

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skinoren 200 mg/g cremă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 gram cremă Skinoren conține 200 mg (20%) acid azelaic.

Excipienți cu efect cunoscut: acid benzoic 2 mg, propilenglicol 125 mg, alcool cetostearilic 11,5 mg pentru fiecare gram de cremă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă

Cremă opacă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- tratamentul local al acneei vulgare
- tratamentul melasmei epidermice și mixte (epidermică–dermică)

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare cutanată

Skinoren cremă trebuie aplicată pe zonele de piele afectată, de două ori pe zi (dimineața și seara), prin masarea ușoară a pielii. Aproximativ 2,5 cm (1 inch) de cremă este o cantitate suficientă pentru toată fața.

Înainte de aplicarea Skinoren cremă, pielea trebuie bine curățată cu apă curată și apoi uscată.

Se poate utiliza un agent ușor de curățare a pielii.

Este important să utilizați crema Skinoren în mod regulat, pe toată durata tratamentului.

Durata intervalului de timp în care este necesară utilizarea de Skinoren variază în funcție de pacient și de severitatea inițială a tulburării cutanate. La pacienții cu acnee, în general ameliorarea devine evidentă după aproximativ 4 săptămâni de tratament.

Însă pentru a obține rezultate optime, Skinoren trebuie utilizat în mod regulat timp de câteva luni. Există experiență clinică de utilizare continuă pentru perioade de până la un an.

În tratarea melasmei, perioada de tratament minimă trebuie să fie de aproximativ 3 luni.

Pentru a obține cele mai bune rezultate, Skinoren cremă trebuie utilizată în mod regulat. Utilizarea concomitentă a unui produs de protecție solară cu factor înalt de protecție (UVA și UVB) este obligatorie în timpul tratamentului cu Skinoren cremă pentru a împiedica exacerbarea și/sau repigmentarea din cauza soarelui, a zonelor depigmentate.

În cazul apariției unor iritații de piele netolerabile (vezi secțiunea 4.8 *Reacții adverse*), fie cantitatea de cremă pentru fiecare aplicare trebuie redusă, fie frecvența de utilizare a cremei Skinoren până la o dată pe zi.

Dacă este cazul, tratamentul poate fi întrerupt pentru câteva zile.

Copii și adolescenți

Utilizarea în cazul adolescenților (12-18 ani). Ajustarea dozei nu este necesară atunci când Skinoren cremă este administrată la adolescenți cu vârste cuprinse între 12-18 ani.

Nu s-a stabilit un nivel de siguranță și eficiență în cazul utilizării cremei Skinoren la copii cu vârste sub 12 ani.

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 conține acid benzoic, care este ușor iritant pentru piele, ochi și membranele mucoase și propilenglicol, care poate provoca iritații ale pielii.

Trebuie acordată atenție la utilizarea Skinoren cremă pentru evitarea contactului cu ochii, gura și alte mucoase și pacienții trebuie instruiți corespunzător (vezi pct. 5.3). În caz de contact accidental cu ochii, gura 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 cremei Skinoren.

Tipurile de melasmă epidermică și mixtă (epidermică-dermică) răspund bine la tratamentul cu Skinoren, însă melasma dermică nu răspunde la tratament.

Skinoren cremă conține 2 mg acid benzoic pentru fiecare gram de cremă. Acidul benzoic poate provoca iritații locale.

Skinoren cremă conține 125 mg propilenglicol în fiecare gram de cremă.

Skinoren cremă conține alcool cetostearilic, care poate provoca reacții locale (de ex. dermatite de contact).

Este recomandabil să se evite utilizarea concomitentă a unui demachiant alcoolic, tincturilor, agenților astringenți și abrazivi, la pacienții care utilizează acidul azelaic pentru tratamentul acneei rozacee.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent nu au fost efectuate studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate referitoare la acidul azelaic aplicat topic la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat potențialul de efecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii și 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 secretat în laptele mamar *in vivo*.

Cu toate acestea, un test experimental al dializei *in vitro* a demonstrat că este posibilă trecerea medicamentului în laptele matern.

Nu se consideră însă că distribuția acidului azelaic în laptele matern poate cauza modificări majore ale nivelului acidului azelaic din lapte, întrucât acesta nu apare concentrat în lapte iar aplicarea topică sistemică de acid azelaic nu a dus la creșterea expunerii la acid azelaic endogen peste valorile fiziologice.

Se recomandă totuși prudență la administrarea cremei Skinoren la femei care alăptează.

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

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

Acidul azelaic nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor clinice și supravegherii după punerea pe piață, cele mai frecvente evenimente adverse au inclus senzații de arsură sau prurit, uneori eritem sau formarea de cruste la locul de aplicare.

Frecvența reacțiilor adverse, observate în studiile clinice și a supravegherii după punerea pe piață, și enumerate în tabelul de mai jos, sunt definite conform MedDRA:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

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

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile)

Clasa sistemelor de organe:	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Afecțiuni ale pielii și ale țesutului subcutanat			seboree, acnee, depigmentarea tenului	urticarie ¹ , cheilită, rash ¹
Afecțiuni generale și	senzația de arsură la	descuamarea pielii la locul de	parestezie la locul de	apariția unor vezicule sau a unor eczeme la locul de aplicație,

asociate cu locul de administrare	locul de aplicație, prurit la locul de aplicație, eritem la locul de aplicație	aplicație, durere la locul de aplicație, uscarea pielii la locul de aplicație, depigmentarea pielii la locul de aplicație, iritație la locul de aplicație	aplicație, dermatită la locul de aplicație, disconfort la locul de aplicație, edem la locul de aplicație	căldura la locul de aplicație sau ulcerare
Disfuncții ale sistemului imunitar				hipersensibilitate la medicament (care poate avea loc cu una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse: angioedem ¹ , dermatită de contact ¹ , umflarea ochilor ¹ , umflarea feței ¹)

¹ Aceste reacții adverse au fost raportate în timpul utilizării după aprobarea a Skinoren cremă.

În general, iritația locală a pielii regresează pe perioada de tratament.

Au fost raportate cazuri rare de urticarie, în perioada de supraveghere după punerea pe piață.

Agravarea astmului la pacienți tratați cu acid azelaic s-a constatat rar în perioada de supraveghere după punerea pe piață (frecvența este necunoscută).

Copii și adolescenți

În studiile clinice la adolescenți cu vârste cuprinse între 12-18 ani (454/1336; 34%), toleranța la nivel local a Skinoren cremă s-a dovedit a fi similară în cazul pacienților copii și adulți.

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Rezultatele studiilor de toxicitate acută nu indică risc de intoxicație acută ulterior unei singure aplicări dermice a unei doze mai mari (aplicarea pe o suprafață mare în condiții care favorizează absorbția) sau ulterior ingestiei orale produsă accidental.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse de uz topic pentru tratamentul acneei. cod ATC: D10AX03.

Se crede că la baza eficacității terapeutice a Skinoren în acnee, stau acțiunea sa antimicrobiană și influența directă pe care acesta o prezintă asupra hipercheratozei foliculare.

Clinic, se observă scăderea semnificativă a densității coloniilor de *Propionibacterium acnes* și scăderea semnificativă a procentului de acizi grași liberi în cadrul lipidelor de la suprafața tegumentului

In vitro și *in vivo*, acidul azelaic inhibă proliferarea keratinocitelor și în acnee acesta normalizează procesul alterat de diferențiere epidermică terminală. Pe modelul de ureche de iepure, acidul azelaic accelerează liza dopurilor cornoase ale glandelor sebacee, a căror formare este indusă de tetradecanat.

Rezultatele experimentale au demonstrat că acidul azelaic exercită un efect inhibitor, în funcție de timp și de doză asupra dezvoltării și viabilității melanocitelor anormale. Mecanismele moleculare prin care are loc acest efect, nu sunt în totalitate clare.

Datele disponibile în prezent sugerează faptul că efectele principale ale acidului azelaic în tratarea melasmei sunt determinate de o inhibare a sintezei ADN-ului și/sau o inhibare a respirației celulare a melanocitelor anormale.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Consecutiv aplicării topice a cremei, acidul azelaic pătrunde în toate straturile tegumentului uman. Pătrunderea are loc mai rapid la nivelul zonelor de tegument lezat decât la nivelul tegumentului intact. Un procent de 3,6% din doza aplicată este absorbit percutanat după aplicarea topică unică a 1 g de acid azelaic (5 g de cremă).

O parte din acidul azelaic absorbit percutanat este excretată renal sub formă neschimbată.

Restul este descompus prin β -oxidare în acizi dicarboxilici cu lanț mai scurt (C_7 , C_5), care au fost de asemenea identificați în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toleranță sistemică consecutiv administrării repetate orale și dermice a acidului azelaic și a cremei, nu au existat dovezi care să indice posibile reacții adverse, chiar și în condiții extreme, cum ar fi aplicarea pe o suprafață mare și/sau în condiții de ocluzie.

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 privind afectarea fertilității la animale nu au oferit dovezi despre existența unui asemenea tip de risc în cursul tratamentului cu Skinoren.

Studiile *in vitro* și *in vivo* cu acid azelaic nu au oferit dovezi de efecte mutagene asupra celulelor germinal și somatice.

Nu au fost efectuate studii de tumorigenicitate specifică la administrarea de acid azelaic. Aceste experimente nu au fost considerate ca fiind necesare, deoarece acidul azelaic apare în mod normal în metabolismul mamiferelor și nu se conturează riscuri de potențial tumorigen ale acestei substanțe, conform naturii chimice

a substanței și conform datelor obținute în cadrul studiilor preclinice, care indică absența toxicității de organ, absența efectelor proliferative și absența genotoxicității/mutagenității.

Investigațiile experimentale pe animale privind toleranța locală a Skinoren, efectuate pe tegumentul de iepure, au demonstrat ușoare reacții de intoleranță.

Trebuie evitat contactul substanței cu ochii, datorită efectului iritant de intensitate moderată sau severă, observat în cadrul studiilor de toleranță locală, efectuate pe ochiul de iepure și de maimuță.⁷

Skinoren cremă nu a prezentat efect comedogen în cadrul studiilor efectuate pe urechea de iepure.

În cadrul testelor de maximizare efectuate pe porcul de Guineea nu au existat semne care să indice proprietăți de sensibilizare ale substanței active.

Administrarea intravenoasă unică a acidului azelaic nu a produs efecte asupra sistemului nervos (Testul Irwin), funcției cardiovasculare, metabolismului intermediar, a mușchilor netezi, funcției hepatice și renale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid benzoic (E 210)

Octanoat de cetearil + miristat de izopropil (*PCL Liquid*)

Glicerol 85%

Propilenglicol

Apă purificată

Stearoil macrogliceride

Monostearat de glicerol 40-55

Alcool cetostearilic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După deschiderea ambalajului, termenul de valabilitate este de 6 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un tub din aluminiu a 30 g cremă.

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

11427/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie, 2024

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