

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ROZEX 0,75% Crème

ROZEX 0,75% Emulsie voor cutaan gebruik

ROZEX 0,75% Gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rozex bevat 7,5 mg/g metronidazole.

Rozex gel

Hulpstoffen met bekend effect:

- methylparahydroxybenzoaat (E218), 0,8 mg/g;
- propylparahydroxybenzoaat (E216), 0,2 mg/g;
- en propyleenglycol (E1520), 30 mg/g.

Rozex emulsie voor cutaan gebruik

Hulpstoffen met bekend effect:

- kaliumsorbaat (E202), 2,0 mg/g;
- stearylalcohol, 20 mg/g.
- en benzylalcohol (E1519), 13 mg/g.

Rozex crème

Hulpstoffen met bekend effect:

- cetostearylalcohol, 100 mg/g;
- en benzylalcohol (E1519), 22 mg/g.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème, gel of emulsie voor cutaan gebruik.

De gel is een kleurloze tot lichtgele, viskeuze, homogene gel, die in de loop van de tijd lichtbruin kan worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Rozex is aangewezen voor de behandeling van rosacea, zowel de ontstoken papels, pustels als het erytheem.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Rozex wordt 2 maal per dag, 's morgens en 's avonds, in een dunne film op de aangetaste huidzones aangebracht. De huid dient voorafgaandelijk gewassen te worden.

Naargelang de gevoeligheid van de huid dient de farmaceutische vorm aangepast te worden. Voor patiënten met een droge, broze, gevoelige huid, alsook tijdens de koude, gure winterperiodes, is Rozex Crème of Rozex Emulsie voor cutaan gebruik aangeraden omwille van de verzachtende eigenschappen. Bij optreden van ongewenste reacties zoals lichte droogheid of irritatie van de huid bij gebruik van de gel, kan worden overgeschakeld op de crème of de emulsie voor cutaan gebruik. In de warme zomerperiode of voor de patiënten met iets vette huid kan de gel gebruikt worden. De emulsie voor cutaan gebruik is tevens aangeraden voor de behandeling van grotere huidoppervlakken.

De patiënten kunnen niet-comedogene en niet-adstringerende cosmetica gebruiken na het aanbrengen van Rozex.

De aanbevolen behandelingsstermijn mag niet worden overschreden.

De gemiddelde behandelingsduur bedraagt 3 à 4 maand, maar de behandeling mag langer aangehouden worden; de behandeling kan eveneens zo vaak of lang als nodig herhaald worden na een min of meer lange onderbreking. In klinische studies, is de behandeling voor Rosacea met topische metronidazole voortgezet tot maximaal 2 jaar.

Bij het ontbreken van een duidelijke klinische verbetering, dient de behandeling te worden gestopt.

Ouderen

De dosis dient niet aangepast te worden bij bejaarde patiënten.

Kinderen

Rozex is niet geschikt voor kinderen bij gebrek aan gegevens over veiligheid en doeltreffendheid.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Contact met de ogen en de slijmvliezen dient vermeden te worden. Indien irritatie optreedt, dient de patiënt geadviseerd te worden Rozex minder vaak te gebruiken of het gebruik tijdelijk te onderbreken en zo nodig de arts te raadplegen.

Metronidazole wordt omgezet in inactieve metaboliëten door blootstelling aan UV, waardoor de werkzaamheid significant vermindert. Er zijn geen fototoxische bijwerkingen gemeld in klinische studies met betrekking tot metronidazole.

Metronidazole is een nitro-imidazole en moet met omzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een bestaande afwijking of met een risico op een afwijking van de bloedformule.

Onnodig en langdurig gebruik van dit geneesmiddel moet vermeden worden. Het is gebleken dat metronidazole carcinogeen is in bepaalde diersoorten. Tot op heden bestaat er nog geen bewijs van een cancerogeen effect bij de mens.

Excessieve blootstelling aan het zonlicht en aan artificiële ultraviolet stralen (zonnebank) vermijden.

Rozex Gel bevat

- methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd).
- Dit middel bevat 30 mg propyleenglycol (E1520) in elke gram, overeenkomend met 3 % m/m. Propyleenglycol dat huidirritatie kan veroorzaken.

Rozex Emulsie voor cutaan gebruik bevat

- stearylalcohol en kaliumsorbaat dat plaatselijk huidreacties kan veroorzaken (zoals contactdermatitis).
- 13 mg Benzylalcohol in elke gram, overeenkomend met 1,3 % m/m. Benzylalcohol (E1519). Benzylalcohol (E1519) kan allergische reacties veroorzaken Benzylalcohol kan lichte plaatselijke irritatie veroorzaken.

Rozex Crème bevat

- cetostearylalcohol, dit kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).
- Dit middel bevat 22 mg benzylalcohol (E1519) in elke gram, overeenkomend met 2,2% m/m. Benzylalcohol (E1519) kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol kan lichte plaatselijke irritatie veroorzaken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie met systemische medicatie is onwaarschijnlijk omdat de absorptie van metronidazole na cutane applicatie van Rozex laag is.

Gelijktijdige inname van alcoholische dranken moet vermeden worden gedurende de behandeling en tot tenminste één dag na het staken van de behandeling, omdat een disulfiram-effect kan optreden.

Oraal toegediend metronidazole kan het anticoagulerend effect van warfarine en andere coumarinederivaten potentialiseren, wat resulteert in een verlenging van de protrombinetijd en de INR (International Normalised Ratio). Het effect van lokaal aangebrachte metronidazole op de INR is niet gekend.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Metronidazole passeert de placenta en gaat over in de foetus. Metronidazole is tegenaangewezen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap, ongeacht de toedieningsweg. Gedurende het tweede en derde trimester mag het enkel en alleen toegepast worden in geval van absolute noodzakelijkheid, indien de voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Metronidazole is tegenaangewezen gedurende de lactatieperiode. Indien er geen alternatief bestaat, moet de borstvoeding gestaakt worden.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Rozex heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De volgende spontane bijwerkingen zijn gemeld en binnen elke orgaanklasse gerangschikt volgens frequentie, volgens de volgende indeling:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 – Bijwerkingen

Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hypesthesie, paresthesie, dysgeusie (metaalsmaak)
Oogaandoeningen	Niet bekend	Waterige ogen
Maagdarmslaandoeningen	Soms	Nausea
Huid-en onderhuidaandoeningen	Vaak	Droge huid, erytheem, pruritus, huidongemak (branderig gevoel, pijnlijke/prikkende huid), huidirritatie, verslechtering van rosacea.
	Niet bekend	Contactdermatitis, huidschildering, zwelling van het gezicht

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03

1210 BRUSSEL

T + 32 2 528 40 00

Website: : www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

4.9. Overdosering

Er zijn geen gegevens bekend over overdosering bij de mens. Acute orale toxiciteitsstudies met metronidazole gel 0.75% m/m bij ratten hebben geen toxische werking aangetoond met dosissen tot 5 g eindproduct per kilogram lichaamsgewicht, overeenkomend met de hoogste gebruikte dosis. Deze dosis komt overeen met een orale inname van 12 tubes van 30 g Rozex Gel/Crème of meer dan 7 tubes van 50 g Rozex emulsie voor cutaan gebruik per volwassene van 72 kg, en met 2 tubes Rozex Gel/Crème of met meer dan 1 tube emulsie voor cutaan gebruik per kind van 12 kg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chemotherapeutische geneesmiddelen voor topisch gebruik

ATC-code: D06B X01

Metronidazole is actief tegen anaërobe bacteriën en protozoa.

Het werkingsmechanisme van metronidazole in rosacea is niet gekend, maar uit de beschikbare farmacologische gegevens blijkt de activiteit te berusten op een antibacteriële en/of anti-inflammatoire werking.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na het aanbrengen van één enkele dosis van 1 gram Rozex in het gelaat van twaalf proefpersonen werd een gemiddelde maximale serumconcentratie vastgesteld van 32,9 ng/ml (tussen 14,8 en 54,4 ng/ml) voor de crème; 34,4 ng/ml (tussen 19,7 en 63,8 ng/ml) voor de emulsie voor cutaan gebruik en 29,1 ng/ml (tussen 19,1 en 42,7 ng/ml) voor de gel.

Deze concentratie bedraagt minder dan 1 % van de gemiddelde maximale serumconcentratie van metronidazole die werd vastgesteld bij dezelfde proefpersonen na orale toediening van één enkele dosis van 250 mg metronidazole (gemiddelde C_{max} = 7248 ng/ml, variatie: 4270 tot 13970 ng/ml). Deze concentraties vertonen piekwaarden (T_{lag} en T_{max}) die significant later optreden indien metronidazole op de huid wordt aangebracht dan na orale inname.

De C_{max} van het hydroxymetaboliet (2-hydroxymethylmetronidazole) na een orale dosis van 250 mg varieerde tussen 626 en 1788 ng/ml en de piekconcentratie deed zich voor tussen 4 en 12 uur. Na uitwendige applicatie van Rozex lagen de

serumconcentraties van het hydroxymetaboliet beneden de meetbare drempel (< 9,6 ng/ml) op de meeste punten in de tijd. De C_{max} van het hydroxymetaboliet na uitwendige applicatie van de crème varieerde van waarden beneden de meetbare drempel tot 17,5 ng/ml, tot 17,3 ng/ml voor de emulsie voor cutaan gebruik en tot 17,6 ng/ml voor de gel; het tijdstip van de piekconcentratie lag tussen 8 en 24 uur na toepassing.

De uitgebreidheid van blootstelling (AUC = Area Under the Curve) na uitwendige applicatie van 1 gram metronidazole was voor de crème 1,36 % van de A.U.C. na één enkele orale toediening van 250 mg metronidazole (gemiddeld = respectievelijk 912,7 ng.u./ml en ongeveer 67207 ng.u./ml). Voor de emulsie voor cutaan gebruik bedroeg de A.U.C. 1,4 % van de A.U.C. na één enkele orale toediening van 250 mg metronidazole (971,1 ng.u./ml). Voor de gel bedroeg de A.U.C. 1,2 % van de A.U.C. na één enkele orale toediening van 250 mg metronidazole (814,8 ng.u./ml).

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Rozex Crème bevat: benzylalcohol (E1519), isopropylpalmitaat, glycerol (E422), sorbitol (E420), emulgerende was (cetostearyl alcohol en polysorbaat 60), melkzuur/natriumhydroxide, gezuiverd water.

Rozex Gel bevat: carbomer 980, natriumedetaat, methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), propyleenglycol (E1520), natriumhydroxide, gezuiverd water.

Rozex Emulsie voor cutaan gebruik bevat: glycerol (E422), vloeibare paraffine, cyclomethicone, glycerolstearaat (E471) & PEG 100 stearaat, steareth-21, polyethyleenglycol 400, stearylalcohol, benzylalcohol (E1519), kaliumsorbaat (E202), carbomer 941, melkzuur/natriumhydroxide, gezuiverd water.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Rozex Crème (tube), Rozex Emulsie voor cutaan gebruik (fles) en Rozex Gel (tube): 3 jaar.

Rozex Emulsie voor cutaan gebruik (tube): 2 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Rozex Crème: tube van 30 g en 50 g.

Rozex Emulsie voor cutaan gebruik: tube van 30 g en 50 g, fles 30 ml.

Rozex Gel: tube van 30 g en 50 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Galderma Benelux B.V.

Gravinnen van Nassauboulevard 91

4811 BN Breda

Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Rozex Crème: BE187284 (tube 30 g en 50 g)

Rozex Emulsie voor cutaan gebruik: BE204425 (tube 30 g en 50 g)

BE204434 (fles 30 ml)

Rozex Gel: BE159957 (tube 30 g en 50 g)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Rozex Crème: 13 oktober 1997

Rozex Emulsie voor cutaan gebruik: 09 juli 1999

Rozex Gel: 13 januari 1993

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 07/2021