

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SKİNOREN® Krem %20, 30g

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 gram SKİNOREN, 200 mg (%20) azelaik asit içerir.

Yardımcı madde(ler):

1 gram SKİNOREN Krem'de,

Benzoik asit	1 mg
Propilen Glikol	125 mg

Tüm yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Krem

Beyaz, opak krem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Akne vulgaris, Melazma

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SKİNOREN derinin hastalıklı bölgelerine günde 2 defa (sabah ve akşam) uygulanır. (Yaklaşık 2.5 cm krem tüm yüz bölgesi için yeterlidir).

SKİNOREN'in öngörülen tedavi süresince sürekli ve düzenli uygulanması önemlidir.

SKİNOREN'in kullanım süresi kişiden kişiye göre değişebilir ve cilt sorununun ağırlık derecesine bağlıdır. Genelde, belirgin bir iyileşme yaklaşık olarak 4 haftalık bir tedavi sonrasında ortaya çıkar. En iyi sonuçlar için SKİNOREN birkaç ay süre ile kullanılmalıdır. 12 aydan daha uzun süre kullanımı önerilmemektedir.

Melazmada, en kısa tedavi süresi yaklaşık olarak 3 ay olmalı; en iyi sonuçları almak için SKİNOREN kullanımı düzenli olarak devam ettirilmelidir. Tüm tedavi süresince geniş spektrumlu bir güneşten koruyucunun (UVA ve UVB) tedaviye eklenmesi, güneşe bağlı alevlenmeleri ve/veya rengi açılan bölgelerin yeniden pigmente olmalarını engellemek için zorunludur.

Ciltte tolere edilemeyen iritasyon durumlarında (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler) her

uygulamada kullanılan krem miktarı azaltılmalı veya iritasyon geçene kadar SKİNOREN uygulama sıklığı günde bir defaya indirilmelidir. Gerekirse tedaviye geçici olarak bir kaç gün ara verilebilir.

Uygulama şekli: SKİNOREN uygulamadan önce cilt su ile iyice temizlenip kurulanmalıdır. Hafif bir cilt temizleyicisi kullanılabilir. SKİNOREN derinin hastalıklı bölgelerine nazıkçe ovularak uygulanır. Her uygulamadan sonra eller yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları hedefleyen klinik çalışma yapılmamakla birlikte, azelaik asit temelde idrarla atılır. Topikal azelaik asit uygulamasından sonra sistemik dolaşıma ulaşan miktar klinik olarak ilgili kabul edilmediğinden, böbrek yetmezliği olan hastalarda topikal azelaik asit uygulamasının güvenlik sorunu teşkil ettiğine dair bir işaret yoktur.

Pediyatrik popülasyon: Akne vulgarisin SKİNOREN ile tedavisi için 12–18 yaş arasında (ergenlerde) herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. SKİNOREN'in 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon: SKİNOREN ile yapılan çalışmalar, 65 yaş ve üzeri hastaların tedaviye genç hastalardan farklı yanıt verip vermeyeceğini belirlemek açısından yeterli sayıda yaşlı hasta içermemiştir; bu nedenle bu popülasyon için özel bir kullanım verilememektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

SKİNOREN'in içeriğindeki etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SKİNOREN sadece haricen kullanılır.

SKİNOREN'i uygularken göz, ağız ve diğer mukozal membranlar ile temas ettirmemeye özen gösterilmeli, hastalar bu konuda (bkz Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri) bilgilendirilmelidir. Kaza ile temas halinde; gözler, ağız ve/veya etkiye maruz kalmış mukozal membranlar bol su ile yıkanmalıdır. Eğer göz iritasyonu devam ederse hasta bir doktora başvurmalıdır. Her uygulamadan sonra eller yıkanmalıdır.

Melazmanın epidermal ve epidermal-dermal karışık tipleri SKİNOREN tedavisine iyi yanıt verirken saf dermal melazma yanıt vermez.

Preparatın içeriğinde bulunan benzoik asit cilde, gözlere ve diğer mukozal membranlara hafif iritan etkilidir. Propilen glikol deride iritasyona sebep olabilir.

Pazarlama sonrası araştırmalarda seyrek olarak aşırı duyarlılık ve astım tablosunda ağırlaşma rapor edilmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması yapılmadı. SKİNOREN'in bileşimi, ürünün güvenliğini etkileyebilecek herhangi bir etkileşim belirtisi göstermez. Kontrollü klinik çalışmalarda herhangi bir ilaca özel etkileşim kaydedilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SKİNOREN'in hamile kadınlarda kullanımına dair yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda, hamile kalma riski, tedaviyi öneren doktor tarafından değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, embriyonik/fötal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişime doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Hamile kadınlarda azelaik asidin topikal olarak uygulanmasıyla yürütülmüş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Gebe kadınlarda kullanımı sırasında tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Azelaik asidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak *in vitro* yapılan bir denge diyaliz testi ilacın anne sütüne geçebileceğini göstermiştir.

Ancak azelaik asidin anne sütüne dağılımının, sütte başlangıçtaki azelaik asit düzeylerine göre anlamlı bir değişikliğe neden olması beklenmemektedir.

Azelaik asit sütte konsantre olmadığı ve topikal olarak uygulanan azelaik asidin %4'ten azı sistemik olarak absorbe edildiği için, endojen azelaik asit maruziyeti fizyolojik düzeylerin üzerine çıkmamaktadır. Perkütan absorpsiyonun düşük olması ve azelaik asitin süt içinde konsantre olmamasından dolayı anne sütü ile bebeğe ulaşan azelaik asit miktarı yaklaşık % 0.01'dir. Bu da, günde iki kez önerilen, maksimum doz olan 5 g SKİNOREN ile, günlük 200 mikrogram'dan az bir miktara karşılık gelmektedir. Yine de, SKİNOREN emziren kadınlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Bebekler tedavi uygulanan cilt / göğüsle temas etmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

SKİNOREN'in insan fertilitesi üzerine etkisi ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvanlarda kısırlık üzerine etkilerin araştırıldığı deneylerde SKİNOREN'in terapötik kullanımıyla böyle bir risk oluşturduğuna dair kanıt görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda, en sık gözlemlenen advers olaylar; uygulama bölgesinde yanma, pruritis ve eritemdir.

Klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkiler MedDRA sıklık sistemine göre aşağıda tanımlanmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın değil ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: İlaça karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, astım tablosunda ağırlaşma (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Bilinmiyor¹: Anjiyoödem², kontakt dermatit², gözde şişme², yüzde şişme²

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Sebore, deride depigmentasyon, akne

Seyrek: Keilitis

Bilinmiyor¹: Ürtiker, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Uygulama bölgesinde yanma, pruritus, ve eritem

Yaygın: Uygulama bölgesinde ağrı, eksofoliyasyon, kuruluk, renk değişikliği iritasyon.

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde parestezi, dermatit, rahatsızlık hissi, ödem

Seyrek: Uygulama bölgesinde sıcaklık hissi, vezikül, egzema, ülser

Genellikle, lokal deri iritasyonu tedavi süresince geriler.

¹ Bu ek advers reaksiyonlar, SKİNOREN'in onay sonrası kullanımı sırasında bildirilmiştir (sıklık: bilinmiyor).

² Aşırı duyarlılık ile birlikte gelişebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

12-18 yaş arası ergenlerde yapılan klinik çalışmalar (454/1336; %34), SKİNOREN'e olan lokal toleransın pediyatrik ve ergen hastalarda aynı olduğunu göstermiştir.

12-17 yaş arası ergenlerin (120/383; 31%) katıldığı 4 faz II ve II/III klinik çalışmada görülen istenmeyen etkilerin ortalama insidansı, 12-17 yaş (% 40), ≥ 18 yaş (% 37) ve tüm hasta popülasyonlarında (38%) görülme benzer olarak bulunmuştur. Bu benzerlik 12-20 yaş grubu (% 40) için de benzerdir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Azelaik asit düşük lokal ve sistemik toksisiteye sahiptir

Akut toksisite çalışmalarının sonuçlarına dayanarak deriye aşırı dozda tek uygulama (absorpsiyona olanak veren şartların varlığında geniş bir yüzeye) veya tüp içeriğinin yanlışlıkla ağızdan alınması sonrasında akut bir entoksikasyon riski beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal kullanılan diğer anti-akne preparatları

ATC Kodu: D10AX03

SKİNOREN 'in antimikrobik etkisinin ve foliküler hiperkeratoz üzerine doğrudan etkisinin akne tedavisindeki etkinliğinin temeli olduğu düşünülmektedir.

Klinik olarak, *Propionibacterium acnes*'in koloni yoğunluğunda ve bunların akne oluşumunu artıran yağ asitleri fraksiyonunda belirgin biçimde azalma gözlemlenmiştir.

Azelaik asit, keratinositlerin proliferasyonunu *in vitro* ve *in vivo* olarak inhibe eder ve akne bozulmuş olan terminal epidermal farklılaşma sürecini normalize eder. Tavşan kulağı modelinde azelaik asit tetradekanın indüklediği komedonların komedolizini hızlandırır.

Azelaik asidin anormal melanositlerin canlılık ve büyümeleri üzerine doza ve zamana bağlı inhibitör etkisi deneysel sonuçlarla gösterilmiştir. Buna neden olan moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanamamış değildir. Güncel veriler, azelaik asidin melazma tedavisindeki etkisinin DNA sentezinin ve/veya anormal melanositlerin hücresel solunumunun inhibisyonu yolu ile olduğunu ortaya koymaktadır.

Bir yıla kadar sürekli uygulama süresine ilişkin klinik deneyim bulunmaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Kremin lokal uygulanmasından sonra azelaik asit derinin tüm tabakalarına nüfuz eder. Penetrasyon hasarlı deride, sağlıklı deriye göre daha hızlıdır.

Dağılım: 1 g azelaik asidin bir kez topikal uygulanmasından sonra uygulanan dozun toplam %3.6'sı perkütan olarak absorbe olmuştur.

Biyotransformasyon: Deriden absorbe edilen azelaik asidin bir bölümü değişime uğramadan idrarla atılır.

Eliminasyon: Geriye kalan bölümü, β -oksidasyon yoluyla daha kısa zincirli dikarboksilik asitlere (C₇, C₅) parçalanmış olarak yine idrarda bulunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı konvansiyonel çalışmalardaki güvenilirlik farmakolojisi, çoklu doz toksisitesi, kontakt aşırı duyarlılık, genotoksisite, üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin veriler insanlara yönelik özel bir tehlike oluşturmadığını ortaya koymaktadır.

Organogenez döneminde sıçanlara, tavşanlara ve sinomolgus maymunlarına oral yolla azelaik asit uygulanarak yapılan embriyofetal gelişim çalışmaları, bir miktar maternal toksisitenin belirlendiği dozlarda embriyotoksisite ortaya koymuştur. Teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Embriyofetal NOAEL(yan etki görülme-yen doz seviyesi), sıçanlarda VKI (vücut kitle indeksi)'ya göre MRHD (maksimum önerilen insan dozu)'nin 32 katı, tavşanlarda VKI 'ya göre MRHD'nin 6,5 katı ve maymunlarda VKI 'ya göre MRHD'nin 19 katı olarak belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Azelaik asidin sıçanlara gebeliğin 15. gününden doğum sonrası 21. güne kadar oral yolla uygulandığı perinatal ve postnatal gelişim çalışmasında, bir miktar maternal toksisiteye neden olan oral dozlarda fetüslerin postnatal gelişiminde hafif bozukluklar tespit edilmiştir. NOAEL, VKI 'ya göre MRHD'nin 3 katıdır. Bu çalışmada, fetüslerin cinsel gelişimi üzerinde etki görülmemiştir.

Hayvanlarda doğurganlıkta azalmayla ilgili çalışmalarda, SKİNOREN'in terapötik kullanımı sırasında söz konusu riske dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Azelaik asit maymunlarda ve tavşanlarda gözle temas ettiğinde, orta derece ve şiddetli iritasyon bulguları kaydedilmiştir. Bu nedenle, gözle temastan kaçınılmalıdır.

İntravenöz yolla uygulanan azelaik asit sinir sistemi (Irwin testi), kardiyovasküler fonksiyon, aracı metabolizma, düz kaslar ve karaciğer ve böbrek fonksiyonu üzerinde etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Arlaton 983 S
Kutina CBS
Setearil oktanoat
Propilen glikol
Gliserol % 85
Benzoik asit
Demineralize su

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

SKİNOREN 30°C'nin altında oda sıcaklığında tüpünde saklanmalı, uygulamadan hemen önce tüp kapağı açılmalı, kullanıldıktan sonra kapak hemen tekrar kapatılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30g krem içeren, vidalı kapaklı, standart alüminyum tüp.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53
34770 Ümraniye – İSTANBUL
Tel: 0 216 528 36 00
Faks: 0 216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

205/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 06.04.2005
Ruhsat yenileme tarihi: 06.04.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ