

1. LEGEMIDLETS NAVN

Skinoren 20 % krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g Skinoren krem inneholder 200 mg azelainsyre, d.v.s. 20 %.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

2 mg benzosyre/g krem

125 mg propylenglykol/g krem

11,5 mg cetostearylalkohol/g krem

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Hvit, ugjennomsiktig krem.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Acne vulgaris.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Til kutan bruk.

Dosering

Skinoren krem påføres to ganger daglig (morgen og kveld) på angrepne hudpartier og gnis forsiktig inn. Ca. 2,5 cm er nok til hele ansiktet.

Varigheten ved bruk av Skinoren krem kan variere fra person til person, og avhenger også av alvorlighetsgraden av hudlidelsen. For å oppnå et optimalt resultat er det viktig at Skinoren krem brukes kontinuerlig over flere måneder. Det finnes klinisk erfaring med kontinuerlig bruk i opptil ett år.

Ved sterk hudirritasjon (se pkt 4.8) skal mengde krem pr. påføring reduseres, eller bruken reduseres til kun én gang daglig inntil irritasjonen har opphørt. Dersom nødvendig, kan behandlingen avbrytes midlertidig i noen få dager.

Pediatrisk populasjon

Til bruk hos ungdom (12–18 år). Dosejustering er ikke nødvendig når Skinoren krem gis til ungdom i alderen 12–18 år.

Sikkerhet og effekt av Skinoren krem hos barn <12 år har ikke blitt fastslått.

Eldre

Det er ikke utført studier med pasienter i målgruppen ≥ 65 år.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier med pasienter i målgruppen med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier med pasienter i målgruppen med nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun til utvortes bruk.

Forsiktighet bør utvises når Skinoren krem brukes for å unngå kontakt med øynene, munnen og andre slimhinner, og pasientene skal informeres om dette (se pkt. 5.3 Prekliniske data). Ved tilfeller av utilsiktet kontakt skal øynene, munnen og/eller berørte slimhinner skylles med rikelige mengder vann. Dersom øyeirritasjonen vedvarer, bør pasienten oppsøke lege. Hendene bør vaskes etter hver påføring av Skinoren krem.

Skinoren krem inneholder 2 mg benzosyre i hvert gram. Benzosyre kan forårsake lokal irritasjon.

Skinoren krem inneholder 125 mg propylenglykol i hvert gram.

Skinoren krem inneholder cetostearylalkohol som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks kontakteksem).

Forverring av astma hos pasienter som behandles med azelainsyre er i sjeldne tilfeller rapportert ved overvåking etter markedsføring (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ikke tilstrekkelige og velkontrollerte studier på lokal bruk av azelainsyre hos gravide. Dyrestudier indikerer mulige effekter med hensyn til graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel og postnatal utvikling. Dosenivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) i dyrestudier, var imidlertid 3-32 ganger maksimal anbefalt dose hos mennesker basert på kroppsoverflate (se pkt. 5.3). Forsiktighet skal utvises ved forskrivning av azelainsyre til gravide.

Amming

Det er ikke kjent om azelainsyre utskilles i morsmelk *in vivo*. Et forsøk med likevektsdialyse *in vitro* viste imidlertid at legemidlet kan gå over i morsmelk. Distribusjon av azelainsyre til morsmelk forventes ikke å medføre en betydelig endring fra baselinenivåene av azelainsyre i melken. Ettersom azelainsyre ikke konsentreres i melk og mindre enn 4 % av lokalt administrert azelainsyre absorberes systemisk, øker den endogene azelainsyreeksposeringen ikke utover fysiologiske nivåer. Forsiktighet bør imidlertid utvises ved bruk av Skinoren krem til kvinner som ammer.

Spedbarn må ikke komme i kontakt med behandlet hud/bryst.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effekt av Skinoren krem på fertilitet hos mennesker. Resultater fra dyrestudier viser ingen effekt på fertilitet hos hunn- og hannrotte (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Skinoren krem har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene som er hyppigst sett i kliniske studier og ved overvåking etter markedsføring inkluderer en brennende følelse på applikasjonsstedet, pruritus på applikasjonsstedet og erytem på applikasjonsstedet.

Frekvensen av bivirkningene som ble rapportert i kliniske studier og ved overvåking etter markedsføring, som er angitt i tabellen nedenfor, er definert i henhold til MedDRAs frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet				overfølsomhet for legemidlet (som kan oppstå med én eller flere av følgende reaksjoner: angioødem ¹ , kontakt-dermatitt ¹ , hevelse i øyet ¹ , hevelse i ansiktet ¹ , forverring av astma (se pkt. 4.4)
Hud- og underhuds-sykdommer			seboré, akne, avpigmentering av huden	urtikaria ¹ , keilitt, utslett ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet	brennende følelse på applikasjonsstedet, pruritus på applikasjonsstedet, erytem på	smerte på applikasjonsstedet, hudavskalling på applikasjonsstedet, tørr hud på applikasjons-	parestesi på applikasjonsstedet, dermatitt på applikasjonsstedet, ubehag på applikasjons-	varmefølelse på applikasjonsstedet, vesikler på applikasjonsstedet, eksem på applikasjonsstedet, sår på applikasjons-

	applikasjons- stedet	stedet, misfarging på applikasjons- stedet, irritasjon på applikasjons- stedet	stedet, ødem på applikasjons- stedet	stedet
--	-------------------------	---	---	--------

¹ Disse bivirkningene er rapportert ved bruk av Skinoren krem etter markedsføring

Normalt går den lokale hudirritasjonen tilbake i løpet av behandlingen.

Pediatrisk populasjon

I kliniske studier med ungdom fra 12 til 18 år (454/1336; 34 %) var den lokale toleransen for Skinoren krem tilsvarende hos pediatriske og voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

På grunn av den svært lave lokale og systemiske toksisiteten til azelainsyre er forgiftning usannsynlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot akne til lokal bruk.

ATC-kode: D10A X03

Virkningsmekanisme

Antibakteriell gjennom veksthemming av propionibakterier, hemming av fettsyredannelse.

Komedolytisk gjennom påvirkning av forhorningsprosessen i overhudcellene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Azelainsyre trenger gjennom alle lagene i huden etter dermal applisering. Penetreringen skjer raskere i skadet hud. Lav absorpsjon. Etter en engangs topisk påføring av 1 g azelainsyre (tilsvarer 5 g krem) ble totalt 3,6 % av den påførte dosen absorbert.

Azelainsyre som er en endogen substans, utskilles i urin, ca. 25 mg/døgn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemiske toleranstudier etter gjentatt oral og dermal administrering av azelainsyre og legemiddelformen krem viser at bivirkninger ikke er forventet, selv under ekstreme forhold slik som påføring på store områder og/eller under okklusjon.

Studier av embryoføtal utvikling med peroral administrering av azelainsyre hos rotte, kanin og cynomolgusape i perioden med organogenese viste embryotoksisitet ved doser hvor noe maternal toksisitet ble observert. Ingen teratogene effekter ble observert. Høyeste dosenivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) hos embryo/foster var 32 ganger maksimal anbefalt dose hos mennesker basert på kroppsoverflaten hos rotte, 6,5 ganger maksimal anbefalt dose hos mennesker basert på

kroppsoverflaten hos kanin og 19 ganger maksimal anbefalt dose hos mennesker basert på kroppsoverflaten hos ape (se pkt. 4.6).

I en peri- og postnatal utviklingsstudie hos rotte ble azelainsyre gitt oralt fra dag 15 i drektigheten til og med dag 21 postpartum. Det ble sett lette forstyrrelser i postnatal utvikling hos fostrene ved perorale doser som ga noe maternal toksisitet. NOAEL var 3 ganger maksimal anbefalt dose hos mennesker basert på kroppsoverflate. I denne studien ble det ikke sett effekter på kjønnsmodning hos fostrene.

Studier av nedsatt fertilitet hos dyr viste ingen slik risiko ved terapeutisk bruk av Skinoren.

In vitro- og *in vivo*-studier med azelainsyre påviste ikke mutagen effekt på kjønnsceller eller somatiske celler.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med azelainsyrekrem. Slike forsøk anses ikke som nødvendige da azelainsyre forekommer i den normale metabolismen hos pattedyr og risiko for karsinogent potensiale ikke kan forventes ut fra forbindelsens kjemiske egenskaper eller fra tilgjengelige prekliniske data, som indikerer mangel på toksiske effekter på målorganer, manglende proliferative effekter og mangel på gentoksisitet/mutagenitet.

Dyrestudier på lokal toleranse av Skinoren på huden hos kanin viste lette reaksjoner på intoleranse.

Kontakt med øynene skal unngås, da toleransestudier på kanin og ape har vist moderat til alvorlig irritasjon ved administrasjon i øynene.

Skinoren krem viste ingen komedondannende effekter på kaninører.

Dosemaksimeringstest med virkestoffet hos marsvin viste ingen tegn til sensibiliserende egenskaper.

Azelainsyre administrert én gang intravenøst hadde ingen effekter på nervesystemet (Irwin test), kardiovaskulær funksjon, intermediær metabolisme, glatt muskulatur eller lever- og nyrefunksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Benzosyre (E 210)
Cetearyloktanoat + isopropylmyristat (PCL Liquid®)
Glyserol 85 %
Glyserolmonostearat 40-55
Cetostearylalkohol
Propylenglykol
Renset vann
Stearoylmakrogolglyserider

6.2 Uforlikeligheter

Ingen kjente.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Holdbarhet etter anbrudd: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tube à 30 g og 50 g.

Aluminiumstube med innvendig epoksybelegg og skrukork av polyetylen.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

7962

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.02.1994

Dato for siste fornyelse: 03.07.2008

10. OPPDATERINGSDATO

19.05.2023