

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Skinoren® 150 mg/g geeli

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Skinoren-geeliä sisältää 150 mg (15 %) atselaiinihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 mg bentsoehappoa / g geeliä

0,12 g propyleeniglykolia / g geeliä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Valkoinen tai kellanvalkoinen, läpikuultamaton geeli

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Kasvojen alueella esiintyvän lievän tai keskivaikean papulopustulaarisen aknen oireiden lievitys.
- Papulopustulaarisen ruusufinnin paikallishoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Skinoren-geeli on tarkoitettu vain ihon paikallishoitoon.

#### Annostus

Skinoren-geeliä levitetään varovasti hieroen hoidettavalle ihoalueelle kaksi kertaa päivässä (aamulla ja illalla). Noin 0,5 g = 2,5 cm geeliä riittää koko kasvojen alueen iholle.

#### *Pediatriset potilaat*

Käytetään 12–18-vuotiaille nuorille finniäudin (acne vulgaris) hoitoon. Annosta ei tarvitse sovittaa käytettäessä Skinoren-geeliä 12–18-vuotiaille nuorille.

Skinoren-geelin turvallisuutta ja tehoa finniäudin hoitoon alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu. Skinoren-geelin turvallisuutta ja tehoa papulopustulaarisen ruusufinnin hoidossa alle 18-vuotiailla ei ole varmistettu.

#### *Iäkkäät potilaat*

Eriyisiä tutkimuksia  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla ei ole tehty.

### *Maksan vajaatoiminta*

Erityisiä tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole tehty.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Erityisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ei ole tehty.

### Antotapa

Ennen Skinoren-geelin käyttöä iho tulee pestä huolellisesti vedellä ja kuivata. Tarvittaessa pesuun voidaan käyttää mietoa puhdistusainetta.

Hoidettavaa ihoaluetta ei saa peittää okklusio- tai muulla sidoksella. Kädet tulee pestä geelin levityksen jälkeen.

Jos iho ärtyy geelinlevityksen jälkeen (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), tulee kerralla käytettävää annosta vähentää tai siirtyä käyttämään valmistetta vain kerran päivässä niin kauan kunnes ihoärsytys loppuu. Tarvittaessa hoito voidaan väliaikaisesti keskeyttää muutaman päivän ajaksi.

Skinoren-geeliä tulee käyttää säännöllisesti koko hoitajakson ajan. Skinoren-hoidon kesto on yksilöllinen ja riippuu iho-oireiden vaikeusasteesta.

Akne: Selvää paranemista havaitaan yleensä neljän viikon jälkeen. Optimaalisen hoitotuloksen aikaansaamiseksi Skinoren-geeliä voidaan käyttää useiden kuukausien ajan kliinisen vasteen mukaisesti. Jos aknessa ei havaita paranemisen merkkejä kuukauden hoidon jälkeen tai jos potilaan akne pahenee, tulee Skinoren-geelin käyttö lopettaa ja harkita muita hoitovaihtoehtoja.

Ruusufinni: Yleensä selkeää paranemista havaitaan neljän viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Optimaalisen hoitotuloksen aikaansaamiseksi Skinoren-geeliä voidaan käyttää useiden kuukausien ajan kliinisen vasteen mukaisesti. Jos ruusufinnin hoidossa ei havaita paranemisen merkkejä tai jos oireet pahenevat kahden kuukauden hoidon jälkeen, tulee Skinoren-geelin käyttö lopettaa ja harkita muita hoitovaihtoehtoja.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Vain ulkoiseen käyttöön.

Käytettäessä Skinoren-geeliä tulee varoa valmisteen joutumista silmiin, suuhun tai muille limakalvoille, ja tästä tulisi kertoa potilaille (ks. kohta 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Jos geeliä joutuu silmiin, suuhun ja/tai muille limakalvoille, tulee alue huuhdella runsaalla vesimäärällä. Jos silmä-ärsytys jatkuu huuhtelusta huolimatta, potilaan tulee hakeutua lääkäriin. Kädet tulee pestä huolellisesti jokaisen käyttökerran jälkeen.

Skinoren-geeli sisältää 1 mg bentsoehappoa per gramma. Bentsoehappo saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä.

Skinoren-geeli sisältää 120 mg propyleeniglykolia per gramma.

Potilaiden, jotka käyttävät Skinoren-geeliä ruusufinnin hoitoon, tulisi välttää alkoholia sisältävien puhdistusaineiden ja kasvovesien, alkoholiuutteiden, hankausaineiden ja kuorinta-aineiden samanaikaista käyttöä.

Potilailla, joita hoidetaan atselaiinihapolla, on markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa harvoin raportoitu astman pahenemista.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Skinoren-geelillä ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Skinoren-geelin koostumus ei anna viitteitä siihen, että jollakin sen yksittäisellä aineella olisi ei-toivottuja yhteisvaikutuksia, jotka voisivat vaikuttaa haitallisesti valmisteiden turvallisuusprofiiliin. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu valmistespesifisiä interaktioita.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Kattavia ja kontrolloituja tutkimuksia iholle levitettävästä atselaiinihappovalmisteesta ei ole tehty raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen. Haitallisia vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu eläinkokeissa, kun annos oli 3–32-kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna ihon pinta-alan perusteella laskettuna (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä atselaiinihappovalmistetta raskaana olevalle naiselle.

##### Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko atselaiinihappo äidinmaitoon. *In vitro* -tasapainodialyysikoe osoitti kuitenkin, että lääkettä saattaa kulkeutua äidinmaitoon. Atselaiinihapon kulkeutumisen äidinmaitoon ei kuitenkaan odoteta muuttavan merkittävästi äidinmaidon atselaiinihappopitoisuutta.

Atselaiinihappo ei kerääntynyt äidinmaitoon ja alle 4 % iholle levitetystä atselaiinihaposta imeytyy systeemisesti, jolloin endogeeninen atselaiinihappoaltistuminen ei kasva fysiologista tasoa suuremmaksi. Skinoren-geelin annosteluun imettäville äideille tulee kuitenkin suhtautua varoen.

Pikkulapset eivät saa joutua kosketuksiin hoidetun ihoalueen kanssa (esim. imetyksen yhteydessä).

##### Hedelmällisyys

Skinoren-geelin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa valmisteella ei havaittu olevan vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Skinoren-geelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa useimmiten havaittuihin haittavaikutuksiin kuuluivat hoidettavan ihoalueen kutina, polttelu ja kipu.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten yleisyydet on esitetty alla olevassa taulukossa ja ne on määritelty MedDRA:n yleisyydsuokituksen ja elinjäjestelmien mukaan:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen<sup>1</sup></b>
<b>Immuuni-järjestelmä</b>				yliherkkyys (voi ilmentyä yhtenä tai useampana seuraavista haittavaikutuksista: angioedeema, turvotus silmässä, turvotus kasvojen iholla, hengenahdistus), astman paheneminen (ks. kohta 4.4)
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Kosketushottuma, akne*	ihoärsytys, nokkosihottuma
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	hoidettavan ihoalueen polttelu, hoidettavan ihoalueen kipu, hoidettavan ihoalueen kutina	hoidettavan ihoalueen ihottuma, hoidettavan ihoalueen tuntoharhat (parestesia), hoidettavan ihoalueen kuivuminen, hoidettavan ihoalueen turvotus*	hoidettavan ihoalueen punoitus, hoidettavan ihoalueen kesiminen**, lämmöntunne hoidettavalla ihoalueella**, hoidettavan ihoalueen värimuutokset**, epämukava tunne hoidettavalla ihoalueella*, hoidettavan ihoalueen nokkosihottuma*	

\* käyttöaiheessa ruusufinni

\*\* käyttöaiheessa akne

<sup>1</sup> Näitä haittavaikutuksia on raportoitu Skinoren geelin myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Tavallisesti paikallinen ihoärsytys häviää hoidon kuluessa.

### *Pediatriset potilaat*

12–18-vuotiaiden nuorten finni-taudin hoito:

Neljässä kliinisen vaiheen II ja II/III tutkimuksessa 12–17-vuotiailla nuorilla (120/383; 31 %)

Skinoren-geelin käyttöön liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys oli samanlaista 12–17-vuotiaiden ryhmässä (40 %), ≥18-vuotiailla (37 %) ja koko potilasjoukolla (38 %). Tämä samankaltaisuus koski myös 12-20-vuotiaiden ryhmää (40 %).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 FI-00034 Fimea

#### 4.9 Yliannostus

Atselaiinihapon erittäin alhaisesta, paikallisesta ja systeemisestä toksisuudesta johtuen, intoksikaation vaara valmistetta käytettäessä on epätodennäköinen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Muut ulkoisesti käytettävät aknelääkkeet. ATC-koodi: D10A X03

#### Akne:

Atselaiinihapon terapeuttisen tehon aknessa katsotaan perustuvan sen antimikrobiseen vaikutukseen sekä siihen, että se vaikuttaa suoraan follikulaariseen liikasarveistumiseen.

Atselaiinihappo estää sarveissolujen proliferaatiota sekä *in vitro* että *in vivo* ja normalisoi aknessa häiriintynyttä epidermissolujen erilaistumisprosessien loppuvaihetta.

Kliinisesti on havaittu, että sekä *Propionibacterium acnes* -bakteerien määrä iholla että vapaiden rasvahappojen osuus ihon pinnan lipideistä vähenee merkitsevästi.

Kahdessa satunnaistetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin, että Skinoren-geeli vähensi papuloiden ja pustuloiden yhteenlaskettua määrää (mediaani) merkittävästi geelipohjaansa paremmin. Skinoren-geelin teho oli 6 % pienempi ( $p=0,056$ ) kuin 5 % bentsoyyliperoksidin. Näissä tutkimuksissa Skinoren-geelin komedoihin kohdistuva vaikutus arvioitiin toissijaisena parametrinä. Geelipohjaansa verrattuna Skinoren-geeli pienensi tehokkaammin komedojen suhteellista määrää (mediaani), mutta ei ollut niin tehokas kuin 5 % bentsoyyliperoksidi.

#### Ruusufinni:

Vaikka ruusufinnin patofysiologiaa ei täysin tunneta, on saavutettu yhä suurempi yksimielisyys siitä, että ruusufinnissä keskeinen prosessi on tulehdus, johon liittyy useiden proinflammatoristen molekyylien, kuten kallikreini-5:n ja katelisiidiin sekä reaktiivisten happiradikaalien muodostuksen lisääntyminen.

Atselaiinihapon on osoitettu muuttavan tulehdusreaktiota ihmisen normaaleissa keratinosyyteissä seuraavilla tavoilla: a) aktivoimalla PPAR $\gamma$ -tumareseptoria (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ), b) estämällä tumatekijä NF-kB:n transaktivaatiota, c) estämällä proinflammatoristen sytokiinin muodostusta ja d) estämällä reaktiivisten happiradikaalien vapautumista neutrofiileistä sekä jo syntyneisiin reaktiivisiin happiradikaaleihin kohdistuvalla suoralla sieppausvaikutuksella.

Lisäksi atselaiinihapon on osoitettu estävän suoraan kallikreini-5:n ja katelisiidiinin ilmentymistä kolmessa mallissa: *in vitro* (ihmisen keratinosyyteissä), hiiren iholla ja ruusufinnipotilaiden kasvojen iholla.

Atselaiinihapon anti-inflammatorisilla ominaisuuksilla saattaa olla merkitystä ruusufinnin hoidossa. Kallikreini-5:ttä ja katelisiidiinia sekä niiden ruusufinnin patofysiologiaan kohdistuvaa vaikutusta koskevien löydösten kliinistä merkitystä ei ole vielä täysin osoitettu laajassa kliinisessä tutkimuksessa, mutta ihmisen kasvojen iholla tehdyt alustavat tutkimukset näyttäisivät vahvistavan *in vitro* -tutkimuksissa ja hiirikokeissa havaitut löydökset.

Kahdessa 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joissa tutkittiin vaikutusta papulopustulaarisessa ruusufinnissä, Skinoren-geelin havaittiin vähentävän merkittävästi enemmän

tulehduksellisten leesioiden määrää ja olevan tutkimusta tehneen klinikon yleisarvion, taudin yleisen paranemisasteen sekä eryteeman paranemisen suhteen merkittävästi parempi kuin vertailuvalmisteena käytetty geelipohja.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena käytettiin 0,75 % metronidatsoligeeliä, ja jossa tutkittiin vaikutusta papulopustulaarisessa ruusufinnissä, Skinoren-geelin havaittiin vähentävän merkittävästi enemmän leesioiden määrää (72,7 % vs 55,8 %) ja olevan tutkimusta tehneen klinikon yleisarvion, taudin yleisen paranemisasteen ja eryteeman paranemisen suhteen (56 % vs 42 %) merkittävästi parempi kuin metronidatsoligeeli. Ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka useimmiten olivat lieviä tai kohtalaisia, esiintyi 25,8 %:lla Skinoren 150 mg/g geeliä ja 7,1 %:lla 0,75 %:sta metronidatsoligeeliä käyttäneistä potilaista.

Valmisteella ei näissä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa havaittu olevan merkittävää vaikutusta telangiektasioihin.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Paikallisen annostelun jälkeen atselaiinihappo penetroituu geelistä ihon kaikkiin kerroksiin. Vahingoittuneeseen ihoon se imeytyy nopeammin kuin terveeseen ihoon. Kun iholle levitettiin kerta-annoksena 1 g atselaiinihappoa (= 5 g Skinoren 200 mg/g emulsiovoidetta), annoksesta 3,6 % imeytyi ihon läpi. Aknepotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että atselaiinihapon imeytyminen Skinoren 150 mg/g geelistä ja Skinoren 200 mg/g emulsiovoiteesta on yhtä suurta.

Osa ihon läpi imeytyneestä atselaiinihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuosa hajoo beetaoksidaation kautta lyhyempiketjuisiksi dikarboksyylihapoiksi ( $C_7$ -,  $C_5$ -karboksyylihapoiksi), joita on myös löydetty virtsasta.

Vakaan tilan atselaiinihapon pitoisuus plasmassa 8 viikon hoidon jälkeen oli ruusufinnipotilailla sama kuin hoitoa käyttämättömällä vapaaehtoisilla ja aknepotilailla, jotka noudattivat normaalia ruokavaliota. Tämä viittaa siihen, että kahdesti päivässä annosteltavasta Skinoren-geelistä perkutaanisesti imeytyvän atselaiinihapon määrä ei muuta kliinisesti merkittävällä tavalla ruokavaliosta tai endogeenisistä syistä johtuvaa atselaiinihapon systeemistä kuormitusta.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten perustutkimusten (toksisuus toistuvan annon jälkeen, lisääntymistoksisuustutkimukset) perusteella valmisteiden käyttö ei aiheuta erityisiä riskejä ihmiselle.

Kun atselaiinihappoa annettiin suun kautta rotille, kaneille ja jaavanmakakeille organogeneesin aikana sikiön kehitystä tarkastelleissa tutkimuksissa, sikiötoksisuutta todettiin annoksilla, joiden käytön yhteydessä ilmeni lievää toksisuutta emoilla. Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu. Suurin annos, jolla ei ollut sikiötoksisia haittavaikutuksia, oli rotilla 32-kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna, kaneilla 6,5-kertainen ja apinoilla 19-kertainen ihon pinta-alan perusteella laskettuna (ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys).

Peri- ja postnataalista kehitystä rotilla tarkastelleissa tutkimuksissa atselaiinihappoa annettiin suun kautta tiineyden 15. päivästä synnytyksen jälkeiseen 21. päivään saakka, ja tutkimuksessa todettiin vähäisiä häiriöitä postnataalisessa kehittämisessä, kun suun kautta annokset aiheuttivat lievää toksisuutta emoille. Suurin annos, jolla ei ollut sikiötoksisia vaikutuksia, oli kolminkertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna ihon pinta-alan perusteella laskettuna. Tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia sikiöiden sukupuoliseen kypsytykseen.

Atselaiinihapon käyttöä tarkastelleissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa ei todettu merkkejä itu- tai somaattisiin soluihin kohdistuvista mutageenisistä vaikutuksista. Systemaattisia, pitkäkestoisia karsinogeenisyystutkimuksia ei ole tehty atselaiinihapolla suun kautta annosteltuna. Uros- ja naaraspuolisilla transgeenisillä (Tg.AC) hiirillä tehdyssä 26 viikon ihon karsinogeenisyystutkimuksessa Skinoren-geeli ja geelivehikkeli lisäsivät papilloomien määrää uroshiirillä, kun niiden iholle levitettiin valmistetta kahdesti päivässä. Tätä vaikutusta ei havaittu

kerta-annoksen jälkeen uros- eikä naarashiirillä. Vaikutus saattaa liittyä vehikkelin käyttöön. Eläinkokeissa tehtyjen löydösten kliinisestä merkityksestä ihmisille ei ole selvyyttä; erityisesti ottaen huomioon transgeenisyytestisysteemin epävarman luotettavuuden.

Jos atselaiinihappoa joutui eläinkokeissa apinoiden ja kaniin silmiin, havaittiin merkkejä kohtalaisesta tai vaikeasta ärsytyksestä. Tämän vuoksi valmisteen joutumista silmiin on varottava.

Laskimoon annetulla atselaiinihapon kerta-annoksella ei ollut vaikutuksia hermostoon (Irwinin koe), kardiovaskulaariseen toimintaan, intermediaariseen aineenvaihduntaan, sileisiin lihaksiin eikä maksan tai munuaisten toimintaan.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsoehappo (E210)  
Karbomeerit  
Dinatriumedetaatti  
Lesitiini  
Polysorbaatti 80  
Propyleeniglykoli  
Puhdistettu vesi  
Natriumhydroksidi  
Keskipitkäketjuiset triglyseridit

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Alumiiniputkilo, jonka sisäpuoli on laminoitu epoksidilla ja jossa on polyetyleenikierrekorkki.

5, 30 ja 50 g:n putkilo sekä 2 x 50 g pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup

Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17598

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.5.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.2.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.3.2022



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skinoren® 150 mg/g gel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g Skinoren gel innehåller 150 mg (15 %) azelainsyra.

### Hjälpämnen med känd effekt:

1 mg bensoesyra/g gel

0,12 g propylenglykol/g gel

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

Vit till gulaktig ogenomskinlig gel.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- För lindring av mild till måttlig acne vulgaris i ansiktet med papler och pustler.
- För topikal behandling av papulopustulös rosacea.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Skinoren gel är endast avsett för kutant bruk.

#### Dosering

Skinoren gel ska appliceras och försiktigt smörjas in i huden på de berörda hudområdena två gånger dagligen (morgon och kväll). Cirka 0,5 g = 2,5 cm gel är tillräckligt för hela ansiktet.

#### *Pediatrisk population*

Användning hos ungdomar (12-18 år) för behandling av acne vulgaris. Dosjustering är inte nödvändig när Skinoren gel ges till ungdomar mellan 12 och 18 år.

Data saknas avseende säkerhet och effekt hos barn under 12 år vid behandling av acne vulgaris med Skinoren gel.

Data saknas avseende säkerhet och effekt hos barn under 18 år vid behandling av papulopustulös rosacea med Skinoren gel.

#### *Äldre patienter*

Inga specifika studier har utförts på patienter som är 65 år och äldre.

#### *Patienter med leversvikt*

Inga specifika studier har utförts på patienter med leversvikt.

#### *Patienter med njursvikt*

Inga specifika studier har utförts på patienter med njursvikt.

## Administreringsätt

Innan Skinoren gel appliceras ska huden rengöras noggrant med vanligt vatten och torkas. Ett mildt hudrengöringsmedel kan användas vid behov.

Ocklusionsförband eller omslag ska inte användas och händerna ska tvättas efter applicering av gelen.

Om hudirritation uppkommer (se avsnitt 4.8 Biverkningar), ska mängden gel per behandling minskas eller antalet behandlingar reduceras till 1 gång dagligen tills irritationen upphör. Vid behov bör behandlingen avbrytas tillfälligt under några dagar.

Det är viktigt att Skinoren gel används kontinuerligt under hela behandlingstiden. Behandlingstiden kan variera från person till person och är också beroende på hudproblemets svårighetsgrad.

Akne: I allmänhet syns en tydlig förbättring efter 4 veckor. För att uppnå bästa resultat kan Skinoren gel användas under flera månader beroende på det kliniska svaret. Om ingen förbättring ses efter 1 månads behandling eller om aknen förvärras, ska behandlingen med Skinoren gel utsättas och annan behandling övervägas.

Rosacea: I allmänhet syns en tydlig förbättring efter 4-8 veckors behandling. För att uppnå bästa resultat kan Skinoren gel användas under flera månader beroende av det kliniska svaret. Om ingen förbättring ses efter 2 månaders behandling, eller om rosacean förvärras, ska Skinoren gel utsättas och annan behandling övervägas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Endast för utvärtes bruk.

Patienten ska informeras om att gelen inte bör komma i kontakt med ögon, mun eller slemhinnor (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Om preparatet av misstag kommer i kontakt med ögon, mun eller slemhinnor, sköljer man med en riklig mängd vatten. Om ögonirritation kvarstår ska läkare kontaktas. Händerna ska tvättas efter varje behandling med Skinoren gel.

Skinoren gel innehåller 1 mg bensoesyra per gram. Bensoesyra kan orsaka lokal irritation.

Skinoren gel innehåller 120 mg propylenglykol per gram.

Patienter som använder Skinoren gel för behandling av rosacea bör undvika samtidig användning av alkoholinnehållande hudrengöringsmedel, lösningar och ansiktsvatten samt slipande och peelande produkter.

Förvärrad astma hos patienter som behandlas med azelainsyra har i sällsynta fall rapporterats efter marknadsintroduktionen.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har genomförts. Sammansättningen i Skinoren gel föranleder inga misstankar om oönskade interaktioner med något av innehållsämnen som skulle kunna påverka säkerheten hos produkten. Inga interaktioner med andra läkemedel har noterats i samband med kontrollerade kliniska studier.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga data från användningen av topikalt administrerad azelainsyra hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder på att det kan finnas effekter på graviditet, embryo-fetal utveckling, förlossning eller utveckling efter förlossning. Dock sågs inga negativa effekter i djurstudier vid dosnivåer mellan 3-32 gånger den rekommenderade maxdosen för människa, baserat på kroppsytta (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Förskrivning av azelainsyra ska ske med försiktighet till gravida kvinnor.

### Amning

Det är inte känt om azelainsyra passerar över i modersmjölk, men en jämviktsdialys *in vitro* visade att läkemedlet kan passera över i modersmjölk. Distributionen av azelainsyra till modersmjölk förväntas inte orsaka signifikant förändring från normal-nivåerna av azelainsyra i modersmjölken. Azelainsyra koncentreras inte i modersmjölk, mindre än 4 % av topikalt administrerad azelainsyra upptas systemiskt och därmed ökar inte de endogena azelainsyra-nivåerna över fysiologiska nivåer. Försiktighet bör dock iaktas när Skinoren gel ges till en ammande kvinna.

Barn ska inte komma i kontakt med behandlad hud/behandlat bröst (t.ex. i samband med amning).

### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av Skinoren gel på fertilitet hos människa. Resultat från djurstudier visade ingen effekt på fertiliteten hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Skinoren gel påverkar inte förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna från kliniska studier och övervakning efter marknadsintroduktionen inkluderade klåda, sveda och smärta vid applikationsstället.

Frekvensen för biverkningarna som rapporterats i kliniska studier och övervakning efter marknadsintroduktionen är sammanfattade i tabellen nedan och är indelade enligt MedDRAs frekvenskategorier:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta <sup>1</sup>
Immunsystemet				Överkänslighet (kan förekomma tillsammans med en eller flera av följande)

				biverkningar: angioödem, ögonsvullnad, ansiktssvullnad, dyspné), förvärrad astma (se avsnitt 4.4).
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			kontaktdermatit, akne*	hudirritation, urtikaria
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</b>	sveda, smärta, klåda vid applikationsstället	utslag, parestesier, torr hud, ödem* vid applikationsställ et	erytem, fjällning**, värmekänsla**, missfärgad hud**, obehagskänsla*, urtikaria* vid applikations- stället	

\* för indikation rosacea

\*\* för indikation akne

<sup>1</sup> Dessa biverkningar har rapporterats vid användning av Skinoren gel efter godkännandet. Lokal hudirritation försvinner vanligtvis under behandlingens gång.

#### *Pediatrisk population*

Behandling av acne vulgaris hos ungdomar mellan 12 och 18 år:

I fyra kliniska fas II och II/III-studier med ungdomar mellan 12 och 17 år (120/383: 31 %), var den totala incidensen av biverkningar för Skinoren gel likartad för grupperna 12-17 år (40 %), ≥ 18 år (37 %) och hela patientpopulationen (38 %). Denna likhet gällde också för gruppen 12-20 år (40 %).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

På grund av den mycket låga lokala och systemiska toxiciteten hos azelainsyra är förgiftningsrisken mycket låg.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** Övriga medel mot akne för utvärtes bruk.

ATC-kod: D10A X03

### Akne

Den antimikrobiella effekten och en direkt påverkan på follikulär hyperkeratos antas vara förklaringen till azelainsyrans effekt på akne. *In vitro* och *in vivo* hämmar azelainsyra proliferationen av keratinocyter och normaliserar den störda terminala epidermala differentieringsprocess som föreligger vid akne. Kliniskt ses en avsevärd reduktion av kolonitätheten av *Propionibacterium acnes* och en avsevärd reduktion av mängden fria fettsyror i epidermis.

I två randomiserade kliniska studier, dubbel-blindade, var Skinoren gel signifikant bättre än dess vehikel beträffande medianreduktion av antalet papler och pustler, och Skinoren gel var 6 % mindre effektivt än bensoylperoxid ( $p=0,056$ ). I dessa studier undersöktes effekten av Skinoren gel på komedoner som en sekundär parameter. Skinoren gel var effektivare än dess vehikel beträffande medianreduktion av komedoner och var mindre effektiv jämfört med bensoylperoxid 5 %.

### Rosacea

Patofysiologin för rosacea inte är fullständigt klarlagd men det finns en ökad enighet om att inflammation, som inkluderar en förhöjning av flera proinflammatoriska molekyler, såsom kallikrein-5 och katelicidin såväl som reaktiva syreradikaler (ROS), är en central process i denna sjukdom.

Azelainsyra har visats modulera det inflammatoriska svaret i normala humana keratinocyter genom att: a) aktivera den peroxisomproliferator-aktiverade receptorn  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ); b) inhibera transaktiveringen av nukleärfaktorn-kB (NF-kB); c) inhibera produktionen av pro-inflammatoriska cytokiner och d) inhibera frisläppningen av ROS från neutrofiler, samt ha direkta eliminerings effekter på existerande ROS. Azelainsyra har dessutom visats direkt hämma uttryck för kallikrein-5 och katelicidin i tre modeller: *in vitro* (humana keratinocyter), i murin hud och hud i ansiktet hos patienter med rosacea.

Dessa anti-inflammatoriska egenskaper hos azelainsyra kan spela en roll vid behandling av rosacea. Även om den kliniska betydelsen av dessa fynd avseende kallikrein-5 och katelicidin och deras inverkan på patofysiologin hos rosacea ännu inte har demonstrerats fullständigt i en stor klinisk studie, tycks dock initiala studier på ansiktshud bekräfta *in vitro*- och murina resultat.

I två kliniska, vehikelkontrollerade studier vid papulopustulös rosacea som pågick under 12 veckor var Skinoren gel signifikant bättre än dess vehikel beträffande reduktion av inflammatoriska sår, ”Investigator’s Global Assessment”, generell förbättring samt förbättring av erytem.

I en klinisk studie med det aktiva jämförelsepreparatet metronidazol 0,75 % vid papulopustulös rosacea visade Skinoren gel signifikant bättre resultat beträffande reduktion av antalet sår (72,7 % mot 55,8 %), generell förbättring samt beträffande förbättring av erytem (56 % mot 42 %). Frekvensen av kutana biverkningar, vilka i de flesta fall var milda till måttliga, var 25,8 % med Skinoren gel och 7,1 % med metronidazol 0,75 % gel. Ingen synbar effekt på teleangiektasier påvisades i någon av de tre kliniska studierna.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid topikal applikation av gelen penetrerar azelainsyra genom alla hudlager. Vid skadad hud sker penetrationen snabbare än vid intakt hud. Av den applicerade dosen absorberades totalt 3,6 % percutant efter en topikal engångsapplicering av 1 g azelainsyra (administrerad som 5 g Skinoren 20 % kräm). Kliniska studier på aknepatienter indikerar en liknande grad av absorption av azelainsyra från Skinoren 150 mg/g gel och Skinoren 200 mg/g kräm.

En del av den azelainsyra som absorberas genom huden utsöndras i oförändrad form i urinen. Återstoden bryts ned genom  $\beta$ -oxidation till dikarboxylsyror med kortare kedjelängd (C7, C5), vilka har detekterats i urin.

Patienter med rosacea vilka behandlats med Skinoren gel två gånger dagligen i 8 veckor hade liknande steady-state-nivåer av azelainsyra i plasma som friska frivilliga och patienter med akne vilka stod på vanlig diet. Detta antyder att den azelainsyra som absorberas genom huden efter applikation av

Skinoren gel två gånger dagligen inte förändrar den systemiska tillgängligheten av azelainsyra från diet och endogen produktion på ett kliniskt betydelsefullt sätt.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inga speciella risker för människor, baserat på konventionella studier av toxicitet vid upprepad dosering och reproduktionstoxicitet.

Embryofetala utvecklingsstudier med oral administration av azelainsyra i råtta, kanin och cynomolgusapa under organogenesperioden visade embryotoxicitet vid doser där viss maternell toxicitet noterades. Inga teratogena effekter observerades. Baserat på kroppsytta var embryofetal NOAEL (no observed adverse effect level) 32 gånger MRHD (maximum recommended human dose) för råtta, 6,5 gånger MRHD för kanin och 19 gånger MRHD för apa (se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning).

I en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råtta där azelainsyra administrerades oralt från dräktighetssdag 15 till dag 21 postpartum, noterades små störningar i den postnatala utvecklingen hos avkomman vid orala doser som gav viss maternell toxicitet. Baserat på kroppsytta var NOAEL 3 gånger MRHD. Inga effekter på sexuell mognad hos fostren noterades i denna studie.

*In vitro* och *in vivo*-studier med azelainsyra har inte påvisat mutagena effekter på könsceller och somatiska celler. Konventionella långtidskarcinogenicitetsstudier med oral administrering av azelainsyra har inte utförts. I en 26-veckor lång dermal karcinogenicitetsstudie i han- och hontransgena möss (Tg.AC) ökade Skinoren gel och gelvehikeln antalet papillom hos handjuren efter applicering på behandlingsstället två gånger dagligen. Denna effekt observerades inte efter enkel administrering hos han- och honmöss. Effekten kan vara förknippad med appliceringen av vehikel. Den kliniska relevansen av resultaten från dessa djurstudier är oklar, särskilt i ljuset av den tveksamma validiteten hos Tg.AC testsystemet.

Tecken på måttlig till svår ögonirritation sågs när azelainsyra kom i kontakt med ögon på apa och kanin. Kontakt med ögonen ska därför undvikas.

Azelainsyra administrerat intravenöst vid ett tillfälle hade inga effekter på nervsystemet (Irwin-testet), hjärtkärlfunktion, intermediär metabolism, glattmuskulatur eller lever- och njurfunktion.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensoesyra (E210)  
Karbomer  
Dinatriumedetat  
Lecitin  
Polysorbat 80  
Propylenglykol  
Renat vatten  
Natriumhydroxid  
Triglycerider (medellånga fettsyror)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminiumtub med invändig epoxid-beläggning och skruvkork av polyeten (HDPE).  
Tuber med 5, 30 och 50 g tub, 2 x 50 g förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
DK-2750 Ballerup  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

17598

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7.5.2003  
Datum för den senaste förnyelsen: 23.2.2009

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.3.2022