

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Skinoren 200 mg/g krema

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g kreme sadrži 200 mg azelatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 g kreme sadrži 125 mg propilenglikola, 2 mg benzoatne kiseline i 11,5 mg cetilnog i stearilnog alkohola, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Bijela, neprozirna krema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje akni (*acne vulgaris*) i melasme.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Skinoren kremu valja primjenjivati na oboljelim područjima kože dvaput na dan (ujutro i navečer) te nježno utrljati. Otprilike 2,5 cm kreme dovoljno je za cijelo područje lica.

Prije primjene Skinoren kreme kožu je potrebno temeljito oprati čistom vodom te osušiti. Može se primjeniti blago sredstvo za čišćenje kože.

Važno je nastaviti s korištenjem Skinoren kreme redovito tijekom cijeloga razdoblja liječenja.

Trajanje primjene Skinoren kreme može biti različito od osobe do osobe te može također ovisiti o ozbiljnosti poremećaja kože. Općenito, u bolesnika s aknama značajno poboljšanje postaje vidljivo nakon otprilike 4 tjedna. Kako bi se postigli najbolji rezultati liječenja, Skinoren kremu valja primjenjivati neprestano tijekom nekoliko mjeseci. Postoji kliničko iskustvo neprestane primjene do jedne godine.

U liječenju melasme valja uzeti u obzir minimalno razdoblje liječenja od 3 mjeseca. Kako bi se postigli najbolji rezultati liječenja, Skinoren kremu valja primjenjivati redovito. Istovremena primjena širokog spektra sredstava za zaštitu od sunca (UVA i UVB) obavezna je tijekom liječenja Skinoren kremom kako bi se spriječila suncem izazvana egzacerbacija i/ili repigmentacija svijetlih područja.

U slučaju nepodnošljive nadraženosti kože (vidjeti dio 4.8. *Nuspojave*) valja smanjiti količinu kreme koja se primjenjuje ili učestalost primjene Skinoren kreme na jedanput dnevno sve dok nadraženost ne prestane. Ukoliko je potrebno, liječenje može privremeno biti prekinuto na nekoliko dana.

Pedijatrijska populacija

Primjena u adolescenata (12-18 godina): prilagođavanje doze nije potrebno kada se Skinoren primjenjuje u adolescenata u dobi od 12 do 18 godina.

Sigurnost i učinkovitost Skinoren kreme u djece mlađe od 12 godina nisu potvrđene.

Gerijatrijska populacija

Nisu provedena ciljana ispitivanja u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nisu provedena ciljana ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nisu provedena ciljana ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Način primjene

Za kožu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Samo za vanjsku primjenu.

Mora se paziti da Skinoren krema prilikom primjene ne dođe u kontakt s očima, ustima ili drugim sluznicama te o tome savjetovati bolesnike (vidjeti dio 5.3. *Neklinički podaci o sigurnosti primjene*). Ukoliko dođe do slučajnog kontakta, oči, usta i/ili zahvaćenu sluznicu potrebno je isprati obilnim količinama vode. Ukoliko iritacija očiju potraje, bolesnik se mora savjetovati s liječnikom. Nakon svake primjene Skinoren kreme moraju se oprati ruke.

Skinoren sadrži 2 mg benzoatne kiseline u jednom g kreme. Benzoatna kiselina može uzrokovati lokalni nadražaj.

Skinoren sadrži 125 mg propilenglikola u jednom g kreme.

Skinoren sadrži cetilni i steartilni alkohol koji može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Savjetuje se izbjegavati istodobnu primjena alkoholnih sredstava za čišćenje, tinktura, adstringensa, abraziva i abrazivnih sredstava u bolesnika koji koriste azelatnu kiselinu za liječenje rosaceje.

Epidermalni i miješani epidermalno-dermalni tipovi melasme dobro reagiraju na liječenje lijekom Skinoren, dok isključivo dermalna melasma ne odgovara na liječenje.

Pogoršanje astme u bolesnika koji su liječeni azelatnom kiselinom prijavljeno je rijetko tijekom postmarketinškog praćenja lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja lokalno primjenjene azelatne kiseline u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazuju na potencijalne učinke na trudnoću, razvoj embrija-fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj. Ipak, doza kod koje nisu bile uočene nuspojave u ispitivanjima na životinjama bila je unutar raspona od 3 do 32 puta od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju površine tijela (vidjeti dio 5.3.

Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

Potrebno je primijeniti oprez pri propisivanju azelatne kiseline trudnicama.

Dojenje

Nije poznato da li se azelatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko *in vivo*. Ipak, *in vitro* ravnotežni eksperiment dijalize pokazao je da može doći do prolaza lijeka u majčino mlijeko. Ipak, ne očekuje se da distribucija azelatne kiseline u majčino mlijeko uzrokuje značajnu promjenu od bazične razine azelatne kiseline u mlijeku.

Obzirom da azelatna kiselina nije koncentrirana u mlijeku te da se manje od 4 % lokalno primjenjene azelatne kiseline sistemski apsorbira, endogena izloženost azelatnoj kiselini ne prelazi iznad fizioloških razina.

Ipak, potrebno je primijeniti oprez pri propisivanju prilikom azelatne kiseline dojiljama.

Dojenčad ne smije doći u kontakt s tretiranom kožom/dojkom.

Plodnost

Nema podataka o učinku Skinoren kreme na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali učinak na plodnost u mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3. *Neklinički podaci o sigurnosti primjene).*

4.7. Utjecaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Skinoren krema ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju najčešće zabilježene nuspojave su uključivale pečenje na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene te eritem na mjestu primjene.

Učestalosti nuspojava zapaženih u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju te prikazanih u sljedećoj tablici definirane su prema MedDRA dogovoru za učestalosti:

Vrlo česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Manje česte ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)

Rijetke ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$)

Vrlo rijetke ($<1/10000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz poznatih podataka)

Sistemska klasifikacija organa	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			seboreja, akne, depigmentacija kože	urtikarija ¹ , heilitis, osip ¹
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pečenje, svrbež eritem na mjestu primjene	bol, ekfolijacija, suhoća, gubitak boje kože, iritacija na mjestu primjene	parestezija, dermatitis, nelagoda, edem na mjestu primjene	mjehurići, ekcem, toplina, ulkus
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost na lijek (koja se može očitovati kao jedna ili više sljedećih nuspojava: angioedem ¹ , kontaktni dermatitis ¹ , oticanje očiju ¹ , oticanje lica ¹), pogoršanje astme (vidjeti dio 4.4)

¹Ove nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka Skinoren krema na tržište.

Općenito, lokalna nadraženost kože se povlači tijekom liječenja.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala adolescente u dobi od 12 do 18 godina (454/1336, 34 %) lokalna podnošljivost Skinoren kreme bila je slična u pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Rezultati ispitivanja akutne toksičnosti ne ukazuju na bilo kakav rizik od akutne intoksikacije koja bi se mogla očekivati nakon jedne predozirane primjene lokalno (primjena na velikoj površini pri uvjetima povoljnim za apsorpciju) ili nenamjerna oralnog uzimanja.

Zbog vrlo niske lokalne i sistemske toksičnosti azelatne kiseline, intoksikacija nije vjerojatna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lokalni pripravci za liječenje akni.
ATK oznaka: D10AX03

Pretpostavlja se da su antimikrobno djelovanje i izravan utjecaj na folikularnu hiperkeratozu temelj terapijske učinkovitosti lijeka Skinoren u liječenju akni.

Klinički, zapaženo je značajno smanjenje gustoće kolonizacije *Propionibacterium acnes* te značajno smanjenje frakcije slobodnih masnih kiselina u lipidima na površini kože.

Azelatna kiselina inhibira proliferaciju keratinocita *in vitro* i *in vivo* te normalizira poremećene završne epidermalne diferencijacijske procese u aknama. Na modelu uha zeca azelatna kiselina pospješuje komedolizu komedona induciranih tetradekanom.

Eksperimentalni podaci pokazuju da azelatna kiselina posjeduje inhibicijski učinak na rast i sposobnost održavanja na životu abnormalnih melanocita, a koji je ovisan o dozi i vremenu. Molekularni mehanizmi kojima se on postiže nisu posve razjašnjeni. Trenutno raspoloživi podaci ukazuju da se glavni učinci azelatne kiseline u liječenju melasme ostvaruju inhibicijom sinteze DNA i/ili inhibicijom stanične respiracije abnormalnih melanocita.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Azelatna kiselina prodire u sve slojeve ljudske kože nakon lokalne primjene kreme. Prodiranje je brže u oštećenu nego u intaktnu kožu. Ukupno 3,6 % primijenjene doze apsorbira se perkutano nakon pojedinačne lokalne primjene 1 g azelatne kiseline (5 g kreme).

Dio azelatne kiseline koji se apsorbira kroz kožu izlučuje se u nepromijenjenu obliku putem urina. Preostali dio razgrađuje se β -oksidacijom u dikarboksilne kiseline s kraćom duljinom lanca (C_7 , C_5), koje su također nađene u urinu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima sistemske podnošljivosti nakon ponovljene oralne i dermalne primjene azelatne kiseline, kao i pripravka u obliku kreme, nije nađen dokaz da valja očekivati nuspojave čak i pri ekstremnim stanjima kao što je primjena na velikoj površini i/ili pri okluziji.

Embriofetalna razvojna ispitivanja oralno primjenjene azelatne kiseline štakorima, zečevima i cynomolgus majmunima za vrijeme organogeneze otkrila su embriotoksičnost u dozama u kojima je zabilježena određena toksičnost u majke. Nisu uočeni teratogeni učinci. Embriofetalna doza kod koje nije bilo uočenih nupojava bila je 32 puta viša od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju površine kože u štakora, 6,5 puta u zečeva te 19 puta u majmuna (vidjeti dio 4.6. *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

U peri- i postnatalnom razvojnom ispitivanju u štakora gdje je azelatna kiselina primjenjena oralno od 15. dana gestacije do 21. dana nakon poroda, zabilježeni su manji poremećaji u postnatalnom razvoju fetusa pri oralnim dozama koje su uzrokovale određenu toksičnost u majke. Doza kod koje nije bilo uočenih nupojava bila je 3 puta viša od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju površine kože. U ovom ispitivanju nisu zabilježeni učinci na seksualno dozrijevanje fetusa.

Ispitivanja oštećenja plodnosti u životinja nisu dala nikakav dokaz za takav rizik tijekom terapijske primjene lijeka Skinoren.

In vitro i *in vivo* ispitivanja s azelatnom kiselinom nisu dala dokaz o mutagenom utjecaju na embrionalne i somatske stanice.

Posebna ispitivanja tumorogenosti s kremom s azelatnom kiselinom još nisu provedena. Ti se eksperimenti ne smatraju potrebnima jer se azelatna kiselina javlja u normalnom metabolizmu sisavaca te nikakvi rizici s obzirom na tumorogeni potencijal nisu predvidljivi na temelju kemijske prirode čestice te iz dostupnih podataka iz prekliničkih ispitivanja koji ukazuju na nedostatak toksičnosti ciljnog organa, nedostatak proliferativnog utjecaja te nedostatak genotoksičnosti/mutagenosti.

Eksperimentalna ispitivanja lokalne podnošljivosti Skinoren kreme na životinjama pokazala su na koži zečeva blage reakcije netolerancije.

Kontakt s očima valja izbjegavati zbog umjerena do ozbiljnog nadražujućeg utjecaja, koji je zapažen u ispitivanjima lokalne podnošljivosti na očima zečeva i majmuna.

Azelatna kiselina nije pokazala komedogeni utjecaj na ušima zečeva.

U testu maksimizacije na zamorcima nisu nađeni znakovi da aktivna supstancija ima senzitivna svojstva.

Azelatna kiselina primjenjena jedanput intravenski nije imala učinka na živčani sustav (Irwinov test), srčanožilne funkcije, intermedijarni metabolizam, glatke mišiće te funkciju jetre i bubrega.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

benzoatna kiselina (E 210)
cetearylloktanoat + izopropilmiristat (PCL Liquid®)
glicerol (85 postotni)
propilenglikol
voda, pročišćena
makroglicerolstearat
glicerolmonostearat 40-55
cetilni i steartilni alkohol.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

Rok valjanosti kreme u primjeni: 6 mjeseci nakon prvog otvaranja spremnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijska tuba s unutrašnjim oblogom od epoksida i polietilenskim zatvaračem s 30 g kreme.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-274061402

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19.10.1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.07.2023.