

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Skinoren® 150 mg/g geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g Skinoren-geeliä sisältää 150 mg (15 %) atselaiinihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 mg bentsoehappoa / g geeliä

0,12 g propyleeniglykolia / g geeliä

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Valkoinen tai kellanvalkoinen, läpikuultamaton geeli

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Kasvojen alueella esiintyvän lievän tai keskivaikean papulopustulaarisen aknen oireiden lievitys.
- Papulopustulaarisen ruusufinnin paikallishoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Skinoren-geeli on tarkoitettu vain ihon paikallishoitoon.

Annostus

Skinoren-geeliä levitetään varovasti hieroen hoidettavalle ihoalueelle kaksi kertaa päivässä (aamulla ja illalla). Noin 0,5 g = 2,5 cm geeliä riittää koko kasvojen alueen iholle.

Pediatriset potilaat

Käytetään 12–18-vuotiaille nuorille finnitauhin (acne vulgaris) hoitoon. Annosta ei tarvitse sovittaa käytettäessä Skinoren-geeliä 12–18-vuotiaille nuorille.

Skinoren-geelin turvallisuutta ja tehoa finnitauhin hoitoon alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole varmistettu. Skinoren-geelin turvallisuutta ja tehoa papulopustulaarisen ruusufinnin hoidossa alle 18-vuotiailla ei ole varmistettu

Ikäkkäät potilaat

Erityisiä tutkimuksia ≥ 65 -vuotiailla potilailla ei ole tehty.

Maksan vajaatoiminta

Erityisiä tutkimuksia maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole tehty.

Munuaisten vajaatoiminta

Erityisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ei ole tehty.

Antotapa

Ennen Skinoren-geelin käyttöä iho tulee pestä huolellisesti vedellä ja kuivata. Tarvittaessa pesuun voidaan käyttää mietoa puhdistusainetta.

Hoidettavaa ihoaluetta ei saa peittää okklusio- tai muulla sidoksella. Kädet tulee pestä geelin levityksen jälkeen.

Jos iho ärtyy geelinlevityksen jälkeen (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), tulee kerralla käytettävää annosta vähentää tai siirtyä käyttämään valmistetta vain kerran päivässä niin kauan kunnes ihoärsytys loppuu. Tarvittaessa hoito voidaan väliaikaisesti keskeyttää muutaman päivän ajaksi.

Skinoren-geeliä tulee käyttää säännöllisesti koko hoitajakson ajan. Skinoren-hoidon kesto on yksilöllinen ja riippuu iho-oireiden vaikeusasteesta.

Akne: Selvää paranemista havaitaan yleensä neljän viikon jälkeen. Optimaalisen hoitotuloksen aikaansaamiseksi Skinoren-geeliä voidaan käyttää useiden kuukausien ajan kliinisen vasteen mukaisesti. Jos aknessa ei havaita paranemisen merkkejä kuukauden hoidon jälkeen tai jos potilaan akne pahenee, tulee Skinoren-geelin käyttö lopettaa ja harkita muita hoitovaihtoehtoja.

Ruusufinni: Yleensä selkeää paranemista havaitaan neljän viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Optimaalisen hoitotuloksen aikaansaamiseksi Skinoren-geeliä voidaan käyttää useiden kuukausien ajan kliinisen vasteen mukaisesti. Jos ruusufinnin hoidossa ei havaita paranemisen merkkejä tai jos oireet pahenevat kahden kuukauden hoidon jälkeen, tulee Skinoren-geelin käyttö lopettaa ja harkita muita hoitovaihtoehtoja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vain ulkoiseen käyttöön.

Käytettäessä Skinoren-geeliä tulee varoa valmisteen joutumista silmiin, suuhun tai muille limakalvoille, ja tästä tulisi kertoa potilaille (ks. kohta 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Jos geeliä joutuu silmiin, suuhun ja/tai muille limakalvoille, tulee alue huuhdella runsaalla vesimäärällä. Jos silmä-ärsytys jatkuu huuhtelusta huolimatta, potilaan tulee hakeutua lääkäriin. Kädet tulee pestä huolellisesti jokaisen käyttökerran jälkeen.

Skinoren-geeli sisältää 1 mg bentsoehappoa per gramma. Bentsoehappo saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä.

Skinoren-geeli sisältää 120 mg propyleeniglykolia per gramma.

Potilaiden, jotka käyttävät Skinoren-geeliä ruusufinnin hoitoon, tulisi välttää alkoholia sisältävien puhdistusaineiden ja kasvovesien, alkoholiuutteiden, hankausaineiden ja kuorinta-aineiden samanaikaista käyttöä.

Potilailla, joita hoidetaan atselaiinihapolla, on markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa harvoin raportoitu astman pahenemista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Skinoren-geelillä ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Skinoren-geelin koostumus ei anna viitteitä siihen, että jollakin sen yksittäisellä aineella olisi ei-toivottuja yhteisvaikutuksia, jotka voisivat vaikuttaa haitallisesti valmisteen turvallisuusprofiiliin. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu valmistespesifisiä interaktioita.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kattavia ja kontrolloituja tutkimuksia iholle levitettävästä atselaiinihappovalmisteesta ei ole tehty raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen ja syntymänjälkeiseen kehitykseen. Haitallisia vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu eläinkokeissa, kun annos oli 3–32-kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna ihon pinta-alan perusteella laskettuna (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä atselaiinihappovalmistetta raskaana olevalle naiselle.

Imetys

Ei tiedetä, kulkeutuuko atselaiinihappo äidinmaitoon. *In vitro* -tasapainodialyysikoe osoitti kuitenkin, että lääkettä saattaa kulkeutua äidinmaitoon. Atselaiinihapon kulkeutumisen äidinmaitoon ei kuitenkaan odoteta muuttavan merkitsevästi äidinmaidon atselaiinihappopitoisuutta.

Atselaiinihappo ei kerääntä äidinmaitoon ja alle 4 % iholle levitetystä atselaiinihaposta imeytyy systeemisesti, jolloin endogeeninen atselaiinihappoaltistuminen ei kasva fysiologista tasoa suuremmaksi. Skinoren-geelin annosteluun imettäville äideille tulee kuitenkin suhtautua varoen.

Pikkulapset eivät saa joutua kosketuksiin hoidetun ihoalueen kanssa (esim. imetyksen yhteydessä).

Hedelmällisyys

Skinoren-geelin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa valmisteella ei havaittu olevan vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Skinoren-geelillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa useimmiten havaittuihin haittavaikutuksiin kuuluivat hoidettavan ihoalueen kutina, polttelu ja kipu.

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaittujen haittavaikutusten yleisyydet on esitetty alla olevassa taulukossa ja ne on määritelty MedDRA:n yleisyysluokituksen ja elinjärjestelmien mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen¹
Immuuni-järjestelmä				yliherkkyys (voi ilmentyä yhtenä tai useampana seuraavista haittavaikutuksista: angioedeema, turvotus silmässä, turvotus kasvojen iholla, hengenahdistus), astman paheneminen (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudos			Kosketusihottuma, akne*	ihoärsytys, nokkosihottuma
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	hoidettavan ihoalueen polttelu, hoidettavan ihoalueen kipu, hoidettavan ihoalueen kutina	hoidettavan ihoalueen ihottuma, hoidettavan ihoalueen tuntoharhat (parestesia), hoidettavan ihoalueen kuivuminen, hoidettavan ihoalueen turvotus*	hoidettavan ihoalueen punoitus, hoidettavan ihoalueen kesiminen**, lämmöntunne hoidettavalla ihoalueella**, hoidettavan ihoalueen värimuutokset**, epä mukava tunne hoidettavalla ihoalueella*, hoidettavan ihoalueen nokkosihottuma*	

* käyttöaiheessa ruusufinni

** käyttöaiheessa akne

¹ Näitä haittavaikutuksia on raportoitu Skinoren geelin myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Tavallisesti paikallinen ihoärsytys häviää hoidon kuluessa.

Pediatriset potilaat

12–18-vuotiaiden nuorten finnitauhin hoito:

Neljässä kliinisen vaiheen II ja II/III tutkimuksessa 12–17-vuotiailla nuorilla (120/383; 31 %)

Skinoren-geelin käyttöön liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys oli samanlaista 12–17-vuotiaiden

ryhmässä (40 %), ≥ 18 -vuotiailla (37 %) ja koko potilasjoukolla (38 %). Tämä samankaltaisuus koski myös 12-20-vuotiaiden ryhmää (40 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Atselaiinihapon erittäin alhaisesta, paikallisesta ja systeemisestä toksisuudesta johtuen, intoksikaation vaara valmistetta käytettäessä on epätodennäköinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ulkoisesti käytettävät aknelääkkeet. ATC-koodi: D10A X03

Akne:

Atselaiinihapon terapeuttisen tehon aknessa katsotaan perustuvan sen antimikrobiseen vaikutukseen sekä siihen, että se vaikuttaa suoraan follikulaariseen liikasarveistumiseen.

Atselaiinihappo estää sarveissolujen proliferaatiota sekä *in vitro* että *in vivo* ja normalisoi aknessa häiriintynyttä epidermissolujen erilaistumisprosessien loppuvaihetta.

Kliinisesti on havaittu, että sekä *Propionibacterium acnes* -bakteerien määrä iholla että vapaiden rasvahappojen osuus ihon pinnan lipideistä vähenee merkitsevästi.

Kahdessa satunnaistetussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin, että Skinoren-geeli vähensi papuloiden ja pustuloiden yhteenlaskettua määrää (mediaani) merkittävästi geelipohjaansa paremmin. Skinoren-geelin teho oli 6 % pienempi ($p=0,056$) kuin 5 % bentsooyliperoksidin.

Näissä tutkimuksissa Skinoren-geelin komedoihin kohdistuva vaikutus arvioitiin toissijaisena parametrinä. Geelipohjaansa verrattuna Skinoren-geeli pienensi tehokkaammin komedojen suhteellista määrää (mediaani), mutta ei ollut niin tehokas kuin 5 % bentsooyliperoksidi.

Ruusufinni:

Vaikka ruusufinnin patofysiologiaa ei täysin tunneta, on saavutettu yhä suurempi yksimielisyys siitä, että ruusufinnissä keskeinen prosessi on tulehdus, johon liittyy useiden proinflammatoristen molekyylien, kuten kallikreiini-5:n ja katelisiidiinin sekä reaktiivisten happiradikaalien muodostuksen lisääntyminen.

Atselaiinihapon on osoitettu muuttavan tulehdusreaktiota ihmisen normaaleissa keratinosyyteissä seuraavilla tavoilla: a) aktivoimalla PPAR γ -tumareseptoria (peroxisome proliferator-activated receptor γ), b) estämällä tumatekijä NF-kB:n transaktivaatiota, c) estämällä proinflammatoristen sytokiinien muodostusta ja d) estämällä reaktiivisten happiradikaalien vapautumista neutrofiileistä sekä jo syntyneisiin reaktiivisiin happiradikaaleihin kohdistuvalla suoralla sieppausvaikutuksella. Lisäksi atselaiinihapon on osoitettu estävän suoraan kallikreiini-5:n ja katelisiidiinin ilmentymistä kolmessa mallissa: *in vitro* (ihmisen keratinosyyteissä), hiiren iholla ja ruusufinnipotilaiden kasvojen iholla.

Atselaiinihapon anti-inflammatorisilla ominaisuuksilla saattaa olla merkitystä ruusufinnin hoidossa.

Kallikreini-5:ttä ja katelisiidiinia sekä niiden ruusufinnin patofysiologiaan kohdistuvaa vaikutusta koskevien löydösten kliinistä merkitystä ei ole vielä täysin osoitettu laajassa kliinisessä tutkimuksessa, mutta ihmisen kasvojen iholla tehdyt alustavat tutkimukset näyttäisivät vahvistavan *in vitro* -tutkimuksissa ja hiirikokeissa havaitut löydökset.

Kahdessa 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joissa tutkittiin vaikutusta papulopustulaarisessa ruusufinnissä, Skinoren-geelin havaittiin vähentävän merkittävästi enemmän tulehduksellisten leesiodien määrää ja olevan tutkimusta tehneen klinikon yleisarvion, taudin yleisen paranemisasteen sekä eryteeman paranemisen suhteen merkittävästi parempi kuin vertailuvalmisteena käytetty geelipohja.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena käytettiin 0,75 % metronidatsoligeeliä, ja jossa tutkittiin vaikutusta papulopustulaarisessa ruusufinnissä, Skinoren-geelin havaittiin vähentävän merkittävästi enemmän leesiodien määrää (72,7 % vs 55,8 %) ja olevan tutkimusta tehneen klinikon yleisarvion, taudin yleisen paranemisasteen ja eryteeman paranemisen suhteen (56 % vs 42 %) merkittävästi parempi kuin metronidatsoligeeli. Ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka useimmiten olivat lieviä tai kohtalaisia, esiintyi 25,8 %:lla Skinoren 150 mg/g geeliä ja 7,1 %:lla 0,75 %:sta metronidatsoligeeliä käyttäneistä potilaista.

Valmisteella ei näissä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa havaittu olevan merkittävää vaikutusta telangiektasioihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Paikallisen annostelun jälkeen atselaiinihappo penetroituu geelistä ihon kaikkiin kerroksiin. Vahingoittuneeseen ihoon se imeytyy nopeammin kuin terveeseen ihoon. Kun iholle levitettiin kerta-annoksena 1 g atselaiinihappoa (= 5 g Skinoren 200 mg/g emulsiovoidetta), annoksesta 3,6 % imeytyi ihon läpi. Aknepotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että atselaiinihapon imeytyminen Skinoren 150 mg/g geelistä ja Skinoren 200 mg/g emulsiovoiteesta on yhtä suurta.

Osa ihon läpi imeytyneestä atselaiinihaposta erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuosa hajoaa beetaoksidaation kautta lyhyempiketjuisiksi dikarboksyylihapoiksi (C₇-, C₅-karboksyylihapoiksi), joita on myös löydetty virtsasta.

Vakaan tilan atselaiinihapon pitoisuus plasmassa 8 viikon hoidon jälkeen oli ruusufinnipotilailla sama kuin hoitoa käyttämättömällä vapaaehtoisilla ja aknepotilailla, jotka noudattivat normaalia ruokavaliota. Tämä viittaa siihen, että kahdesti päivässä annosteltavasta Skinoren-geelistä perkutaanisesti imeytyvän atselaiinihapon määrä ei muuta kliinisesti merkittävällä tavalla ruokavaliosta tai endogeenisistä syistä johtuvaa atselaiinihapon systeemistä kuormitusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten perustutkimusten (toksisuus toistuvan annon jälkeen, lisääntymistoksisuustutkimukset) perusteella valmisteiden käyttö ei aiheuta erityisiä riskejä ihmiselle.

Kun atselaiinihappoa annettiin suun kautta rotille, kaneille ja jaavanmakakeille organogeneesin aikana sikiön kehitystä tarkastelleissa tutkimuksissa, sikiötoksisuutta todettiin annoksilla, joiden käytön yhteydessä ilmeni lievää toksisuutta emoilla. Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu. Suurin annos, jolla ei ollut sikiötoksisia haittavaikutuksia, oli rotilla 32-kertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna, kaneilla 6,5-kertainen ja apinoilla 19-kertainen ihon pinta-alan perusteella laskettuna (ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys).

Peri- ja postnataalista kehitystä rotilla tarkastelleissa tutkimuksissa atselaiinihappoa annettiin suun kautta tiineyden 15. päivästä synnytyksen jälkeiseen 21. päivään saakka, ja tutkimuksessa todettiin vähäisiä häiriöitä postnataalisessa kehittämisessä, kun suun kautta annokset aiheuttivat lievää toksisuutta emoille. Suurin annos, jolla ei ollut sikiötoksisia vaikutuksia, oli kolminkertainen ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna ihon pinta-alan perusteella laskettuna. Tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia sikiöiden sukupuoliseen kypsymiseen.

Atselaiinihapon käyttöä tarkastelleissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei todettu merkkejä itu- tai somaattisiin soluihin kohdistuvista mutageenisistä vaikutuksista. Systemaattisia, pitkäkestoisia karsinogeenisyystutkimuksia ei ole tehty atselaiinihapolla suun kautta annosteltuna. Uros- ja naaraspuolisilla transgeenisillä (Tg.AC) hiirillä tehdyssä 26 viikon ihon karsinogeenisyystutkimuksessa Skinoren-geeli ja geelivehikkeli lisäsivät papilloomien määrää uroshiirillä, kun niiden iholle levitettiin valmistetta kahdesti päivässä. Tätä vaikutusta ei havaittu kerta-annoksen jälkeen uros- eikä naarashiirillä. Vaikutus saattaa liittyä vehikkelin käyttöön. Eläinkokeissa tehtyjen löydösten kliinisestä merkityksestä ihmisille ei ole selvyyttä; erityisesti ottaen huomioon transgeenisyystestisysteemin epävarman luotettavuuden.

Jos atselaiinihappoa joutui eläinkokeissa apinoiden ja kaniin silmiin, havaittiin merkkejä kohtalaisesta tai vaikeasta ärsytyksestä. Tämän vuoksi valmisteen joutumista silmiin on varottava.

Laskimoon annetulla atselaiinihapon kerta-annoksella ei ollut vaikutuksia hermostoon (Irwinin koe), kardiovaskulaariseen toimintaan, intermediaariseen aineenvaihduntaan, sileisiin lihaksiin eikä maksan tai munuaisten toimintaan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsoehappo (E210)
Karbomeerit
Dinatriumedetaatti
Lesitiini
Polysorbaatti 80
Propyleeniglykoli
Puhdistettu vesi
Natriumhydroksidi
Keskipitkäketjuiset triglyseridit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Alumiiniputkilo, jonka sisäpuoli on laminoitu epoksidilla ja jossa on polyetyleenikierrekorkki.

5, 30 ja 50 g:n putkilo sekä 2 x 50 g pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17598

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.5.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.9.2020