conduit à une exposition systémique faible après une application cutanée de ROZEX, (la concentration sérique est inférieure à 1 % de celle obtenue après une administration orale) (voir section 5.2). En conséquence, l'administration de ROZEX pendant l'allaitement peut être envisagée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En se basant sur le profil pharmacodynamique et l'expérience clinique, ROZEX n'aurait pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à <1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Hypoesthésie, paresthésie, dysgeusie (goût métallique)
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Fréquent	Sécheresse cutanée, érythème, prurit, gêne cutanée (brûlure, douleur cutanée/picotements), irritation cutanée, aggravation de la rosacée.
	Fréquence indéterminée	Dermite de contact, desquamation cutanée, ?dème de la face.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Aucune donnée n'existe chez l'homme.

Les études de toxicité orale aiguë faites chez le rat avec une formulation topique contenant 0,75 % p/p de métronidazole n'ont montré aucune réaction toxique à des doses supérieures à 5 g de produit fini par kilogramme, la plus forte dose utilisée. Cette dose est équivalente à la dose prise avec plus de 7 tubes de 50 g de Rozex 0,75 %, émulsion pour un adulte pesant 72 kg, et plus d'un tube pour un enfant pesant 12 kg.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : CHIMIOTHERAPIE A USAGE TOPIQUE, Code ATC D06BX01.

Le métronidazole est un antiparasitaire et un antibactérien actif contre de nombreux germes pathogènes. Le métronidazole est particulièrement efficace contre la composante inflammatoire papulo-pustuleuse de la maladie.

Son mécanisme d'action semble vraisemblablement impliquer un effet anti-inflammatoire.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIMICROBIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R > 4 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram négatif	
Helicobacter pylori	30 %
Anaérobies	
Bacteroides fragilis	
Bifidobacterium	60 - 70 %
Bilophila	
Clostridium	
Clostridium difficile	
Clostridium perfringens	
Eubacterium	20 - 30 %
Fusobacterium	
Peptostreptococcus	
Porphyromonas	
Prevotella	
Veillonella	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Actinomyces	
Anaérobies	
Mobiluncus	
Propionibacterium acnes	
ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE	
Entamoeba histolytica	
Giardia intestinalis	
Trichomonas vaginalis	

Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues in situ sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations in situ, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit in situ.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après application sur le visage de 12 sujets sains de 1 g de Rozex 0,75 %, émulsion, la concentration sérique moyenne de métronidazole rapporté est de 34,4 ng/ml (19,7 à 63,8 ng/ml).

Ce résultat est inférieur à 0,5 % de la concentration sérique moyenne retrouvée chez les sujets sains après administration de 250 mg de métronidazole par voie orale (C_{max} moyenne = 7428

ng/ml: 4270 à 13970 ng/ml). Les Tlag et T_{max} du métronidazole après application topique d'une émulsion sont significativement prolongés ($p<0,05$) par rapport à l'administration orale. Concernant les comprimés oraux, le T_{max} moyen se traduit de 7 à 8 heures (intervalle de confiance: 95 % - 3,6 à 12,1 heures) plus tard qu'avec l'émulsion.

La C_{max} du métabolite (2-hydroxyméthylmétronidazole) après administration orale de 250 mg de métronidazole est de l'ordre de 626 à 1788 ng/ml avec un pic se situant entre 4 et 12 heures. Après l'application topique de Rozex 0,75 %, émulsion, les concentrations sériques moyennes de l'hydrométabolite se situent à la valeur limite quantifiable du dosage (<9,6 ng/ml) à la majorité des pointages. La valeur de la C_{max} après application topique de métronidazole se trouve à la limite quantifiable à 17,3 ng/ml.

L'importance de l'exposition (aire sous la courbe) d'une application de 1 gramme de métronidazole par voie topique (Rozex 0,75 %, émulsion) était de 1,4 % de l'aire sous la courbe d'une dose orale unique de 250 mg de métronidazole (moyenne: 971,1 ng/h/ml et approximativement 67107 ng/h/ml).

5.3. Données de sécurité préclinique

Une apparition plus précoce des tumeurs cutanées induites par rayonnement UV chez la souris nue traitée par le métronidazole par voie intrapéritonéale a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carbomère 981 (CARBOPOL 981), alcool benzylique (E1519), glycérol, macrogol 400, stéareth-21, stéarate de glycéryl et de polyoxyéthylèneglycol 100, alcool stéarylique, paraffine liquide, cyclométhicone, sorbate de potassium (E202), solution d'acide lactique à 1 % et/ou solution d'hydroxyde de sodium à 10 %, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 g en tube (PE) avec bouchon (polypropylène).

50 g en tube (PE) avec bouchon (polypropylène).

60 ml en flacon (PE) avec bouchon (polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GALDERMA INTERNATIONAL

TOUR EUROPLAZA ? LA DÉFENSE 4

20, AVENUE ANDRÉ PROTHIN

92927 LA DÉFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 595 5 5 : 1 tube polyéthylène de 50 g.
- 34009 352 650 1 2 : 1 tube polyéthylène de 30 g.
- 34009 352 651 8 0 : 1 flacon polyéthylène de 60 ml.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.