

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SKINOREN 20% CREMA

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di Skinoren crema contiene 200 mg (20%) di acido azelaico.

Eccipienti con effetti noti: acido benzoico, glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3.FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Crema bianca opaca.

4.INFORMAZIONI CLINICHE

4.1.Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'acne (acne vulgaris) nelle sue varie espressioni caratterizzate dalla presenza di comedoni, papule, pustole, piccoli noduli.

4.2.Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Posologia

Skinoren crema deve essere applicato sulle aree da trattare della pelle due volte al giorno (mattina e sera) facendolo penetrare con un leggero massaggio. Approssimativamente 2,5 cm di crema sono sufficienti per trattare l'intero viso. Prima dell'applicazione di Skinoren crema lavare accuratamente la pelle con acqua e asciugarla. E' anche possibile usare un detergente della pelle delicato.

E' importante usare Skinoren crema regolarmente per tutta la durata del trattamento. La durata del trattamento con Skinoren crema può variare da paziente a paziente e in base alla gravità della patologia. Per ottenere risultati ottimali, Skinoren crema deve essere usato per diversi mesi in maniera continuativa. Esistono esperienze cliniche relative all'applicazione continua di Skinoren crema fino ad un anno. Nei pazienti con acne, in generale si osserva un evidente miglioramento dopo circa 4 settimane.

In caso di irritazione cutanea (vedi sezione 4.8 "Effetti Indesiderati"), diminuire la quantità di crema per ciascuna applicazione, oppure ridurre la frequenza d'uso di Skinoren crema ad una volta al giorno fino alla scomparsa del fenomeno irritativo. Se necessario, sospendere il trattamento per qualche giorno. Dopo breve periodo di trattamento senza risultati apprezzabili, è necessaria una valutazione medica.

Popolazione pediatrica

Uso negli adolescenti (12 – 18 anni). Non sono previste variazioni nella posologia quando Skinoren crema è applicato negli adolescenti con un'età compresa tra i 12 e i 18 anni.

La sicurezza e l'efficacia di Skinoren crema nei bambini al di sotto dei 12 anni non è stata provata.

Popolazione geriatrica

Non sono stati condotti studi mirati sui pazienti di età pari o superiore ai 65 anni.

Pazienti con patologie del fegato

Non sono stati condotti studi mirati sui pazienti con patologie del fegato.

Pazienti con patologie dei reni

Non sono stati condotti studi mirati su pazienti con patologie dei reni.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Soltanto per uso esterno.

Skinoren contiene acido benzoico che è moderatamente irritante per la cute, gli occhi e le mucose e glicole propilenico che può causare irritazione cutanea.

E' necessario prestare attenzione per evitare il contatto con occhi, bocca e membrane mucose, e istruire adeguatamente i pazienti a questo riguardo (vedi sezione 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

In caso di contatto accidentale, gli occhi, la bocca e/o le membrane mucose interessate devono essere lavate con abbondante acqua. Se l'irritazione oculare persiste, consultare un medico. Lavare le mani dopo ogni applicazione di acido azelaico.

Limitare al massimo l'uso concomitante di preparati cosmetici, di detergenti alcolici o aggressivi, tinture, sostanze astringenti o abrasive o agenti esfolianti nel corso del trattamento. Durante la sorveglianza post-marketing, raramente è stato riportato un peggioramento dell'asma nei pazienti trattati con acido azelaico (vedere paragrafo 4.8).

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi di interazione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e controllati relativi all'applicazione topica di acido azelaico in donne in gravidanza.

Studi condotti su animali indicano la possibilità di effetti relativi alla gravidanza, allo sviluppo embrio-fetale, al parto o allo sviluppo post natale. Tuttavia, i livelli delle dosi prive di effetti nocivi osservati negli animali in studio erano pari a 3-32 volte la dose massima raccomandata per l'uomo calcolata sull'area della superficie corporea. (vedi paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Cautela deve essere osservata quando si prescrive acido azelaico in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se *in vivo* l'acido azelaico è escreto nel latte materno.

Tuttavia un test *in vitro* eseguito con tecnica di dialisi all'equilibrio ha dimostrato che il farmaco può passare nel latte materno. La distribuzione di acido azelaico nel latte materno, tuttavia, non si prevede che provochi un cambiamento significativo rispetto ai livelli basali di acido azelaico presenti nel latte. Poiché l'acido azelaico non è concentrato nel latte e meno del 4% dell'acido azelaico applicato topicamente è assorbito a livello sistemico, non si ha un

aumento di esposizione all'acido azelaico endogeno al di sopra dei livelli fisiologici. Comunque deve essere prestata attenzione quando Skinoren crema viene somministrato durante l'allattamento.

I neonati non devono venire a contatto con la cute/il seno trattati con il prodotto.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Skinoren crema sulla fertilità umana. I risultati ottenuti dagli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti sulla fertilità nei ratti di sesso maschile o di sesso femminile (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

4.7.Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'Acido azelaico non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8.Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequentemente osservati negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing comprendono bruciore, prurito ed eritema a livello del sito di applicazione.

La frequenza degli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing ed elencati nella tabella successiva, sono definiti in accordo con la convenzione di frequenza MedDRA:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

Molto raro ($< 1/10,000$),

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema immunitario				Ipersensibilità al farmaco (che può verificarsi con una o più delle seguenti reazioni avverse: angioedema ¹ , dermatite da contatto ¹ , gonfiore e degli occhi ¹ , gonfiore del volto ¹)

				Peggioramento dell'asma (vedere sezione 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Seborrea,	Orticaria ¹ , Cheilite
			depigmentazione e cutanea	Rash ¹
			acne	
Patologie generali e relative al sito di applicazione	Bruciore nella sede di applicazione	Dolore nella sede di applicazione e	Parestesia nella sede di applicazione	Sensazione di calore nella sede di applicazione ,
	Prurito nella sede di applicazione	Desquamazione e nella sede di applicazione	dermatiti nella sede di applicazione	Vescicole nella sede di applicazione
	Eritema nella sede di applicazione	Secchezza nella sede di applicazione	fastidio nella sede di applicazione	Eczema nella sede di applicazione
		Decolorazione nella sede di applicazione	edema nella sede di applicazione	Ulcera nella sede di applicazione
		Irritazione nella sede di applicazione		

¹ Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state segnalate durante l'uso post-registrativo di Skinoren crema.

Generalmente, i sintomi d'irritazione cutanea locale regrediscono nel corso del trattamento.

Popolazione pediatrica

In studi clinici che hanno coinvolto adolescenti con un'età compresa tra i 12-18 anni (454/1336; 34%), la tollerabilità locale di Skinoren crema si è dimostrata simile nella popolazione pediatrica e in quella degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9.Sovradosaggio

Data la tossicità molto bassa dell'acido azelaico, a livello locale e sistemico, è improbabile che si verifichi un'intossicazione.

5.PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1.Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre preparazioni antiacne per uso topico, Codice ATC D10AX03.

L'acido azelaico, principio attivo dello Skinoren, è un acido dicarbossilico a catena lineare presente in natura, privo di tossicità, teratogenicità e mutagenicità.

Si suppone che il principio su cui si basa l'efficacia terapeutica nel trattamento dell'acne di Skinoren risieda in un'azione antimicrobica e in un'influenza diretta sull'ipercheratosi follicolare. Clinicamente, si osservano una significativa riduzione della densità di colonizzazione di *Propionibacterium acnes* e della frazione di acidi grassi liberi nei lipidi della superficie cutanea.

In vitro ed in vivo, l'acido azelaico inibisce la proliferazione dei cheratinociti e normalizza i processi terminali di differenziazione epidermica, che risultano alterati nell'acne. Nel modello dell'orecchio di coniglio, l'acido azelaico accelera la comedolisi dei comedoni tetradecano indotti.

A concentrazioni di 0,31% - 2,5% si è manifestata un'azione biocida dopo contatto protratto per 30' - 120'; nei confronti di batteri aerobi Gram + e Gram -, batteri anaerobi e miceti.

Studi in vitro non hanno messo in evidenza la presenza di mutanti resistenti all'acido azelaico sia in colture di *Staphylococcus epidermidis* che di *Propionibacterium acnes*.

5.2.Proprietà farmacocinetiche

L'acido azelaico, dopo applicazione topica, penetra in tutti gli strati cutanei. La penetrazione è più rapida attraverso la pelle danneggiata rispetto a quella integra.

Dopo una singola applicazione di acido azelaico (sommministrato sotto forma di 5 g di Skinoren crema), la quantità totale assorbita per via per cutanea è risultata pari al 3.6% della dose applicata.

Il metabolismo dell'acido azelaico è stato studiato dopo somministrazione orale di dosi fino a 5 g.

Una parte di acido azelaico assorbito attraverso la pelle è escreto immodificato con le urine. La parte residua viene degradata mediante un processo di β -ossidazione in acidi dicarbossilici a catena più corta (C₇, C₅), anch'essi ritrovati nelle urine.

5.3.Dati preclinici di sicurezza

In studi di tollerabilità sistemica a seguito di somministrazione ripetuta sia orale che topica di acido azelaico e di crema, non è stata trovata alcuna prova che gli effetti indesiderati possano verificarsi anche in condizioni estreme, come l'applicazione su un'area molto estesa e/o sotto occlusione.

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale con somministrazione orale di acido azelaico a ratti, conigli e scimmie cinomolge durante il periodo dell'organogenesi ha rivelato embriotossicità a dosi in cui è stata osservata una qualche tossicità materna. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Il NOAEL embrio-fetale era 32 volte il MRHD sulla base della BSA nei ratti, 6,5 volte il MRHD sulla base della BSA nei conigli e 19 volte il MRHD sulla base della BSA nelle scimmie. (vedere sezione 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

In uno studio sullo sviluppo peri e post-natale condotto sui ratti, in cui l'acido azelaico è stato somministrato oralmente dal 15° giorno di gestazione fino al 21° giorno compreso dopo il

parto, sono stati notati delle modeste alterazioni dello sviluppo post-natale dei feti con dosi orali che hanno provocato una qualche tossicità materna. Il NOAEL era 3 volte il MRHD sulla base della BSA. In questo studio non sono stati notati effetti sullo sviluppo sessuale dei feti.

Gli studi sui problemi di fertilità negli animali non hanno prodotto evidenze di questo rischio durante l'uso terapeutico di Skinoren.

Studi *in vitro* e *in vivo* con l'acido azelaico non hanno fornito alcuna prova di effetti mutageni sulle cellule somatiche e germinali.

Non sono stati condotti studi specifici di tumorigenicità utilizzando crema contenente acido azelaico. Questi studi non sono stati considerati necessari, in quanto l'acido azelaico è presente nel normale metabolismo dei mammiferi e non sono prevedibili rischi correlati alla potenziale tumorigenicità sulla base della natura chimica del composto e sulla base dei dati disponibili derivanti dagli studi preclinici, che indicano l'assenza di tossicità nell'organo bersaglio, l'assenza di effetti proliferativi e l'assenza di genotossicità/mutagenicità.

Studi sperimentali su animali riguardo alla tollerabilità locale di Skinoren effettuati sulla cute dei conigli hanno prodotto deboli reazioni di intolleranza.

Se l'acido azelaico viene a contatto con gli occhi di scimmie e conigli, compaiono segni di irritazione da moderata a grave. Pertanto, evitare il contatto con gli occhi.

Skinoren crema non ha mostrato alcun effetto comedogenico sulle orecchie di coniglio.

Non è stata trovata nessuna evidenza che il principio attivo abbia proprietà sensibilizzanti nel test di massimizzazione nella cavia.

L'acido azelaico somministrato una volta per via endovenosa non ha avuto effetti sul Sistema Nervoso (test di Irwin), sulla funzionalità cardiovascolare, sul metabolismo intermedio, sulla muscolatura liscia come pure sulla funzionalità epatica e renale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido benzoico (E210)

Cetearil ottanoato

Glicerolo 85%

Gliceril stearato + cetearil alcol + cetil palmitato + cocogliceridi (CUTINA CBS)

Glicole propilenico

Acqua depurata

Stearoil macrogolgliceridi

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Periodo di validità

3 anni

La validità dopo la prima apertura del contenitore è di 6 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Tubo in alluminio flessibile protetto all'interno da uno strato d'araldite chiuso con un tappo a vite di polietilene.

Tubo da 30 g.

7.TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. – Viale Certosa, 130 – 20156 Milano

8.NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 025915012

9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13.05.1989/01.06.2010

10.DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO