

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Skinoren 200 mg/g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g kreme vsebuje 200 mg (20 %) azelainske kisline.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

propilenglikol (125 mg/g)

benzojska kislina (2 mg/g)

cetil in stearylalkohol (11,5 mg/g)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

bela, neprozorna krema

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

acne vulgaris, melazma

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Skinoren krema je treba nanesti na prizadete predele kože dvakrat na dan (zjutraj in zvečer) in ga narahlo vtreti. Približno 2,5 cm kreme zadostuje za celoten obraz.

Trajanje zdravljenja z zdravilom Skinoren krema se od osebe do osebe lahko razlikuje in je odvisno tudi od izrazitosti kožne spremembe. Da se doseže najboljši učinek, je treba zdravilo Skinoren krema redno uporabljati več mesecev. Obstajajo klinične izkušnje o neprekinjeni uporabi zdravila Skinoren krema do največ enega leta.

Pri melazmi se mora zdravilo Skinoren krema uporabljati najmanj 3 mesece. Da se doseže najboljši učinek, je treba zdravilo Skinoren krema uporabljati redno. Za preprečitev poslabšanj zaradi sončne svetlobe in/ali ponovne pigmentacije posvetlelih predelov je treba ves čas zdravljenja sočasno uporabljati širokospektralna sredstva za sončenje (UVB in UVA).

V primeru, da je draženje kože prehudo (glejte poglavje 4.8) je treba zmanjšati količino kreme za posamezen nanos, ali pogostnost uporabe zdravila Skinoren krema zmanjšati na enkrat na dan, dokler draženje ne mine. Če je potrebno, se lahko zdravljenje prekine za nekaj dni.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Uporaba pri mladostnikih (12 do 18 let). Pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, odmerka zdravila Skinoren krema ni treba prilagajati.

Varnost in učinkovitost zdravila Skinoren krema pri otrocih, starih manj kot 12 let, nista bili dokazani.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let in več, ni bilo izvedenih ciljno usmerjenih študij.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo izvedenih ciljno usmerjenih študij.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni bilo izvedenih ciljno usmerjenih študij.

Način uporabe

dermalna uporaba

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samo za zunanjo uporabo.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi, usti in drugimi sluznicami, zato je treba bolnikom dati ustrezna navodila (glejte poglavje 5.3). V primeru nenamernega stika, je treba oči, usta in/ali prizadete sluznice izprati z veliko količino vode. Če draženje v očeh traja dalj časa, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom. Po vsakem nanosu zdravila Skinoren krema je treba roke umiti z vodo.

Zdravilo Skinoren vsebuje 2 mg benzojske kisline v 1 g kreme, ki lahko povzroči draženje kože. Zdravilo Skinoren vsebuje 125 mg propilenglikola v 1 g kreme.

Zdravilo Skinoren vsebuje cetil in stearyl alkohol, ki lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Pri bolnikih, ki za zdravljenje rozacee uporabljajo azelainsko kislino, sočasna uporaba alkoholnih čistil, tinktur, adstringentnih sredstev, abrazivnih sredstev in sredstev za luščenje kože ni priporočljiva.

V obdobju trženja so redko poročali o poslabšanju astme pri bolnikih, ki so se zdravili z azelainsko kislino (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij o lokalni uporabi azelainske kisline pri nosečnicah niso izvedli.

Študije na živalih kažejo možne učinke na nosečnost, embrio-fetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj. Odmerki, pri katerih niso opazili neželenih učinkov pri živalih, so bili v kliničnih študijah od 3- do 32-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka glede na njegovo telesno površino (glejte poglavje 5.3).

Pri predpisovanju azelainske kisline nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se azelainska kislina *in vivo* izloča v materino mleko. Vendar je *in vitro* poskus ravnotežne dialize pokazal, da zdravilo lahko prehaja v materino mleko. Ni pričakovati, da bi se koncentracija azelainske kisline v materinem mleku pomembno spremenila glede na izhodiščno vrednost. Ker se azelainska kislina ne kopiči v mleku in se sistemsko absorbira manj kot 4 % lokalno uporabljene azelainske kisline, se endogena izpostavljenost azelainski kislini ne poveča nad fiziološkimi vrednostmi. Kljub temu je pri uporabi zdravila Skinoren krema pri doječih ženskah potrebna previdnost.

Dojenčki ne smejo priti v stik z zdravljeno kožo/dojkami.

Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Skinoren krema na plodnost pri človeku ni. Izsledki študij na živalih niso pokazali učinka na plodnost pri samcih in samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Skinoren krema nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah in spremljanjih v obdobju trženja so najpogosteje opazili naslednje neželene učinke: pekoč občutek na mestu apliciranja, pruritus na mestu apliciranja in eritem na mestu apliciranja.

Pogostnost neželenih učinkov, ki so jih opazili v kliničnih študijah in spremljanjih v obdobju trženja ter so navedeni v spodnji preglednici je navedena po klasifikaciji MedDRA.

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost na zdravilo (ki se lahko pojavi skupaj z enim ali več od naslednjih neželenih učinkov: angioedem ¹ , kontaktni dermatitis ¹ , otekanje oči ¹ , otekanje obraza ¹), poslabšanje astme (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja			seboreja, depigmentacija kože, akne	urtikarija ¹ , heilitis osip ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pekoč občutek na mestu aplikacije, pruritus na mestu aplikacije, eritem na mestu aplikacije	bolečina na mestu aplikacije, luščenje kože na mestu aplikacije, suhost kože na mestu aplikacije,	parestezija na mestu aplikacije, dermatitis na mestu aplikacije, neprijeten občutek na mestu aplikacije,	toplota na mestu aplikacije, mehurčki na mestu aplikacije,

		sprememba barve kože na mestu aplikacije, draženje na mestu aplikacije	edem na mestu aplikacije	ekcem na mestu aplikacije, razjeda na mestu aplikacije
--	--	--	--------------------------	--

¹ O teh neželenih učinkih so poročali pri bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Skinoren krema po pridobitvi dovoljenja za promet.

Običajno lokalno draženje kože med zdravljenjem izzveni.

Pediatrična populacija

V kliničnih študijah, ki so vključevale mladostnike, stare od 12 do 18 let (454/1336; 34 %), je bila lokalna toleranca za zdravilo Skinoren krema podobna pri odraslih in mladostnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi izredne majhne lokalne in sistemske toksičnosti azelainske kisline je zastrupitev malo verjetna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za lokalno zdravljenje aken; oznaka ATC: D10AX03

Domnevno sta temelj terapevtske učinkovitosti zdravila Skinoren krema pri aknah protimikrobno delovanje azelainske kisline in neposredni vpliv na folikularno hiperkeratozo.

Med zdravljenjem z zdravilom Skinoren krema so opazili klinično pomembno zmanjšanje gostote kolonizacije *Propionebacterium acnes* in pomembno zmanjšanje deleža prostih maščobnih kislin v lipidih kožne površine.

In vitro in *in vivo* azelainska kislina zavira proliferacijo keratinocitov in normalizira moten končni proces diferenciacije epidermalnih celic v aknah. V modelu zajčjega uhlja azelainska kislina pospeši komedolizo, s tetradekanom izzvanih komedonov.

Izsledki eksperimentov kažejo, da ima azelainska kislina od odmerka in časa odvisen inhibicijski učinek na rast in viabilnost nenormalnih melanocitov. Molekulski mehanizmi, po katerih doseže ta učinek, niso povsem pojasnjeni, a trenutno razpoložljivi podatki kažejo, da so glavni učinki azelainske kisline pri zdravljenju melazme posledica zaviranja sinteze DNA in/ali celičnega dihanja nenormalnih melanocitov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po dermalnem nanosu kreme azelainska kislina prodre v vse plasti človeške kože. V poškodovano kožo prodira hitreje kot v intaktno, nepoškodovano. Po enkratnem lokalnem nanosu 1 g azelainske kisline (5 g kreme) se perkutano absorbira skupno 3,6 % nanešenega odmerka.

Izločanje

Del skozi kožo absorbirane azelainske kisline se nespremenjen izloči v seču. Preostanek se z β -oksidacijo razgradi v dikarboksilne kisline s krajšimi verigami (C₇, C₅), ki so jih prav tako dokazali v seču.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glede na izsledke študij sistemske tolerance azelainske kisline in kreme po večkratni peroralni in dermalni uporabi, neželenih učinkov ni mogoče pričakovati niti v skrajnih pogojih, npr. med uporabo na veliki površini in/ali pod okluzijo.

Embriofetalne razvojne študije, v katerih so v obdobju organogeneze podganam, zajcem in opicam *Cynomolgus* peroralno dajali azelainsko kislino, so pokazale embriotoksičnost pri odmerkih, pri katerih so opazili toksičnost za mater. Teratogenih učinkov niso opazili. Embriofetalni NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) je bil 32-kratni MRHD (*Maximum Recommended Human Dose – največji priporočeni odmerek za človeka*) glede na BSA (*Body Surface Area - telesno površino*) pri podganah, 6,5-kratni MRHD glede na BSA pri zajcih in 19-kratni MRHD glede na BSA pri opicah (glejte poglavje 4.6).

V peri- in postnatalni razvojni študiji na podganah, v kateri so peroralno dajali azelainsko kislino od 15. gestacijskega dne do 21. dne po porodu, so opazili blage motnje v postnatalnem razvoju fetusov pri peroralnih odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater. NOAEL je bil 3-kratni MRHD glede na BSA. Učinkov na spolno zrelost fetusov v tej študiji niso opazili.

Študije o vplivu na plodnost pri živalih niso pokazale tveganja, če se zdravilo Skinoren krema uporablja v terapevtskih odmerkih.

In vitro in *in vivo* študije z azelainsko kislino niso pokazale mutagenih učinkov na spolne in somatske celice.

Specifičnih študij tumorogenosti z uporabo kreme z azelainsko kislino niso izvedli. Takšne študije so nepotrebne, ker azelainska kislina nastaja med normalno presnovo pri sesalcih, zato glede na kemično naravo spojine in na razpoložljive podatke iz predkliničnih študij, ni mogoče pričakovati tumorogenega potenciala. Študije niso pokazale niti toksičnih učinkov na tarčne organe, niti proliferacijskih, genotoksičnih/mutagenih učinkov.

V eksperimentalnih preskušanjih na živalih glede lokalnega prenašanja zdravila Skinoren krema so na koži kuncev ugotovili blage reakcije neprenašanja.

Paziti je treba, da zdravilo ne pride v stik z očmi, ker so v študijah lokalnega prenašanja zdravila Skinoren krema pri kuncih in opicah ugotovili zmerno do hudo draženje oči.

Zdravilo Skinoren krema ni imelo komedogenega učinka na kunčjem ušesu.

S testom maksimizacije pri budrah niso ugotovili, da bi učinkovina povzročala preobčutljivost.

Enkratni intravenski odmerek azelainske kisline ni vplival na živčni sistem (Irwin test), kardiovaskularno delovanje, intermediarni metabolizem, gladke mišice in delovanje jeter in ledvic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzojska kislina (E210)
cetearil oktanoat + izopropilmiristat (PCL Liquid)
85-odstotni glicerol
propilenglikol
prečiščena voda
makrogolglicerol stearat
gliceril monostearat 40-55
cetil in stearylalkohol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju vsebnika je zdravilo stabilno 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta tuba z notranjo epoksidno oblogo in zaporko iz polietilena.

škatla s tubo s 30 g kreme

6.6 Posebni varnostni ukrepi za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/01429/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08. 04. 1994
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 09. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2023