

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Skinoren® 200 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Skinoren-emulsiovoidetta sisältää 200 mg (20 %) atselaiinihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

2 mg bentsoehappoa / g emulsiovoidetta

125 mg propyleeniglykolia / g emulsiovoidetta

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valmisteen kuvaus: Valkoinen, läpikuultamaton, öljy/vesi-tyyppinen emulsiovoide, joka sisältää 51 % vettä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acne vulgaris

4.2 Annostus ja antotapa

Skinoren-emulsiovoide on tarkoitettu vain ihon paikallishoitoon.

Annostus

Skinoren-emulsiovoidetta levitetään varovasti hieroen hoidettavalle ihoalueelle kaksi kertaa päivässä (aamulla ja illalla). Noin 2,5 cm emulsiovoidetta riittää koko kasvojen alueelle.

Pediatriset potilaat

12–18-vuotiaat nuoret. Annosta ei tarvitse sovittaa käytettäessä Skinoren-emulsiovoidetta 12–18-vuotiaille nuorille.

Skinoren-emulsiovoiteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu.

Antotapa

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

Skinoren-emulsiovoidetta tulee käyttää säännöllisesti koko hoitajakson ajan.

Skinoren-hoidon kesto on yksilöllinen ja riippuu myös iho-oireiden vaikeusasteesta. Aknepotilailla selvää paranemista havaitaan yleensä neljän viikon jälkeen. Parhaan hoitotuloksen aikaansaamiseksi Skinoren-emulsiovoidetta tulisi kuitenkin käyttää säännöllisesti useamman kuukauden ajan. Vuoden kestäneestä säännöllisestä käytöstä on kliinistä kokemusta.

Jos iho ärtyy voimakkaasti valmisteen käytön aikana (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), tulee kerralla käytettävää emulsiovoiteen määrää vähentää tai siirtyä käyttämään valmistetta vain kerran päivässä, kunnes ihoärsytys loppuu. Tarvittaessa hoito voidaan väliaikaisesti keskeyttää muutaman päivän ajaksi.

Iäkkäät potilaat

Erityisiä tutkimuksia ≥ 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.

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

Skinoren- emulsiovoide sisältää 2 mg bentsoehappoa per gramma. Bentsoehappo saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä.

Skinoren-emulsiovoide sisältää 125 mg propyleeniglykolia per gramma.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Skinoren-geelillä ei ole tehty interaktiotutkimuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen. 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 atselaaiinihappovalmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

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

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

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

Hedelmällisyys

Skinoren-emulsiovoiteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa valmisteella ei ole havaittu olevan vaikutusta uros- tai naaraspuolisten rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Skinoren-emulsiovoiteella 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 punoitus.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten yleisyydet on esitetty alla olevassa taulukossa ja ne on määritelty MedDRA:n yleisyyssuokituksen ja elinjärjestelmien mukaisesti: 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).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Immuuni-järjestelmä				lääkeyliherkkyys (voi ilmentyä yhtenä tai useampana seuraavista haittavaikutuksista: angioedeema ¹ , kosketusihottuma ¹ , turvotus silmässä ¹ , turvotus kasvojen iholla ¹), astman paheneminen (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος			seborrea, akne, ihon pigmenttikato	nokkosihottuma ¹ , huulirohtuma, ihottuma ¹
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hoidettavan ihoalueen polttelu, hoidettavan ihoalueen kutina, hoidettavan	hoidettavan ihoalueen kesiminen, hoidettavan ihoalueen kipu, hoidettavan	hoidettavan ihoalueen tuntoharhat (parestesia) Hoidettavan ihoalueen dermatiitti,	rakkulat hoidettavalla ihoalueella, hoidettavan ihoalueen ihottuma, lämmöntunne

	ihoalueen punoitus	ihoalueen kuivuminen, hoidettavan ihoalueen värimuutokset, hoidettavan ihoalueen ärsytys	epämiellyttävä tunne hoidettavalla ihoalueella, hoidettavan ihoalueen turvotus	hoidettavalla ihoalueella, hoidettavan ihoalueen haavaumat
--	--------------------	--	--	--

¹ Näitä haittavaikutuksia on raportoitu Skinoren emulsiovoiteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Tavallisesti paikallinen ihoärsytys häviää hoidon kuluessa.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa 12–18-vuotiailla nuorilla (453/1326; 34 %) Skinoren-emulsiovoiteen siedettävyys oli samanlaista nuorilla ja aikuispotilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 D10AX

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

Kliinisesti on havaittu, että *Propionibacterium acnes* -bakteerien määrä iholla samoin kuin vapaiden rasvahappojen osuus ihon pinnan lipideistä pienenee merkittävästi Skinoren-hoidon aikana.

Atselaiinihappo estää sarveissolujen proliferaatiota ja normalisoi aknessa häiriintynyttä epidermissolujen erilaistumisprosessien loppuvaihetta sekä *in vitro* että *in vivo*. Atselaiinihappo kiihdyttää tetradekaanilla aikaansaatuja komedojen hajoamista kaninkorvamallissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Paikallisen annostelun jälkeen atselaiinihappo penetroituu emulsiovoiteesta ihon kaikkiin kerroksiin.

Vahingoittuneeseen ihoon se imeytyy nopeammin kuin terveeseen ihoon. Kun iholle levitettiin kerta-annoksena 1 g atselaiinihappoa (5 g emulsiovoidetta), annoksesta 3,6 % imeytyi ihon läpi.

Osa ihon läpi imeytyneestä atselaiinihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuosa hajoaa beetaoksidation kautta lyhyempiketjuisiksi dikarboksyylilihapoiksi (C₇-, C₅-karboksyylilihapoiksi), joita on osoitettu myös virtsasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systemistä siedettävyyttä selvittäneiden tutkimusten, joissa atselaiinihappoa ja Skinoren-emulsioidetta annettiin eläimille toistuvasti suun kautta ja iholle, perusteella haittavaikutuksia ei ole odotettavissa, ei edes käytettäessä valmistetta äärimmäisissä olosuhteissa, kuten laajoilla ihoalueilla ja/tai okklusiosidoksen kanssa.

Kun atselaiinihappoa annettiin suun kautta rotille, kaneille ja jaavanmakakeille organogeneesin aikana sikiön kehitystä tarkastelleissa tutkimuksissa, sikiötoksisuutta todettiin annoksilla, joiden käytön yhteydessä emoilla ilmeni jonkinasteista toksisuutta. 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 imetus).

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 annoksilla, jotka suun kautta annettuna aiheuttivat jonkinasteista 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 kypsymiseen.

Hedelmällisyyden heikentymistä tarkastelleissa eläinkokeissa ei tällaista riskiä ole osoitettu olevan Skinoren-valmisteen terapeutin käytön aikana.

In vitro ja *in vivo* -tutkimusten tulosten perusteella atselaiinihapolla ei ole genotoksista vaikutusta sukusoluihin eikä somaattisiin soluihin.

Atselaiinihappoemulsiovoiteella ei ole tehty spesifisiä tuumorigeenisuustutkimuksia. Niitä ei ole katsottu aiheellisiksi, koska atselaiinihappoa esiintyy normaalissa nisäkkäiden metaboliassa ja koska yhdisteen kemiallisen luonteen perusteella, sillä ei katsota olevan tuumorigeenisia ominaisuuksia. Prekliinisten tutkimustulosten mukaan se ei myöskään ole kohde-elintoksinen, eikä sillä ole proliferatiivisia tai genotoksisia/mutageenisia vaikutuksia.

Paikallista siedettävyyttä selvittäneissä tutkimuksissa havaittiin lieviä yliherkkyysoireita, kun valmistetta annosteltiin kanin iholle.

Valmisteen joutumista silmiin on varottava, sillä kaneilla ja apinoilla tehdyssä paikallisessa siedettävyyttötutkimuksessa havaittiin silmien kohtalaista tai vaikeaa ärsytystä.

Skinoren-emulsiovoiteella ei havaittu komedogeenista vaikutusta kanin korvassa.

Marsulla tehdyssä maksimaalista annosta selvittäneessä tutkimuksessa vaikuttavalla aineella ei osoitettu herkistäviä ominaisuuksia.

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)
 setearyylioktanoaatti + isopropyylimyristaatti (PCL Liquid®)
 glyseroli (85 %)
 glyseryylistearaatti + setearyylikoholi + setyylipalmitaatti + kokoglyseridit (CUTINA CBS)
 propyleeniglykoli
 puhdistettu vesi
 stearyylimakrogoliglyseridit (polyoksietyleeni-rasvahappoesteri)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Pakkauksen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kalvolla suljettu valkoinen standardialumiiniputkilo (sisäpuoli laminoitu epoksidilla), jossa polyetyleenikierrekorkki (HDPE).

Pakkaus koot: 30 g:n ja 50 g:n putkilo.

Kaikkia pakkaus kokoja 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(T)

10421

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.2.1991

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.1.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.3.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skinoren 200 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g kräm innehåller 200 mg (20 %) azelainsyra.

Hjälpämnen med känd effekt

bensoesyra 2 mg/g kräm

propylenglykol 125 mg/g kräm

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kräm

Vit, ogenomskinlig kräm av en olja/vattenemulsion, som innehåller 51 % vatten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Acne vulgaris.

4.2 Dosering och administreringsätt

Skinoren kräm är avsett endast för kutan användning.

Dosering

Skinoren kräm appliceras på de hudområden som ska behandlas 2 gånger dagligen (morgon och kväll) och masseras försiktigt in i huden. Ca 2,5 cm kräm räcker till hela ansiktet.

Pediatrik population

Ungdomar 12-18 år: Dosjustering är inte nödvändig när Skinoren kräm ges till ungdomar mellan 12 och 18 år. Data saknas avseende säkerhet och effekt av Skinoren kräm hos barn under 12 år.

Administreringsätt

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

Det är viktigt att Skinoren kräm används regelbundet under hela behandlingsperioden.

Hur länge Skinoren kräm ska användas kan variera från patient till patient och är också beroende på hur allvarligt hudproblemet är. Hos patienter med akne är en förbättring oftast synlig efter ungefär 4 veckor. För att uppnå optimalt resultat bör Skinoren kräm användas regelbundet under flera månader. Det finns klinisk erfarenhet från regelbunden användning i upp till ett år.

Vid mycket svår hudirritation (se avsnitt 4.8 Biverkningar) bör mängden kräm som appliceras varje gång reduceras, eller så bör doseringsfrekvensen minskas till 1 gång dagligen tills dess att irritationen upphör. Behandlingen kan också behöva avbrytas tillfälligt i några dagar.

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.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Skinoren kräm ska endast användas för utvärtes bruk.

Patienten ska informeras om att krämen inte bör komma i kontakt med ögon, mun eller slemhinnor (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Om läkemedlet 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 kräm.

Skinoren kräm innehåller 2 mg bensoesyra per gram. Bensoesyra kan orsaka lokal irritation.

Skinoren kräm innehåller 125 mg propylenglykol per gram.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

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 kroppsytan (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av azelainsyra till gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om azelainsyra utsöndras i modersmjölk, men en jämviktsdialys *in vitro* visade att läkemedlet kan passera över i modersmjölk. Mindre än 4 % av topikalt administrerad azelainsyra upptas systemiskt och därmed ökar inte de endogena azelainsyranivåerna över fysiologiska nivåer. Försiktighet bör dock iaktas när Skinoren kräm 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 kräm 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 kräm har inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Frekvensen för biverkningarna som rapporterats i kliniska studier och övervakning efter marknadsintroduktionen är sammanfattade i tabellen nedan och är indelade enligt MedDRA 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
Immunsystemet				Läkemedelsöverkänslighet (kan förekomma tillsammans med en eller flera av följande biverkningar: angioödem ¹ , kontaktdermatit ¹ , ögonsvullnad ¹ , ansiktssvullnad ¹), förvärrad astma (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad			seborré, akne, depigmentering av huden	urtikaria ¹ , keilit, hudutslag ¹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vid administreringsstället: sveda, pruritus, erytem	vid administreringsstället: fjällning, smärta, torrhet, missfärgning, irritation	vid administreringsstället: parestesier, dermatit, obehagskänsla, ödem	vid administreringsstället: blåsor, eksem, värmekänsla, sår

¹ Dessa biverkningar har rapporterats vid användning av Skinoren kräm efter godkännandet.

Lokal hudirritation går vanligtvis tillbaka under behandlingens gång.

Pediatrisk population

I kliniska studier, var den lokala toleransen för Skinoren kräm likartad hos ungdomar mellan 12 och 18 år (454/1336; 34 %) och vuxna patienter.

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: 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: andra medel mot akne för utvärtes bruk, ATC-kod: D10AX03

Den antibakteriella effekten av azelainsyra och en direkt påverkan på follikulär hyperkeratos antas vara förklaringen till Skinorens effekt på akne. Under behandling med Skinoren hämmas tillväxten av *Propionibacterium akne* och mikroocker. Dessutom reduceras mängden av fria fettsyror i epidermis.

In vitro och *in vivo* hämmar azelainsyra proliferationen av keratinocyter och normaliserar den störda terminala epidermala differentieringsprocess som föreligger vid akne. Azelainsyra påskyndar nedbrytningen av tetradekaninducerade komedoner i en kaninöronmodell.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid applikation av Skinoren penetrerar azelainsyra genom alla hudlager. Vid skadad hud är penetrationen snabbare än vid intakt hud. Av den applicerade dosen absorberades totalt 3,6 % percutant efter en topikal engångsapplicering av 1 g azelainsyra (5 g kräm).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier med systemisk tolerans där azelainsyra och Skinoren kräm upprepade gånger administrerades oralt och kutant till djur, tyder på att biverkningar inte är att förvänta, ens under extrema förhållanden såsom användning på stora hudområden och/eller med ocklusionsförband.

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 Graviditet, amning och fruktbarhet).

I en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råtta, där azelainsyra administrerades oralt från dräktighetsdag 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.

Studier avseende nedsatt fertilitet hos djur har inte gett några belägg för en sådan risk vid terapeutisk användning av Skinoren kräm

In vitro- och *in vivo*-studier med den aktiva substansen har inte påvisat någon genotoxisk effekt på embryonala eller somatiska celler.

Inga specifika tumörigenicitetsstudier har utförts med azelainsyrakräm. De har inte ansetts motiverade eftersom azelainsyra förekommer i normal däggdjursmetabolism och eftersom föreningens kemiska natur inte tyder på att den har tumörframkallande egenskaper. Prekliniska data tyder dessutom på att det inte är toxiskt för målorganen och inte har proliferativa eller genotoxiska/mutagena effekter.

I studier på lokal tolerans observerades milda överkänslighetsreaktioner när produkten applicerades på kaninhud.

Man ska vara noga med att inte få kräm i ögonen, eftersom måttlig till svår ögonirritation observerades i en lokal toleransstudie på kaniner och apor.

Ingen komedogen effekt observerades i kaninöra med Skinoren kräm.

I maximeringstest på marsvin fanns inga tecken att den aktiva substansen har sensibiliserande effekt.

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)
 cetearyloktanoat + isopropylmyristat (PCL Liquid)
 glycerol (85 %)
 glycerolstearat + cetearylalkohol + cetylpalmitat + kokosoljegylycerider (CUTINA CBS)
 propylenglykol
 renat vatten
 stearoylmakrogolgylycerider (polyoxietylen- fettsyraester)

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända

6.3 Hållbarhet

3 år

Öppnad förpackning: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förseglad vit standard aluminiumtub (med invändig epoxybeläggning) och skruvkork av polyetylen.

Förpackningar: 30 g och 50 g tub.

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

10421

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.2.1991

Datum för den senaste förnyelsen: 19.1.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.3.2022