

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Skinoren, 200 mg/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g Skinoren kreemi sisaldab 200 mg (20%) aselaiinhapet.

INN. *Acidum azelaicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Teadaolevat toimet omavad abiained: bensoehape ja propüleenglükool.

3. RAVIMVORM

Kreem.

Valge, läbipaistmatu kreem.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akne paikne ravi. Melasmi ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Kutaanne

Annustamine

Skinoren kreemi tuleb kanda kahjustatud nahapiirkondadele kaks korda päevas (hommikul ja õhtul) ning hõõruda õrnalt sisse. Ligikaudu 2,5 cm kreemi on piisav kogus kogu näopiirkonna katmiseks.

Enne Skinoren'i pealekandmist tuleb nahk põhjalikult veega puhastada ja kuivatada. Võib kasutada ka õrnatoimelist nahapuhastusvahendit.

On oluline, et Skinoren'i kasutamist jätkatakse regulaarselt kogu raviperioodi vältel.

Skinoren'i kasutamise kestus võib individuaalselt erineda, sõltudes ka nahakahjustuse raskusastmest. Üldiselt saabub aknega patsientide puhul ilmne paranemine umbes 4 nädala pärast. Parima ravitulemuse saamiseks peaks Skinoren'i kasutama pidevalt mitme kuu vältel. Kliiniline kogemus on olemas pideval kasutamisel kuni 1 aasta vältel.

Melasmi puhul peaks minimaalne ravikuuri kestus olema 3 kuud. Parima ravitulemuse saamiseks tuleb Skinoren'i kasutada regulaarselt. Kogu ravikuuri kestel on vajalik laia spektriga päikesekaitsevahendite (UV B & UV A) kasutamine, et ära hoida päikese poolt põhjustatud protsessi ägenemist ja/või paranenud piirkondade repigmentatsiooni.

Tugeva nahaärrituse esinemisel (vt lõik 4.8) tuleks vähendada pealekantava kreemi kogust või Skinoren'i pealekandmise sagedust ühele korrale päevas, kuni ärrituse taandumiseni. Vajadusel võib ravi ajutiselt paariks päevaks katkestada.

Lapsed

Kasutamisel 12 kuni 18-aastastel noorukitel ei ole annuse kohandamine vajalik. Ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ainult välispidiseks kasutamiseks.

Skinoren sisaldab bensoehapet, mis on nahale, silmadele ja limaskestadele kergelt ärritava toimega ning propüleenglükooli, mis võib põhjustada nahaärritust. Peab olema ettevaatlik vältimaks kontakti silmade, suu ja teiste limaskestadega. Patsiente tuleb vastavalt juhendada (vt lõik 5.3). Juhuslikul kokkupuutel tuleb silmi, suud ja/või kokkupuutunud limaskesti loputada rohke veega. Kui ärritus silmades ei kao, peaks patsient pidama nõu arstiga. Peale igakordset Skinoren kreemi pealekandmist tuleb käed ära pesta.

Turuletulekujärgsetes vaatlusuuringutes on harva teatatud astma ägenemisest patsientidel, keda raviti aselaiinhappega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Aselaiinhappe paikse kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad adekvaatsed ja hästi kontrollitud andmed.

Loomadega läbi viidud uuringud viitavad võimalikele toimetele raseduse, embrüo/loote arengu, sünnituse või sünnijärgse arengu perioodil. Annused, mille juures loomadel kõrvaltoimeid veel ei esinenud, olid uuringutes siiski 3...32 korda suuremad maksimaalsest inimesel soovitatavast annusest (kehapindala põhjal) (vt lõik 5.3).

Aselaiinhappe määramisel rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

Imetamine

Ei ole teada, kas aselaiinhape eritub rinnapiima *in vivo*. *In vitro* tasakaalu dialüüsi katse siiski näitas, et võib esineda ravimi imendumist rinnapiima. Eeldatavalt ei põhjusta aselaiinhappe jaotumine rinnapiimas aselaiinhappe taseme märkimisväärset muutust selle algväärtusest. Aselaiinhape ei kontsentreeru rinnapiimas ja vähem kui 4% lokaalselt manustatavast aselaiinhappest imendub süsteemselt, see ei ületa endogeense aselaiinhappe füsioloogilist taset. Siiski peab olema ettevaatlik, kui Skinoren'i kasutatakse imetaval naisel.

Lapsed ei tohi olla kontaktis ravitava naha/rinnaga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Skinoren kreemi toime kohta inimese fertiilsusele. Rottidel läbi viidud uuringutes ei ilmnenud toimeid emas- või isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aselaiinhape ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute käigus kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks olid manustamiskohal esinev põletustunne, pruuritus ja erüteem.

Kõrvaltoimete esinemissagedused kliinilistes uuringutes on esitatud allpooltoodud tabelis MedDRA esinemissageduste klassifikatsiooni järgi:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),

väga harv ($< 1/10\ 000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired				ülitundlikkus ravimi suhtes (võib esineda ühe või mitme järgmise kõrvaltoimena: angioödeem ¹ , kontaktdermatiit ¹ , silmaturse ¹ , näoturse ¹), astma ägenemine (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			seborröa, akne, naha depigmentatsioon	urtikaaria ¹ , huulepõletik, lööve ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	põletustunne manustamiskohal, pruuritus manustamiskohal, erüteem manustamiskohal	naha ketendamine manustamiskohal, valu manustamiskohal, kuivus manustamiskohal, naha pleekumine manustamiskohal, ärritus manustamiskohal	paresteesia manustamiskohal, dermatiit manustamiskohal, ebamugavustunne manustamiskohal, turse manustamiskohal	villid manustamiskohal, ekseem manustamiskohal, kuumatunne manustamiskohal, haavand manustamiskohal

¹ Nendest kõrvaltoimetest on teatatud Skinoren kreemi müügiloo saamise järgsel kasutamisel.

Üldiselt lokaalne nahaärritus ravi käigus väheneb.

Lapsed

12 kuni 18-aastastel noorukitel läbiviidud kliinilistes uuringutes (454/1336; 34%) oli Skinoren kreemi lokaalne taluvus sarnane nii lastel kui täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tulenevalt aselaiinhappe väga madalast lokaalsest ja süsteemsest toksilisusest on mürgistus ebatõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised aknevastased preparaadid pindmiseks kasutamiseks.
ATC-kood. D10AX03

Skinoren'i terapeutilise efekti aluseks akne puhul on eeldatavalt aselaiinhappe antimikroobne toime ja otsene toime follikulaarsesse hüperkeratoosi.

Ravi ajal Skinoren'iga on jälgitav *Propionibacterium acne* kolonisatsioonitiheduse märkimisväärne alanemine ning oluline vabade rasvhapete fraktsiooni vähenemine nahapinna lipiidide hulgas.

Akne korral inhibeerib aselaiinhape *in vitro* ja *in vivo* keratinotsüütide proliferatsiooni ja normaliseerib häiritud lõplikke epidermaalseid diferentseerumisprotsesse. Küüliku kõrva mudelis kiirendab aselaiinhape tetradekaan-indutseeritud komedoonide komedolüüsi.

Uuringute tulemused demonstreerivad aselaiinhappe annusest ja ajast sõltuvat inhibeerivat efekti normist erinevate melanotsüütide kasvule ja elutegevusele. Seda täidesaatvad molekulaarsed mehhanismid pole veel täiesti selged, kuid arvatakse, et aselaiinhappe peamine toime melasmi ravis on tingitud normist erinevate melanotsüütide DNA sünteesi inhibeeriva ja/või raku hingamist inhibeeriva toimega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast kreemi nahale kandmist penetreerub aselaiinhape kõigisse naha kihtidesse. Penetreerumine on kiirem vigastatud kui terve naha puhul. Pärast ühekordset paikset 1 g aselaiinhappe (5 g kreemi) manustamist imendub läbi naha 3,6% annusest.

Osa läbi naha tunginud aselaiinhapest eritub muutumatul kujul uriiniga. Ülejäänud osa allub β -oksüdatsioonile, mille käigus moodustuvad lühema ahelaga (C_7 , C_5) dikarboksüülhapped, mis on määratavad uriinis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemse taluvuse uuringute käigus ei ilmnenud aselaiinhappe ning kreemi korduvannuste suukaudsel ja nahakaudsel manustamisel kõrvaltoimeid isegi äärmuslikel juhtudel nagu kandmisel suurele nahapinnale ja/või oklusiooni korral.

Rottidel, küülikutel ja makaakidel läbi viidud embrüo/loote arengut jälgivates uuringutes ilmnisid embrüotoksilised toimed, kui aselaiinhapet manustati suukaudselt organogeneesi perioodil annustes,

mis põhjustasid toksilisi toimeid emasloomadel. Teratogeenseid toimeid ei täheldatud. Embüole/lootele kõrvaltoimeid mitte põhjustava annuse suuruseks (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) oli rottidel 32-kordne MRHD (maksimaalne inimesele soovitatav ööpäevane annus, *Maximum Recommended Human Dose*), küülikutel 6,5-kordne MRHD ja ahvidel 19-kordne MRHD (kalkuleerituna kehapindala järgi) (vt lõik 4.6).

Rottidel läbi viidud peri- ja postnataalse arengu uuringus, kus aselaiinhapet manustati suukaudselt alates gestatsiooni 15. päevast kuni 21. päevani pärast poegimist, märgati emasloomadele toksilisi toimeid põhjustanud suukaudsete annuste juures kergeid häireid poegade sünnijärgses arengus. NOAEL oli 3-kordne MRHD (kalkuleerituna kehapindala järgi). Toimeid loodete seksuaalsele arengule selles uuringus ei täheldatud.

Loomadel läbi viidud fertiilsusuuringud ei viita, et Skinoren'i terapeutiliste annuste kasutamisel võiks esineda riski fertiilsusele.

In vitro ja *in vivo* uuringud aselaiinhappega ei näidanud mutageenset toimet eos- ja somaatiliste rakkude suhtes.

Spetsiifilisi tumorigeensusuuringuid aselaiinhappe kreemiga ei ole läbi viidud. Selliseid uuringuid ei peeta vajalikuks, kuna aselaiinhapet leidub ka imetajate normaalses ainevahetuses ning tumorigeense potentsiaali osas ei ole ette näha ühtegi riski tuginedes ühendi keemilisele olemusele ja prekliiniliste uuringute andmetele, mis viitavad organotoksilise ja proliferatiivse efekti ning genotoksilise/mutageense toime puudumisele.

Lokaalse taluvuse loomkatsed Skinoren'iga põhjustasid küülikutel kergeid talumatusreaktsioone.

Tuleb vältida Skinoren'i sattumist silma, kuna lokaalse taluvuse uuringutes ilmnisid küülikutel ja ahvidel kerged või rasked silmade ärritusnähud.

Skinoren kreem ei avaldanud komedogeenset efekti küüliku kõrvale.

Toimeaine maksimaalse annuse test merisigadel ei põhjustanud ülitundlikkuse nähte.

Intravenoosselt manustatud aselaiinhappe ühekordne annus ei mõjutanud närvisüsteemi (Irwin'i test), südame-veresoonkonna funktsiooni, intermediaarset metabolismi, silelihaseid ega maksa- või neerufunktsiooni.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

stearoüülmakrogoolglütseriidid
glütserüülstearaat, tsetearüülalkohol, tsetüülpalmiit, kookosglütseriidid (Cutina CBS)
tsetearüül-oktanoaat
propüleenglükool
glütserool 85%
bensoehape (E210)
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Pärast tuubi esmast avamist võib kreemi kasutada 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumtuub, seest kaetud epoksiidkattega, polüetüleenist keeratava korgiga.

Tuubis on 30 g kreemi.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

069494

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.08.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020