

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. Název přípravku

Skinoren krém

200 mg/g

### 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

Skinoren krém 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 nebyla stanovena.

##### *Starší pacienti*

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů starších 65 let.

##### *Porucha funkce jater*

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce jater.

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s poruchou funkce ledvin.

##### Způsob podání

Kožní podání

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

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

Délka ošetřování přípravkem Skinoren krém 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 krém 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.

Přípravek Skinoren krém obsahuje kyselinu benzoovou, která mírně dráždí kůži, oči a sliznice a propylenglykol, který může způsobit podráždění kůže. Pacient musí být poučen, že při aplikaci přípravku Skinoren krém musí dbát na to, aby přípravek nepřišel do kontaktu s očima, ústy a dalšími sliznicemi (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Jestliže k tomu dojde, oči, ústa a/nebo postižené sliznice je třeba okamžitě vymýt dostatečným množstvím vody. Jestliže podráždění očí přetrvává, pacient se má poradit s lékařem. Po každé aplikaci kyseliny azelaové je třeba si umýt ruce.

Přípravek Skinoren krém 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 vztaheno 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 nekonzcentruje, 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 krém předepisovat kojícím ženám s opatrností.

Je třeba zabránit kontaktu kojence s léčenou kůží/prsem.

Fertilita:

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Skinoren krém 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**

Skinoren krém 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 <sup>1</sup> vyrážka <sup>1</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pálení v místě aplikace, pruritus v místě aplikace, erytém v místě aplikace	odlupování v místě aplikace, bolest v místě aplikace, vysušování v místě aplikace, změny barvy v místě aplikace, podráždění v místě aplikace	parestezie v místě aplikace, dermatitida v místě aplikace, diskomfort v místě aplikace, otok v místě aplikace	puchýřky v místě 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 <sup>1</sup> kontaktní dermatitida <sup>1</sup> otok oka <sup>1</sup> otok obličeje <sup>1</sup> ), zhoršení astmatu (viz bod 4.4)

<sup>1</sup> Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny během posmarketingového použití přípravku Skinoren krém

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 krém 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](http://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**

Farmakoterapeutické 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 tetradekánem indukovaných komedonů na modelu králičího 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 perkutánně 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 krém.

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 krém, 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 %

Směs glycerol stearátu + cetylstearylalkoholu + cetyl-palmitátu + glyceromakrogol-kokoátů (Cutina CBS)

Propylenglykol

Čištěná voda

Glyceromakrogol-stearát

### **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**

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

#### **7. Držitel rozhodnutí o registraci**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Německo

#### **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**

31. 5. 2017