

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skinoren Rosacea 150 mg/g żel

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g żelu zawiera 150 mg kwasu azelainowego (*Acidum azelaicum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

kwas benzoesowy 1 mg/g żelu

glikol propylenowy 120 mg/g żelu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel.

Biały lub żółtawo-biały, nieprzezroczysty żel.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Miejscowe leczenie trądziku różowatego grudkowo-krostkowego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Skinoren Rosacea jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na skórę.

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Skinoren Rosacea należy nanosić na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę (rano i wieczorem) i delikatnie wetrzeć w skórę.

Około 0,5 g (= 2,5 cm) żelu wystarcza na pokrycie całej powierzchni twarzy.

##### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Skinoren Rosacea nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w leczeniu trądziku różowatego.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

##### Pacjenci z niewydolnością wątroby

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

##### Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### Sposób podawania

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Skinoren Rosacea należy dokładnie oczyścić skórę wodą i wysuszyć. Można użyć łagodnego środka do mycia skóry.

Nie należy używać opatrunków okluzyjnych i opatrunków osłaniających. Po nałożeniu żelu należy umyć ręce.

Ważne jest regularne stosowanie produktu leczniczego Skinoren Rosacea przez cały okres leczenia. Okres stosowania produktu leczniczego Skinoren Rosacea u poszczególnych pacjentów może się różnić i zależy od nasilenia zmian na skórze. Zazwyczaj, wyraźna poprawa jest widoczna po 4 tygodniach leczenia. Aby uzyskać optymalne efekty, produkt Skinoren Rosacea można stosować przez kilka miesięcy, zgodnie z wynikiem klinicznym.

W przypadku braku poprawy po 2 miesiącach stosowania lub w przypadku zaostrzenia objawów trądziku różowatego, należy przerwać stosowanie produktu Skinoren Rosacea i rozważyć inne metody leczenia.

Jeśli wystąpi podrażnienie skóry (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”) należy zmniejszyć ilość lub ograniczyć częstość stosowania produktu leczniczego Skinoren Rosacea do jednego razu na dobę, aż do ustąpienia podrażnienia. W razie konieczności należy przerwać leczenie na kilka dni.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Skinoren Rosacea jest przeznaczony tylko do stosowania miejscowego.

Produkt leczniczy Skinoren Rosacea zawiera kwas benzoesowy, który działa łagodnie drażniąco na skórę, oczy i błony śluzowe oraz glikol propylenowy, który może powodować podrażnienie skóry. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć kontaktu produktu leczniczego z oczami, jamą ustną i innymi błonami śluzowymi, a pacjentów należy odpowiednio poinstruować (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). W razie przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami, jamą ustną lub błonami śluzowymi należy je przepłukać dużą ilością wody. Jeśli podrażnienie oczu nie ustąpi, pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem. Po każdym nałożeniu produktu leczniczego Skinoren Rosacea należy umyć ręce.

Ze względu na dużą wrażliwość skóry twarzy z trądzikiem różowatym, podczas leczenia produktem leczniczym Skinoren Rosacea należy powstrzymać się od leczenia innymi produktami podawanymi miejscowo, a także od stosowania produktów do pielęgnacji skóry, które mogłyby wywołać miejscowe podrażnienie, takich jak mydła, preparaty do czyszczenia twarzy zawierające alkohol, nalewki lecznicze, środki ściągające oraz środki ścierające do czyszczenia skóry.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko zgłaszano zaostrzenie astmy u pacjentów leczonych kwasem azelainowym.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Skinoren Rosacea z innymi lekami. Skład produktu leczniczego Skinoren Rosacea nie wskazuje na to, żeby którykolwiek ze składników produktu wchodził w niepożądane interakcje, które mogłyby wpływać niekorzystnie na

bezpieczeństwo jego stosowania. W żadnym z kontrolowanych badań klinicznych nie odnotowano interakcji specyficznych dla leku.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań z miejscowo stosowanym kwasem azelainowym u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazują potencjalny wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Jednakże, wielkości dawek, po których nie zaobserwowano działań niepożądanych u zwierząt, były w poszczególnych badaniach od 3 do 32 razy większe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, wyliczonej na podstawie powierzchni ciała (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

Należy zachować ostrożność przepisując kwas azelainowy kobietom w ciąży.

##### Laktacja

Nie wiadomo, czy kwas azelainowy przenika do mleka matki *in vivo*. Jednak w badaniu *in vitro* metodą dializy równowagi (ang. Equilibrium dialysis) wykazano, że lek może przenikać do mleka. Przenikanie kwasu azelainowego do mleka nie powinno spowodować istotnych zmian wartości wyjściowych stężenia kwasu azelainowego w mleku. Kwas azelainowy nie występuje w mleku w dużym stężeniu, a po zastosowaniu miejscowym mniej niż 4% kwasu azelainowego wchłania się do organizmu, nie powodując zwiększenia ekspozycji na kwas azelainowy powyżej poziomu fizjologicznego. Należy jednak zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Skinoren Rosacea kobietom karmiącym piersią.

Niemowlęta nie powinny mieć kontaktu z leczoną skórą, w tym skórą piersi.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Skinoren Rosacea na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność samców lub samic szczurów (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Skinoren Rosacea nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu najczęściej obserwowane działania niepożądane w miejscu podania to świąd, pieczenie, ból.

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Skinoren Rosacea wymieniono w poniżej tabeli według częstości ich występowania. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko<sup>1</sup></b>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				Nadwrażliwość (która może objawiać się jedną lub więcej z następujących reakcji niepożądanych: obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk oka, obrzęk twarzy, duszność), pogorszenie objawów astmy (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Trądzik, kontaktowe zapalenie skóry	Podrażnienie skóry, pokrzywka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Pieczenie w miejscu podania, ból w miejscu podania, świąd w miejscu podania	Parestezje w miejscu podania, suchość skóry w miejscu podania, wysypka w miejscu podania, obrzęk w miejscu podania	Uczucie dyskomfortu w miejscu podania, rumień w miejscu podania, pokrzywka w miejscu podania	

<sup>1</sup> Dodatkowe działania niepożądane zostały zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu produktu Skinoren Rosacea.

Zazwyczaj, miejscowe podrażnienie skóry ustępuje w trakcie leczenia.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych kwasem azelainowym w postaci żelu z powodu trądziku pospolitego obserwowano zmianę zabarwienia w miejscu zastosowania, natomiast nie obserwowano tego u pacjentów leczonych z powodu trądziku różowatego, chociaż nie można tego wykluczyć (częstość nie znana).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.:+48 22 49 21 301

Faks.:+48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Ze względu na bardzo małą toksyczność miejscową i ogólnoustrojową kwasu azelainowego zatrucie jest mało prawdopodobne.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwtrądzikowy do stosowania miejscowego.

Kod ATC: D10A X03

Patofizjologia trądziku różowatego nie jest w pełni poznana, jednak coraz częściej uznaje się, że stan zapalny, obejmujący podwyższenie poziomu kilku prozapalnych cząsteczek efektorowych, takich jak kalikreina-5 i katelicydyny oraz wolne rodniki tlenowe (ang. ROS – reactive oxygen species) jest głównym czynnikiem tej choroby.

Wykazano, że kwas azelainowy moduluje reakcję zapalną w prawidłowych ludzkich keratynocytach przez: a) aktywację peroksyosomów gamma receptora aktywowanego przez proliferatory (PPAR $\gamma$ ); b) hamowanie trans-aktywacji czynnika jądrowego kB (NF-kB); c) hamowanie wytwarzania cytokin prozapalnych oraz d) hamowanie uwalniania wolnych rodników tlenowych z neutrofilów, jak również poprzez bezpośrednie działanie wychwytyjące istniejące już wolne rodniki tlenowe.

Ponadto wykazano, że kwas azelainowy bezpośrednio hamuje kalikreinę-5 i ekspresję katelicydyny w trzech modelach: *in vitro* (ludzkie keratynocyty), skóra myszy i skóra twarzy u pacjentów z trądzikiem różowatym.

Właściwości przeciwzapalne kwasu azelainowego mogą odgrywać rolę w leczeniu trądziku różowatego.

Kliniczne znaczenie powyższych doniesień dotyczących kalikreiny-5 i katelicydyny i ich wpływu na patofizjologię trądziku różowatego nie zostało jeszcze w pełni potwierdzone w dużym badaniu klinicznym, jednak wstępne wyniki badań na ludzkiej skórze twarzy wydają się potwierdzać wyniki uzyskane w badaniach na skórze myszy i w badaniach *in vitro*.

W dwóch 12-tygodniowych badaniach klinicznych trądziku różowatego grudkowo-krostkowego kontrolowanych podłożem produktu leczniczego, produkt leczniczy Skinoren Rosacea przewyższa statystycznie znamienne podłoże produktu leczniczego pod względem redukcji zapalnych zmian chorobowych, wskaźnika IGA (Investigator's Global Assessment), ogólnej oceny poprawy oraz pod względem ograniczenia rumienia.

W badaniu klinicznym trądziku różowatego grudkowo-krostkowego, w którym porównywano produkt Skinoren Rosacea z 0,75% żelem zawierającym substancję czynną metronidazol, produkt leczniczy Skinoren Rosacea wykazał znamienne przewagę pod względem redukcji ilości zmian chorobowych (72,7% wobec 55,8%), ogólnej oceny poprawy oraz pod względem zmniejszenia nasilenia rumienia (56% wobec 42%). Wskaźnik niepożądanych reakcji skórnych, które w większości przypadków były łagodne lub umiarkowane, wynosił 25,8% w przypadku produktu leczniczego Skinoren Rosacea i 7,1% w przypadku 0,75% metronidazolu w żelu.

W trzech badaniach klinicznych nie zaobserwowano rozszerzenia drobnych naczyń krwionośnych.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po miejscowym zastosowaniu produktu leczniczego Skinoren Rosacea, kwas azelainowy penetruje do wszystkich warstw skóry. Przenika on szybciej jeśli skóra jest uszkodzona. 3,6% podanej dawki wchłaniało się przezskórnice po pojedynczym zastosowaniu miejscowym 1 g kwasu azelainowego (w postaci 5 g kremu Skinoren). Badania kliniczne pacjentów z trądzikiem wykazały podobne

wskaźniki wchłaniania kwasu azelainowego z produktów leczniczych Skinoren Rosacea i Skinoren krem.

Część kwasu azelainowego wchłoniętego przez skórę jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu. Pozostała jego ilość ulega rozkładowi w procesie  $\beta$ -oksydacji do kwasów dikarboksylowych o krótszej długości łańcucha ( $C_7$ ,  $C_5$ ), które również oznaczono w moczu.

Stężenie kwasu azelainowego w osoczu w stanie równowagi u pacjentów z trądzikiem różowatym grudkowo-krostkowym po 8 tygodniach leczenia produktem leczniczym Skinoren Rosacea dwa razy na dobę mieściło się w zakresie obserwowanym również u ochotników i pacjentów z trądzikiem stosujących zwykłą dietę. Z powyższego wynika, że stopień wchłaniania przezskórno kwasu azelainowego po stosowaniu produktu leczniczego Skinoren Rosacea dwa razy na dobę nie zmienia obciążenia ogólnoustrojowego kwasem azelainowym pochodzącym z pokarmu i źródeł endogennych w klinicznie istotny sposób.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych toksyczności po podaniu wielokrotnym i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania wpływu kwasu azelainowego podanego doustnie na rozwój zarodka i płodu przeprowadzone na szczurach, królikach i makakach w okresie organogenezy, wykazały embriotoksyczność kwasu azelainowego w dawkach, w których odnotowana toksyczne działanie na matki. Nie zaobserwowano działania teratogennego. Maksymalna dawka, po której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (ang. NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) u zarodków była 32 razy większa niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (ang. MRHD – Maximum Recommended Human Dose) wyliczona na podstawie powierzchni ciała (ang. BSA – Body Surface Area) szczurów, 6,5 razy większa niż MRHD wyliczona na podstawie BSA królików i 19 razy większa niż MRHD wyliczona na podstawie BSA małp (patrz punkt 4.6 Cięża i laktacja).

W około- i poporodowym badaniu na szczurach, z zastosowaniem kwasu azelainowego podawanego doustnie od 15 dnia ciąży do 21 dnia po porodzie, zaobserwowano niewielkie zaburzenia w poporodowym rozwoju płodów w przypadku dawek doustnych, po zastosowaniu których odnotowano pewną toksyczność u matek. Wartość NOAEL była 3 razy większa niż MRHD wyliczona na podstawie BSA. W badaniu tym nie stwierdzono wpływu na dojrzewanie płciowe płodów.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* z zastosowaniem kwasu azelainowego nie stwierdzono mutagennego działania na zarodek i komórki somatyczne.

Nie przeprowadzono konwencjonalnych, długotrwałych badań rakotwórczości kwasu azelainowego po podaniu doustnym.

W 26-tygodniowym badaniu rakotwórczości z wykorzystaniem transgenicznych myszy płci męskiej i żeńskiej (Tg.AC), zarówno żel Skinoren Rosacea, jak i podłoże żelu nie spowodowały zwiększenia liczby brodawczaków w miejscu podania u myszy płci męskiej, po zastosowaniu dwa razy na dobę. Nie zaobserwowano powyższego efektu po podaniu pojedynczej dawki u myszy płci męskiej i żeńskiej. Ten efekt może być związany z działaniem podłoża żelu. Znaczenie kliniczne powyższych doniesień w przypadku zastosowania produktu u ludzi nie jest jasne, szczególnie w świetle wątpliwości dotyczących prawidłowości systemu badawczego w badaniach Tg.AC.

Jeśli kwas azelainowy miał styczność z oczami małp i królików, widoczne były oznaki umiarkowanego lub nawet silnego podrażnienia. Z tego względu należy unikać kontaktu z oczami.

Kwas azelainowy w jednorazowym podaniu dożylnym nie wykazuje wpływu na układ nerwowy (test Irwina), układ krążenia, pośrednią przemianę materii, mięśnie gładkie oraz czynność wątroby i nerek.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas benzoesowy (E 210)

Karbomer 980

Disodu edetynian

Lecytyna

Polisorbat 80

Glikol propylenowy

Woda oczyszczona

Sodu wodorotlenek

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tuba zawierająca 30 g żelu.

Tuba aluminiowa wewnątrz powlekana żywicą epoksydową, z zakrętką z polietylenu (HDPE), w tekturowym pudełku.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

LEO Pharma A/S

Industriparken 55

DK-2750 Ballerup

Dania

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15570

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

14.05.2009/11.02.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**