



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 DECEMBRE 2019

métronidazole
ROZACREME 0,75 %, crème
ROZAGEL, gel pour application locale

Maintien du remboursement

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement local de la rosacée.

01 CONTEXTE

Examen des spécialité réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/11/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 avril 2014, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était modéré dans l'indication de l'AMM.

02 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

« Traitement local de la rosacée.

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

03 POSOLOGIE

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité depuis la dernière évaluation.

04.1 Tolérance

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance

► Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission. Les modifications concernent en particulier la section « Mise en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Posologie ». Il est désormais précisé les excipients à effet notoire.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.2 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2019), ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour permettre l'analyse qualitative des données.

05 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la rosacée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis l'avis de dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 23 avril 2014, la place de ROZACREME et de ROZAGEL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

06.1 Service Médical Rendu

- ▮ La rosacée est une affection inflammatoire de la face supposée d'origine vasculaire, affichante mais sans caractère de gravité.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses
- ▮ Ce sont des spécialités de 1^{ère} intention la forme papulo-pustuleuse de la rosacée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROZACREME et ROZAGEL reste modéré dans le traitement local de la rosacée.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 30 %

07 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹ Cribier B. Rosacée. EMC, Dermatologie 2010. 98-825-A-10

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 décembre 2019	
Présentations concernées	<u>ROZACREME 0,75 %, crème</u> B/1 tube de 30 g (CIP : 34009 353 459 3 6) <u>ROZAGEL, gel pour application locale</u> B/1 tube de 30 g (CIP : 34009 334 721 8 4)	
Demandeur	Laboratoires BAILLEUL	
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)	
AMM	ROZACREME : 02/02/2000 ROZAGEL : 04/03/1992 (procédures nationales)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	D D06 D06B D06BX D06BX01	médicaments dermatologiques antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique chimiothérapie a usage topique autres chimiothérapies métronidazole

► ROZAGEL, gel pour application locale

Ancien RCP	RCP actuel
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ROZAGEL, gel pour application locale	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ROZAGEL, gel pour application locale
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Métronidazole 0,75 g Pour 100 g Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Métronidazole 0,75 g Pour 100 g Excipients à effet notoire : 1 g de gel contient 30 mg de propylèneglycol, 0,8 mg de parahydroxybenzoate de méthyle et 0,2 mg de parahydroxybenzoate de propyle. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE Gel.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Gel incolore à jaune pâle.
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 le gel en couche mince sur toute la surface à traiter, deux fois par jour après la toilette. La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois	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 <u>Posologie</u> Appliquer le gel en couche mince sur toute la surface à traiter, deux fois par jour après la toilette. La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois. <u>Population pédiatrique</u> Sans objet. <u>Mode d'administration</u> Voie cutanée.
4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.	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.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Eviter le contact avec les yeux.

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.	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. Ce médicament contient 30 mg de propylène glycol par g de gel et peut provoquer des irritations cutanées. Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.
4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. Allaitement L'administration de ROZAGEL peut être envisagée pendant l'allaitement.	4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. Allaitement L'administration de ROZAGEL peut être envisagée pendant l'allaitement.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ROZAGEL, gel pour application locale n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8. Effets indésirables Les réactions secondaires imputables au métronidazole gel sont mineures et consistent essentiellement en des symptômes d'irritation locale tels que picotements, prurit et sensations de brûlures. En raison de la présence de propylèneglycol, de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.	4.8. Effets indésirables Les réactions secondaires imputables au métronidazole gel sont mineures et consistent essentiellement en des symptômes d'irritation locale tels que picotements, prurit et sensations de brûlures. En raison de la présence de propylèneglycol, de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes. 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 Sans objet.	4.9. Surdosage Sans objet.																																				
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Antibiotique et chimiothérapie à usage dermatologique Code ATC : D06BX01 (D : Dermatologie) 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 : $S \leq 4$ 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 :	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique, autres chimiothérapies, 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 : $S \leq 4$ 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 :																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégories</th><th>Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>ESPECES SENSIBLES</u></td><td></td></tr> <tr> <td>Aérobies à Gram négatif</td><td></td></tr> <tr> <td><i>Helicobacter pylori</i></td><td></td></tr> <tr> <td>Anaérobies</td><td>30%</td></tr> <tr> <td><i>Bacteroides fragilis</i></td><td></td></tr> <tr> <td><i>Bifidobacterium</i></td><td></td></tr> <tr> <td><i>Bilophila</i></td><td>60-70%</td></tr> <tr> <td><i>Clostridium</i></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)	<u>ESPECES SENSIBLES</u>		Aérobies à Gram négatif		<i>Helicobacter pylori</i>		Anaérobies	30%	<i>Bacteroides fragilis</i>		<i>Bifidobacterium</i>		<i>Bilophila</i>	60-70%	<i>Clostridium</i>		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégories</th><th>Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>ESPECES SENSIBLES</u></td><td></td></tr> <tr> <td>Aérobies à Gram négatif</td><td></td></tr> <tr> <td><i>Helicobacter pylori</i></td><td>30%</td></tr> <tr> <td>Anaérobies</td><td></td></tr> <tr> <td><i>Bacteroides fragilis</i></td><td></td></tr> <tr> <td><i>Bifidobacterium</i></td><td>60-70%</td></tr> <tr> <td><i>Bilophila</i></td><td></td></tr> <tr> <td><i>Clostridium</i></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)	<u>ESPECES SENSIBLES</u>		Aérobies à Gram négatif		<i>Helicobacter pylori</i>	30%	Anaérobies		<i>Bacteroides fragilis</i>		<i>Bifidobacterium</i>	60-70%	<i>Bilophila</i>		<i>Clostridium</i>	
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)																																				
<u>ESPECES SENSIBLES</u>																																					
Aérobies à Gram négatif																																					
<i>Helicobacter pylori</i>																																					
Anaérobies	30%																																				
<i>Bacteroides fragilis</i>																																					
<i>Bifidobacterium</i>																																					
<i>Bilophila</i>	60-70%																																				
<i>Clostridium</i>																																					
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)																																				
<u>ESPECES SENSIBLES</u>																																					
Aérobies à Gram négatif																																					
<i>Helicobacter pylori</i>	30%																																				
Anaérobies																																					
<i>Bacteroides fragilis</i>																																					
<i>Bifidobacterium</i>	60-70%																																				
<i>Bilophila</i>																																					
<i>Clostridium</i>																																					

<i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i>	20-30%		<i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Veillonella</i>	20-30%	
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Actinomyces</i> <i>Anaérobies</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>			<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Actinomyces</i> <i>Anaérobies</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i>		
<u>ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE</u> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>			<u>ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE</u> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>		
Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues <i>in situ</i> sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations <i>in situ</i>, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit <i>in situ</i>.			Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues <i>in situ</i> sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations <i>in situ</i>, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit <i>in situ</i>.		
5.2. Propriétés pharmacocinétiques Les études de biodisponibilité avec ROZAGEL sur des patients atteints de rosacée, traités avec 7,5 mg de métronidazole appliqué localement sur le visage, montrent un maximum de concentration sérique de 66 ng/ml, approximativement 100 fois moins que celui atteint par une dose orale unique de 250 mg. Le passage systémique du métronidazole après application locale de gel est variable suivant les sujets. Chez la plupart des patients, les concentrations sériques ont été en dessous des limites de détection (25 ng/ml) ; quand elles étaient dosables, il était de l'ordre de 2 %.			5.2. Propriétés pharmacocinétiques Les études de biodisponibilité avec ROZAGEL sur des patients atteints de rosacée, traités avec 7,5 mg de métronidazole appliqué localement sur le visage, montrent un maximum de concentration sérique de 66 ng/ml, approximativement 100 fois moins que celui atteint par une dose orale unique de 250 mg. Le passage systémique du métronidazole après application locale de gel est variable suivant les sujets. Chez la plupart des patients, les concentrations sériques ont été en dessous des limites de détection (25 ng/ml) ; quand elles étaient dosables, il était de l'ordre de 2 %.		
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.			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. DONNEES PHARMACEUTIQUES		

6.1. Liste des excipients Propylèneglycol, carbomère 940 (Carbopol 980), édétate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyde de sodium, eau purifiée.	6.1. Liste des excipients Propylèneglycol, carbomère 940 (Carbopol 980), édétate de sodium, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, hydroxyde de sodium, eau purifiée.
6.2. Incompatibilités Sans objet	6.2. Incompatibilités Sans objet.
6.3. Durée de conservation 3 ans.	6.3. Durée de conservation 3 ans.
6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.	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 (aluminium verni).	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 30 g en tube (aluminium verni).
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES BAILLEUL 8 rue Laugier 75017 PARIS	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES BAILLEUL S.A 10-12 Avenue Pasteur L-2310 Luxembourg Luxembourg
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 34009 334 721 8 4 : 30 g en tube (aluminium verni).	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 34009 334 721 8 4 : 30 g en tube (aluminium verni).
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION /	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 4 mars 1992 Date de dernier renouvellement : 17 février 2009
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE /	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 11/01/2019
11. DOSIMETRIE /	11. DOSIMETRIE Sans objet.
12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES /	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.
• CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I	• CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I

► ROZACREME 0,75%, crème

Ancien RCP	RCP actuel
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ROZACREME 0,75%, crème	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ROZACREME 0,75%, crème
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Métronidazole 0,75 g Pour 100 g Pour les excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Métronidazole 0,75 g Pour 100 g Excipient à effet notoire : alcool benzylique (22 mg/g de crème) Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE Crème.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Crème blanche et brillante.
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. 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 la crème en couche mince sur toute la surface à traiter, deux fois par jour après la toilette. La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois.	4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Appliquer la crème en couche mince sur toute la surface à traiter, deux fois par jour après la toilette. La durée habituelle du traitement est de 3 à 4 mois. <u>Population pédiatrique</u> Sans objet. <u>Mode d'administration</u> Voie cutanée.
4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité à l'un des composants.	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. 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.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Eviter le contact avec les yeux. 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. Ce médicament contient 22 mg d'alcool benzylique par g de crème. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques et peut provoquer une légère irritation locale.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. <u>Allaitement</u> L'administration de ROZACREME peut être envisagée pendant l'allaitement.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier du métronidazole. Toutefois, seules études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, le métronidazole peut être prescrit pendant la grossesse si besoin. <u>Allaitement</u> L'administration de ROZACREME peut être envisagée pendant l'allaitement.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ROZACREME 0,75%, crème n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8. Effets indésirables Les réactions secondaires imputables au métronidazole crème sont mineures et consistent essentiellement en des symptômes d'irritation locale tels que picotements, prurit et sensations de brûlures.	4.8. Effets indésirables Les réactions secondaires imputables au métronidazole crème sont mineures et consistent essentiellement en des symptômes d'irritation locale tels que picotements, prurit et sensations de brûlures. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 Sans objet.	4.9. Surdosage Sans objet.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Antibiotique et chimiothérapie à usage dermatologique Code ATC : D06BX01 (D : Dermatologie)	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique, autres chimiothérapies, 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 :

$S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

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)
<u>ESPECES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Helicobacter pylori</i>	
Anaérobies	30%
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Bilophila</i>	60-70%
<i>Clostridium</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>	20-30%
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Veillonella</i>	

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 :

$S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

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)
<u>ESPECES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Helicobacter pylori</i>	
Anaérobies	30%
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Bilophila</i>	60-70%
<i>Clostridium</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>	20-30%
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Porphyromonas</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Veillonella</i>	

ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram positif <i>Actinomyces</i> Anaérobies <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>		ESPÈCES RÉSISTANTES Aérobies à Gram positif <i>Actinomyces</i> Anaérobies <i>Mobiluncus</i> <i>Propionibacterium acnes</i> ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	
Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues <i>in situ</i> sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations <i>in situ</i>, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit <i>in situ</i>.		Remarque : ce spectre correspond à celui des formes systémiques du métronidazole. Avec les présentations pharmaceutiques locales, les concentrations obtenues <i>in situ</i> sont très supérieures aux concentrations plasmatiques. Quelques incertitudes demeurent sur la cinétique des concentrations <i>in situ</i>, sur les conditions physico-chimiques locales qui peuvent modifier l'activité de l'antibiotique et sur la stabilité du produit <i>in situ</i>.	
5.2. Propriétés pharmacocinétiques Après application sur le visage de 12 sujets sains de 1 g de ROZACREME 0,75%, crème, la concentration sérique moyenne de métronidazole rapportée est de 32,9 ng/ml (14,8 à 54,4 ng/ml). Ce résultat est inférieur à moins de 1 % de la concentration sérique moyenne retrouvée chez les sujets sains après administration de 250 mg de métronidazole par voie orale (C_{max} moyenne = 7245 ng/ml : 4270 à 13 970 ng/ml). Le pic de ces concentrations se situe entre 0,25 et 4 heures après une administration orale de métronidazole et entre 6 et 24 heures après une application cutanée de ROZACREME 0,75%, crème		5.2. Propriétés pharmacocinétiques Après application sur le visage de 12 sujets sains de 1 g de ROZACREME 0,75%, crème, la concentration sérique moyenne de métronidazole rapportée est de 32,9 ng/ml (14,8 à 54,4 ng/ml). Ce résultat est inférieur à moins de 1 % de la concentration sérique moyenne retrouvée chez les sujets sains après administration de 250 mg de métronidazole par voie orale (C_{max} moyenne = 7245 ng/ml : 4270 à 13 970 ng/ml). Le pic de ces concentrations se situe entre 0,25 et 4 heures après une administration orale de métronidazole et entre 6 et 24 heures après une application cutanée de ROZACREME 0,75%, crème.	
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.		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 Alcool benzylique, palmitate d'isopropyle, glycérol, sorbitol à 70 pour cent non cristallisable, cire émulsifiable, acide lactique et/ou hydroxyde de sodium, eau purifiée.		6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Alcool benzylique, palmitate d'isopropyle, glycérol, sorbitol à 70 pour cent non cristallisable, cire émulsifiable, acide lactique et/ou hydroxyde de sodium, eau purifiée.	
6.2. Incompatibilités Sans objet		6.2. Incompatibilités Sans objet.	
6.3. Durée de conservation 3 ans.		6.3. Durée de conservation 3 ans.	
6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.		6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.	

Ne pas réfrigérer	Ne pas réfrigérer.
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Tube de 30 g en aluminium + vernis (résine de type époxy-phénolique), fermé par un bouchon blanc en polypropylène.	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Tube de 30 g en aluminium + vernis (résine de type époxy-phénolique), fermé par un bouchon blanc en polypropylène.
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.	6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES BAILLEUL 8 rue Laugier 75017 PARIS	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRES BAILLEUL S.A 10-12 Avenue Pasteur L-2310 Luxembourg Luxembourg
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 34009 353 459 3 6 : tube de 30 g en aluminium + vernis (résine de type époxy-phénolique).	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ 34009 353 459 3 6 : tube de 30 g en aluminium + vernis (résine de type époxy-phénolique).
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION /	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 2 février 2000 Date de dernier renouvellement : 25 mars 2005
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE /	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 28/01/2019
11. DOSIMETRIE /	11. DOSIMETRIE Sans objet.
12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES /	12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES Sans objet.
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I