

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skinoren 150 mg/g gel

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un g gel conține acid azelaic 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 0,1 g Acid benzoic, 12 g propilen glicol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Gel

Gel opac de culoare albă sau alb-gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul local al acneei papulo-pustuloase de la nivelul feței, forma ușoară până la moderată.

Tratamentul local al acneei rosacee papulo-pustuloase.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Administrare cutanată

Skinoren gel se aplică în strat subțire pe zonele afectate, de două ori pe zi (dimineața și seara), prin masarea ușoară a pielii. Pentru tegumentul de la nivelul feței sunt necesari aproximativ 2,5 cm gel = 0,5 g gel.

Mod de administrare

Înainte de aplicarea gelului, pielea trebuie bine curățată cu apă și uscată. Se poate utiliza un agent ușor de curățare neiritant.

Îmbrăcămintea strâmtă trebuie evitată în zonele de administrare ale gelului iar mâinile trebuie spălate după fiecare aplicare.

În cazul apariției iritațiilor cutanate (vezi pct. 4.8), fie se reduce cantitatea de gel aplicată, fie se reduce numărul de aplicări de la două pe zi la una pe zi, până când iritația dispăre. Dacă este cazul, tratamentul poate fi întrerupt temporar pentru câteva zile.

Gelul Skinoren trebuie utilizat în mod regulat, pe toată durata tratamentului. Durata tratamentului cu gelul *Skinoren gel* variază de la un pacient la altul și depinde de severitatea afecțiunii.

Acnee: în general, o ameliorare semnificativă apare după 4 săptămâni de tratament. Pentru a obține rezultate foarte bune, se recomandă ca gelul să fie utilizat în mod regulat, mai multe luni, în concordanță cu rezultatele clinice. În cazul în care nu s-a obținut o ameliorare după o lună de tratament sau în cazul exacerbării acneei, tratamentul cu *Skinoren gel* trebuie întrerupt și trebuie avute în vedere alte variante terapeutice.

Acnee rosacee: efecte terapeutice semnificative au fost observate după 4 săptămâni de la inițierea tratamentului. Pentru a obține rezultate foarte bune, se recomandă ca gelul *Skinoren gel* să fie utilizat în mod regulat, mai multe luni, în concordanță cu rezultatele clinice. În cazul în care nu s-a obținut o ameliorare după 2 luni de tratament sau în cazul exacerbării rozaceei, tratamentul cu *Skinoren gel* trebuie întrerupt și trebuie avute în vedere alte variante terapeutice.

Copii și adolescenți

Utilizarea la adolescenți (12-18 ani), pentru tratamentul acneei vulgaris. Ajustarea dozei nu este necesară atunci când Skinoren gel este administrat la adolescenți cu vârsta între 12-18 ani.

Siguranța și eficacitatea Skinoren gel pentru tratamentul acneei vulgaris la copii sub vârsta de 12 ani nu au fost stabilite. Siguranța și eficacitatea Skinoren gel pentru tratamentul acneei rozacee papulo-pustuloase la copii sub vârsta de 18 ani nu au fost stabilite.

Pacienți vârstnici

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienții cu insuficiență renală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la acid azelaic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Numai pentru uz extern.

Skinoren gel conține acid benzoic și propilenglicol care pot determina iritații cutanate moderate ale pielii, ochilor și a altor membrane mucoase. Trebuie evitat contactul cu ochii, gura și alte mucoase și pacienții trebuie instruiți corespunzător (vezi pct. 5.3). În caz de contact accidental cu ochii, gura și/sau alte mucoase, acestea trebuie spălate cu o cantitate mare de apă. Dacă iritația ochilor persistă, pacientul trebuie să consulte medicul. Măinile trebuie spălate după fiecare aplicare a gelului Skinoren.

Este recomandabil să se evite curățarea concomitentă cu alcool, tincturi și produse astringente, abrazive și agenți de peeling la pacienții care utilizează Skinoren gel pentru tratamentul acneei rozacee.

La pacienții tratați cu acid azelaic a fost raportată rar agravarea astmului în timpul supravegherii după punerea pe piață.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea gelului *Skinoren 15%* cu alte medicamente. Nu se cunosc până în prezent interacțiuni medicamentoase care să determine reacții adverse ce pot afecta siguranța medicamentului. Nu au fost observate interacțiuni legate de medicament în cadrul studiilor clinice controlate.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate de acid azelaic topic administrat la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat potențialele efecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, a nașterii sau dezvoltării postnatale. Cu toate acestea, nivelurile de doză, fără efecte adverse observate la animale au variat în aceste studii de la 3-32 ori decât doza maximă recomandată la om, pe suprafața corporală (vezi pct. 5.3).

Se recomandă prudență atunci când se prescrie acid azelaic la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă acidul azelaic este excretat în laptele uman in vivo. Cu toate acestea, un experiment de echilibru in vitro la dializă a demonstrat că poate să apară trecerea medicamentului în laptele matern. Dar distribuția de acid azelaic în laptele matern nu este de așteptat să producă o schimbare semnificativă față de nivelurile de referință ale acidului azelaic în lapte. Acidul azelaic nu este concentrat în lapte și mai puțin de 4% din acidul azelaic aplicat local este absorbit sistemic, fără a crește expunerea endogenă a acidului azelaic deasupra nivelurilor fiziologice..

Sugarii nu trebuie să vină în contact cu pielea tratată/sân.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul gelului *Skinoren* asupra fertilității la om. Rezultatele din studiile pe animale nu au arătat nici un efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Skinoren gel nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiile clinice și supravegherii după punerea pe piață, cele mai frecvente reacții adverse observate includ prurit la aplicare, arsură și durere la locul de aplicare.

Frecvența reacțiilor adverse observate în studiile clinice și monitorizarea post-comercializare prezentate în tabelul de mai jos sunt definite în conformitate cu clasificarea MedDRA:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

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

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

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

Foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile)

Sistemul și clasa de organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare ¹
Tulburări ale sistemului imunitar				hipersensibilitate la medicament (care poate avea loc cu una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse: angioedem, umflarea ochilor, umflarea feței), agravarea astmului

				(vezi pct. 4.4)
Tulburări ale pielii și țesutului cutanat			dermatită de contact, acnee*	Iritația pielii, urticarie
Tulburări generale și legate de locul de administrare	senzația de arsură la locul de aplicație, durere la locul de aplicație, prurit la locul de aplicație	mâncărime la locul de aplicație, parestezie la locul de aplicație, uscarea pielii la locul de aplicație, edem la locul de aplicație*	eritem la locul de aplicație, descuamarea pielii la locul de aplicație**, senzație de căldura la locul de aplicație**, depigmentarea pielii la locul de aplicație**, disconfort la locul de aplicație*, urticarie la locul de aplicație*	

* pentru indicația în acnee rosacee

** pentru indicația în acnee

¹ Aceste reacții adverse au fost raportate în timpul utilizării după aprobare a Skinoren gel.

În general, iritația locală a pielii regresează în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Tratamentul acneei vulgaris la adolescenți cu vârsta de 12-18 ani:

În 4 studii clinice de faza II și II/III, la care au participat adolescenți cu vârsta de 12-17 ani (120 / 383; 31%), incidența generală a evenimentelor adverse pentru Skinoren Gel a fost similară pentru grupurile de vârstă 12-17 ani (40%), în vârstă de ≥18 ani (37%) și pentru întreaga populație de pacienți (38%). Această asemănare se aplică, de asemenea, la grupul de vârstă 12-20 ani (40%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Datorită toxicității locale și sistemice foarte scăzute, supradozajul cu acid azelaic este puțin probabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse dermatologice, produse pentru tratamentul acneei, alte produse de uz topic pentru tratamentul acneei.

Cod ATC: D10A X03.

Acnee:

Eficacitatea terapeutică a acidului azelaic în acnee se datorează proprietăților antimicrobiene asupra *Propionibacterium acnes* și influenței directe asupra hiperkeratozei foliculare.

In vitro și *in vivo*, acidul azelaic inhibă proliferarea keratocitelor și normalizează procesele terminale de diferențiere epidermală perturbate în acnee.

Clinic, a fost observată o scădere semnificativă a densității coloniilor de *Propionibacterium acnes* și o scădere semnificativă a proporției de acizi grași liberi din filmul hidrolipidic al pielii.

Acnee rosacee:

Fiziopatologia rozaceei nu este complet elucidată, în schimb există un consens privind rolul inflamației ca proces central al acestei afecțiuni, susținut de nivelul ridicat de molecule pro-inflamatorii, cum ar fi kalikreina-5 și cathelicidina precum și specii reactive de oxigen (ROS).

S-a demonstrat că, acidul azelaic modulează răspunsul inflamator în keratinocitele umane normale prin:

- activarea receptorilor activați de proliferatorul peroxizomului γ (PPAR γ);
- inhibarea trans-activării factorului nuclear kB (NF-kB);
- inhibarea producerii de citokine pro-inflamatorii și,
- inhibarea eliberării de specii reactive de oxigen(ROS) din neutrofile, precum și eliminarea speciilor reactive de oxigen (ROS) existente.

În plus, acidul azelaic a fost demonstrat că inhibă direct kalikreina-5 și exprimarea cathelicidin în trei modele: *in vitro* (keratinocite umane), în tegument pe modele murine și la nivelul tegumentului facial de pacienți cu acnee rozacee.

Aceste proprietăți anti-inflamatorii ale acidului azelaic pot juca un rol important în tratamentul rozaceei. În timp ce semnificația clinică a acestor constatări privind kalikreina-5 și cathelicidin și impactul lor asupra fiziopatologia rozacee nu a fost încă pe deplin demonstrată într-un studiu clinic mare, studiile inițiale în pielea feței umane par să confirme *in vitro* și constatările modelului murin.

În două studii clinice controlate de 12 săptămâni în rozacee și în rozacee papulopustulară, Skinoren gel a fost statistic semnificativ superior față de vehiculul său în ceea ce privește reducerea leziunilor inflamatorii, evaluarea globală a investigatorului, și în ceea ce privește evaluare generală de îmbunătățire și în ceea ce privește eritemul.

În cadrul studiului clinic cu un comparator activ, metronidazol gel 0,75%, în rozacee papulopustulară, Skinoren gel a demonstrat o superioritate semnificativă în ceea ce privește reducerea numărului leziunilor (72,7% față de 55,8%), evaluare generală de îmbunătățire și în ceea ce privește îmbunătățirea în ceea ce privește eritem (56%, față de 42%). Rata evenimentelor adverse cutanate, care în cele mai multe cazuri au fost ușoare până la moderate, a fost de 25,8%, cu Skinoren gel și 7,1%, cu gel de metronidazol 0,75%.

Nu a existat nici un efect notabil asupra telangiectaziilor în cele trei studii clinice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare cutanată, acidul azelaic pătrunde în toate straturile pielii. Pătrunderea este mai rapidă la nivelul tegumentelor lezate comparativ cu tegumentele integre. Doar 3,6% din doza aplicată a fost absorbită sistemic după o singură administrare cutanată a 1 g acid azelaic (5 g cremă Skinoren). Investigațiile clinice la pacienții cu acnee indică o rată de absorbție similară a acidului azelaic din Skinoren gel și Skinoren cremă.

O parte din cantitatea de acid azelaic absorbită este excretată nemodificat, prin urină; restul se metabolizează prin β -oxidare în acizi dicarboxilici cu lanț scurt (acizi carboxilici C7, C5) care se elimină, de asemenea, prin urină.

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale acidului azelaic la pacienții cu acnee rosacee după 8 săptămâni de tratament cu Skinoren gel, două aplicări pe zi, au fost în limite normale atât la voluntari cât și la pacienții cu acnee și dietă normală. Aceasta indică faptul că gradul de absorbție cutanată a acidului azelaic după două aplicații pe zi de Skinoren gel nu afectează încărcarea sistemică a derivaților de acid azelaic proveniți din alimentație și surse endogene într-un mod semnificativ clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice de siguranță nu relevă efecte nocive speciale pentru om, pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate, și de toxicitate asupra funcției de reproducere.

Studiile de dezvoltare embriofetală la șobolani, iepuri și maimuțe cynomolgus, în perioada de organogeneză, cărora li s-a administrat pe cale orală acid azelaic, au relevat embriotoxicitate la dozele pentru care s-a observat o oarecare toxicitate maternă. Nu s-au observat efecte teratogene. NOAEL embriofetal a fost de 32 de ori peste MRHD bazat pe BSA la șobolani, de 6,5 ori mai mare decât MRHD bazat pe BSA la iepuri și 19 ori mai mare decât MRHD bazat pe BSA la maimuțe (vezi pct. 4.6).

Într-un studiu efectuat la șobolani, în perioadele peri- și post-natală, cărora li s-a administrat acid azelaic pe cale orală, din ziua a-15-a de gestație până în ziua a-21-a postpartum, au fost observate ușoare tulburări ale dezvoltării post-natale la feteși, la doze orale care au generat o oarecare toxicitate maternă. NOAEL a fost de 3 ori mai mare decât MRHD bazat pe BSA. În acest studiu nu s-au evidențiat efecte asupra maturizării sexuale la feteși.

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level, MRHD = Maximum Recommended Human Dose, BSA = Body Surface Area.

Studiile *in vitro* și *in vivo* cu acidul azelaic nu au produs nici o dovadă referitor la efectele mutagene asupra celulelor germinale și somatice.

Nu au fost efectuate studii convenționale de carcinogenitate pe termen lung cu administrarea pe cale orală a acidului azelaic. Într-un studiu de carcinogenitate dermică de 26 săptămâni, folosind șoareci transgenici de sex masculin și feminin (Tg.AC), Skinoren gel și vehiculul de gel, a crescut numărul de papiloame la animale de sex masculin după o aplicare de două ori pe zi, la locul de tratament. Acest efect nu a fost observat după administrarea unei singure doze la șoareci masculi și femele. Acest efect poate fi asociat cu aplicația vehiculului. Relevanța clinică a rezultatelor obținute la animale pentru om, nu este clară, mai ales având în vedere valabilitatea îndoielnică a sistemului de testare Tg.AC.

Dacă acidul azelaic vine în contact cu ochii de maimuță și șobolan, apar semne de iritație de la moderate până la severe. De aceea, contactul cu ochii trebuie evitat.

Acidul azelaic administrat o dată pe cale intravenoasă nu are efecte asupra sistemului nervos (testul Irwin), asupra funcției cardiovasculare, metabolismului intermediar, mușchilor netezi și a funcției hepatice și renale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid benzoic (E210)
Carbomeri
Edetat disodic
Lecitină
Polisorbat 80
Propilenglicol
Apă purificată

Hidroxid de sodiu
Trigliceride cu lanț mediu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un tub din aluminiu a 5 g gel.
Cutie cu un tub din aluminiu a 30 g gel.
Cutie cu un tub din aluminiu a 50 g gel.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LEO PHARMA A/S
Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11426/2019/01 - cutie cu un tub din aluminiu a 5 g gel.
11426/2019/02 - cutie cu un tub din aluminiu a 30 g gel.
11426/2019/03 - cutie cu un tub din aluminiu a 50 g gel.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie, 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .