

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. Název přípravku

Skinoren 200 mg/g krém

2. Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden gram krému obsahuje acidum azelaicum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: kyselina benzoová, propylenglykol, cetylstearylalkohol

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. Léková forma

Krém.

Bílý neprůhledný krém

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikace

Léčba acne vulgaris

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Skinoren má být nanášen na postižená místa kůže dvakrát denně (ráno a večer) a jemně vetřen. Přibližně 2,5 cm krému je dostatečné množství k ošetření celého obličeje.

Pediatrická populace

Používá se u dospívajících ve věku 12-18 let. Při podávání krému Skinoren dospívajícím ve věku 12-18 let není potřeba upravovat dávkování. Bezpečnost a účinnost pro podávání pacientům ve věku do 12 let nebyly stanoveny.

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů starších 65 let.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce jater.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Způsob podání

Kožní podání

Před použitím přípravku Skinoren je třeba kůži pečlivě omýt čistou vodou a osušit. Také se případně může použít jemný kožní čistící prostředek.

Je důležité používat přípravek Skinoren pravidelně, v průběhu celého období léčby.

Délka ošetřování přípravkem Skinoren se u jednotlivých pacientů liší a také závisí na závažnosti příznaků kožního onemocnění. Většinou je výrazné zlepšení akné zřetelné po 4 týdnech. Pro získání dobrého účinku musí být Skinoren používán pravidelně po dobu několika měsíců. Byla učiněna klinická zkušenost s pravidelným používáním až po dobu 1 roku.

V případě, že dojde k podráždění kůže (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky), je třeba zmenšit množství nanášeného krému nebo používat krém pouze jedenkrát denně do té doby, než podráždění odezní. Léčbu lze případně na několik dní přerušit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek je určen pouze k zevnímu podání.

Při používání přípravku Skinoren je třeba dbát opatrnosti, aby nedošlo ke kontaktu s očima, ústy a jinými sliznicemi, a pacienti mají být odpovídajícím způsobem poučeni (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). V případě náhodného kontaktu je třeba oči, ústa a/nebo postižené sliznice omýt velkým množstvím vody. Pokud podráždění očí přetrvává, mají se pacienti poradit s lékařem. Po každé aplikaci přípravku Skinoren je třeba si umýt ruce.

Přípravek Skinoren obsahuje 2 mg kyseliny benzoové v jednom gramu krému. Kyselina benzoová může způsobit místní podráždění.

Přípravek Skinoren obsahuje 125 mg propylenglykolu v jednom gramu krému.

Přípravek Skinoren obsahuje cetylstearylalkohol, který může způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu).

U pacientů léčených kyselinou azelaovou bylo vzácně v rámci postmarketingového sledování hlášeno zhoršení astmatu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Adekvátní, dobře kontrolované klinické studie, zaměřené na lokální podávání těhotným ženám, nebyly provedeny.

Studie na zvířatech naznačují možné účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj. Nicméně, úroveň dávek bez pozorovaných nežádoucích účinků u zvířat ve studiích odpovídala 3-32násobku maximální doporučené dávky pro člověka vztaženo k povrchu těla. (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku).

Při předepisování kyseliny azelaové těhotným ženám je třeba opatrnosti.

Kojení:

Není známo, jestli kyselina azelaová přechází *in vivo* do lidského mléka. Nicméně pokus prováděný *in vitro*, při kterém byla použita rovnovážná dialýza, prokázal, že kyselina azelaová do mateřského mléka přecházet může. Neočekává se však, že by distribuce kyseliny azelaové do mateřského mléka výrazně ovlivnila základní hodnoty kyseliny azelaové v mléce a to proto, že kyselina azelaová se v mléce nekoncentruje, systematicky je navíc absorbováno méně než 4 % lokálně podávané kyseliny azelaové a toto množství nezvýší endogenní expozici kyselinou azelaovou nad fyziologickou hladinu. Přesto je třeba Skinoren předepisovat kojícím ženám s opatrností.

Je třeba zabránit kontaktu kojence s léčenou kůží/prsem.

Fertilita:

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Skinoren na lidskou fertilitu. Výsledky studií na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samců nebo samic potkanů (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Skinoren nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv (s ohledem na velmi časté místní reakce jako je pálení, pruritus a erytém v místě aplikace) na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Při klinických zkouškách byly nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky pálení, pruritus a erytém v místě aplikace.

V níže uvedené tabulce jsou zaznamenány nežádoucí účinky, které byly pozorovány při klinických zkouškách, seřazeny jsou podle četnosti výskytu dle MedDRA klasifikace:

velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$),

velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů_ velmi časté	časté	méně časté	vzácné	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			seborea, akné, kožní depigmentace	cheilitida kopřivka ¹ vyrážka ¹
Celkové poruchy a	pálení v místě	odlupování v místě	parestzie v místě	puchýřky v místě

reakce v místě aplikace	aplikace, pruritus v místě aplikace, erytém v místě aplikace	aplikace, bolest v místě aplikace, vysušování v místě aplikace, změny barvy v místě aplikace, podráždění v místě aplikace	aplikace, dermatitida v místě aplikace, diskomfort v místě aplikace, otok v místě aplikace	aplikace, ekzém v místě aplikace, pocit tepla v místě aplikace, vřed v místě aplikace
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita na přípravek (která může být spojena s jednou nebo s více z následujících nežádoucích reakcí: angioedém ¹ kontaktní dermatitida ¹ otok oka ¹ otok obličeje ¹), zhoršení astmatu (viz bod 4.4)

¹ *Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny během posmarketingového použití přípravku Skinoren*

Obecně platí, že lokální podráždění kůže vymizí v průběhu léčby.

Pediatrická populace

V klinických studiích, kterých se účastnili dospívající ve věku 12-18 let (454/1336; 34 %), byla lokální snášenlivost přípravku Skinoren u dětí podobná jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Kyselina azelaová má velmi nízkou lokální a systémovou toxicitu, proto je intoxikace nepravděpodobná.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná léčiva k terapii akné pro lokální aplikaci, kyselina azelaová
ATC kód: D10AXO3

Za základ terapeutického vlivu Skinorenu u akné jsou považovány antimikrobiální vlastnosti kyseliny azelaové a přímý vliv na folikulární hyperkeratózu.

Při léčbě Skinorenem lze pozorovat významné snížení hustoty osídlení *Propionibacterium acnes* a značné snížení podílu volných mastných kyselin v povrchových kožních lipidech.

In vivo i *in vitro* kyselina azelaová inhibuje proliferaci kultivovaných keratinocytů (suprese syntézy DNA) a urychluje komedolýzu tetradkanem indukovaných komedonů na modelu králíčího ucha.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina azelaová proniká po kožní aplikaci krému do všech vrstev lidské kůže. Penetrace je rychlejší v poškozené kůži než v kůži neporušené. Po jednorázové místní aplikaci 1 g azelaové kyseliny (5 g krému) se percutánně vstřebalo 3,6 % celkové dávky.

Část kyseliny azelaové absorbované kůží je vylučována v nezměněné formě močí. Zbývající část je rozložena beta-oxidací na dikarboxylové kyseliny s kratším řetězcem (C7, C5 karboxylové kyseliny), které lze pravděpodobně prokázat v moči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích systémové tolerance nebyly po opakovaném perorálním a dermálním podání kyseliny azelaové, a to ani po podání ve formě krému, žádné systémové účinky zaznamenány. Nicméně při extrémních podmínkách, jako je aplikace na velkou plochu a/nebo pod okluzi, je třeba očekávat lokální reakce.

Embryofetální vývojové studie s perorálním podáváním kyseliny azelaové potkanům, králíkům a opicím rodu *Cynomolgus* během období organogeneze odhalily embryotoxicitu v dávkách, ve kterých byla zaznamenána toxicita pro matku. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Embryofetální NOAEL byl 32násobek MRHD na základě BSA u potkanů, 6,5násobek MRHD na základě BSA u králíků a 19násobek MRHD na základě BSA u opic. (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení).

V peri- a postnatální vývojové studii na potkanech, kde byla kyselina azelaová podávána perorálně od 15. dne březosti až do 21. dne po porodu byly zjištěny mírné poruchy v postnatálním vývoji plodů a to při dávkách, které generovaly mateřskou toxicitu. NOAEL byl

3násobek MRHD založený na BSA. V této studii nebyly zaznamenány žádné účinky na pohlavní zralost plodů.

Studie fertility u zvířat nepřinesly žádný důkaz pro takové riziko při terapeutickém použití přípravku Skinoren.

Studie *in vivo* a *in vitro* neprokázaly žádné známky mutagenního účinku na germinální a somatické buňky.

Speciální studie zaměřené na sledování tumorigenity kyseliny azelaové ve formě krému prováděny nebyly. Tyto studie nebylo třeba provádět vzhledem k tomu, že kyselina azelaová se vyskytuje v rámci běžného savčího metabolismu, a proto se vzhledem k její chemické podstatě a vzhledem k dostupným výsledkům preklinických studií, které ukazují na nulové riziko orgánové toxicity, nulový proliferativní efekt a nulovou genotoxicitu/mutagenitu, žádné riziko tumorigenního potenciálu neočekává.

V rámci pokusů na zvířatech, zaměřených na lokální snášenlivost Skinorenu, byla u králíků zaznamenána slabá reakce podráždění kůže.

Vzhledem k tomu, že v rámci studie zaměřené na lokální toleranci bylo u králíků a opic zaznamenáno střední až závažné podráždění očí, má se zabránit kontaktu s očima.

Skinoren, aplikovaný na uši králíků, komedogenické účinky neměl.

Nebyly prokázány ani známky senzitivizujících vlastností v maximizačním testu na morčatech.

Jednorázová intravenózní aplikace kyseliny azelaové neměla žádný vliv na nervový systém (Irwin test), kardiovaskulární funkce, metabolismus, hladké svalstvo a funkci jater a ledvin.

6. Farmaceutické údaje

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina benzoová
Cetylstearyl-ethylhexanoát
Glycerol 85 %
Propylenglykol
Čištěná voda
Glyceromakrogol-stearát
Glycerol-monostearát 40-55
Cetylstearylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření: doba použitelnosti 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al lakovaná tuba s vnitřním epoxidovým potahem a polyethylenovým šroubovacím uzávěrem.

Obsah balení: 30 g

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dánsko

8. Registrační číslo

46/810/93-C

9. Datum první registrace / prodloužení registrace

Datum první registrace: 31. 8. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 26. 5. 2010

10. Datum revize textu

11. 3. 2023