ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СКІНОРЕН®

(SKINOREN®)

Склад:

діюча речовина: азелаїнова кислота;

1 г гелю містить 0,15 г азелаїнової кислоти;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, полісорбат 80, лецитин, карбомер 980, тригліцериди середнього ланцюга, натрію гідроксид, динатрію едетат, кислота бензойна, вода очищена.

Лікарська форма. Гель.

Основні фізико-хімічні властивості: від білого до жовтувато-білого кольору непрозорий гель.

Фармакотерапевтична група.

Місцеві засоби для лікування акне. Азелаїнова кислота. Код АТХ D10A X03.

–

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Акне

Вважається, що терапевтичну ефективність гелю Скінорен® при лікуванні акне зумовлюють його протимікробна дія і прямий вплив на фолікулярний гіперкератоз.

In vitro та *in vivo* азелаїнова кислота пригнічує проліферацію кератиноцитів та нормалізує порушені при акне термінальні процеси диференціації епідермісу.

Клінічно спостерігаються значне зниження щільності колоній *Propionibacterium acnes* і значне зниження частки вільних жирних кислот у ліпідах на поверхні шкіри.

Під час двох подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень гель Скінорен® виявився значно ефективнішим за плацебо при оцінці медіани зменшення загального обсягу папул та пустул та на 6 % менш ефективним порівняно з бензоїлпероксидом 5 % (p=0,056).

Під час вказаних досліджень ефективність гелю Скінорен® для лікування комедонів оцінювали як вторинний параметр. Гель Скінорен® був ефективнішим за плацебо при оцінці медіани зменшення комедонів та менш ефективним порівняно з бензоїлпероксидом 5 %.

Розацеа

Хоча патофізіологія розацеа ще не повністю відома, спеціалісти сходяться на думці, що запалення включає збільшення кількості різних ефекторних молекул (таких як калікреїн-5 та кателіцидин), а також реактивних форм кисню (ROS), які беруть участь у прозапальних реакціях, що є центральним процесом при цьому захворюванні.

Виявилося, що азелаїнова кислота модулює запальну відповідь у нормальних кератиноцитах людини шляхом: активації γ-рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом (PPARγ); інгібування трансактивації ядерного фактора kB (NF-kB); інгібування вироблення прозапальних цитокінів та інгібування вивільнення реактивних форм кисню (ROS) нейтрофілами, а також ефекту поглинання існуючих ROS.

Крім того, спостерігалося, що азелаїнова кислота безпосередньо інгібує експресію калікреїну-5 та кателіцидину на трьох моделях: *in vitro* (кератиноцити людини), на шкірі мишей та на шкірі обличчя у пацієнтів із розацеа.

Ці протизапальні властивості азелаїнової кислоти можуть мати значення при лікуванні розацеа.

Тоді як клінічна значущість цих доказів щодо калікреїну-5 та кателіцидину, а також їх впливу на патофізіологію розацеа досі не повністю продемонстрована в межах одного широкого клінічного дослідження, очікується, що початкові дослідження на шкірі обличчя людини підтвердять результати, отримані *in vitro* та на мишах.

Під час двох плацебо-контрольованих клінічних досліджень папулопустулярної форми розацеа, що тривали 12 тижнів, гель Скінорен® продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо щодо зменшення запальних процесів за загальною оцінкою дослідника та комплексною оцінкою зменшення інтенсивності еритеми.

Під час клінічного дослідження папулопустулярної форми розацеа порівняно з діючою речовиною гелю метронідазолу 0,75 % гель Скінорен® показав статистично значущу перевагу щодо зменшення кількості уражень (72,7 % порівняно з 55,8 %) під час комплексної оцінки зменшення інтенсивності еритеми (56 % порівняно з 42 %). Частота виникнення небажаних шкірних реакцій, які у більшості випадків були легкого або помірного ступеня тяжкості, становила 25,8 % при застосуванні гелю Скінорен® та 7,1 % у разі застосування гелю метронідазолу 0,75 %.

Протягом вказаних трьох клінічних досліджень не було виявлено впливу на телеангіектазії.

Фармакокінетика.

Після місцевого нанесення гелю азелаїнова кислота проникає в усі шари шкіри людини. Проникнення відбувається швидше у пошкоджену шкіру, аніж в інтактну шкіру. Загалом після одноразового місцевого застосування 1 г азелаїнової кислоти (5 г крему 20 %) 3,6 % дози всмоктується через шкіру. Клінічні дослідження у пацієнтів з

акне показали однакову швидкість абсорбції азелаїнової кислоти для гелю та крему Скінорен®.

Частина азелаїнової кислоти, поглинута шкірою, виводиться із сечею у незміненій формі. Залишок шляхом ß-окиснення розпадається на дикарбонові кислоти з коротшою довжиною ланцюга (С7, С5), які також проявляються у сечі.

Рівень стабільної концентрації азелаїнової кислоти у плазмі крові у пацієнтів із розацеа після 8 тижнів лікування із застосуванням гелю Скінорен® 2 рази на добу перебував у діапазоні, що спостерігався також у здорових добровольців та у пацієнтів з акне, які дотримувалися нормальної дієти. Це означає, що ступінь черезшкірної абсорбції азелаїнової кислоти після застосування гелю Скінорен® 2 рази на добу не змінює системне навантаження азелаїнової кислоти, яка надходить з їжі та ендогенних джерел.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування папулопустулярних форм акне на обличчі слабкого або/та помірного ступеня тяжкості, папулопустулярної форми розацеа.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин гелю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії не проводилися. Склад гелю Скінорен® не передбачає будь-якої небажаної взаємодії для окремих компонентів, яка могла б мати негативний вплив на безпеку застосування препарату. Під час контрольованих клінічних досліджень не спостерігалося фармакоспецифічної взаємодії.

Особливості застосування.

Винятково для зовнішнього застосування.

Гель Скінорен® містить бензойну кислоту, що спричиняє легке подразнення шкіри, очей та слизової оболонки, та пропіленгліколь, який може викликати подразнення шкіри. Не слід допускати потрапляння гелю Скінорен® в очі, ротову порожнину або на слизові оболонки. Якщо гель випадково потрапив в очі, ротову порожнину або на слизові оболонки, негайно слід промити їх великою кількістю води. Якщо подразнення очей триває, рекомендується звернутися до лікаря. Після кожного нанесення препарату Скінорен® слід вимити руки.

Під час лікування папулопустулярної форми розацеа гелем Скінорен® бажано не застосовувати миючі засоби з вмістом спирту, спиртових розчинів, барвників та в’яжучих засобів, абразивних

засобів або злущувальних засобів (для пілінгу).

У рідкісних випадках під час постреєстраційного нагляду повідомлялося про загострення бронхіальної астми у пацієнтів, які отримували азелаїнову кислоту.

Цілеспрямовані дослідження за участю пацієнтів із захворюваннями печінки та нирок, а також пацієнтів віком від 65 років не проводилися.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Не проводилося належних і добре контрольованих досліджень препаратів азелаїнової кислоти для зовнішнього застосування з участю вагітних жінок.

Дослідження на тваринах вказують на можливий вплив на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Однак під час досліджень на тваринах застосування доз, які в 3–32 рази перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, розраховану відповідно до площі поверхні тіла, жодних небажаних ефектів не спостерігалося. Вагітним жінкам слід з обережністю застосовувати гель Скінорен®.

Годування груддю

Новонароджені не повинні контактувати зі шкірою/молочною залозою, на яку наносили гель Скінорен®.

Невідомо, чи екскретується азелаїнова кислота у грудне молоко *in vivo*. Однак експеримент *in vitro*, проведений за допомогою техніки рівноважного діалізу, продемонстрував, що можливе потрапляння діючої речовини у грудне молоко. Розподіл азелаїнової кислоти не передбачає значних змін рівня азелаїнової кислоти у грудному молоці, оскільки азелаїнова кислота не концентрується у грудному молоці та менше ніж 4 % топічно нанесеної азелаїнової кислоти всмоктується системно (не збільшуючи при цьому ендогенну експозицію вказаної речовини вище фізіологічного рівня).

Однак жінкам, які годують груддю, слід з обережністю застосовувати гель Скінорен®.

Фертильність

Наявних даних щодо впливу гелю Скінорен® на фертильність людини немає. Результати, отримані під час досліджень на тваринах, не виявили впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Гель Скінорен® не чинить жодного впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Гель Скінорен® призначений тільки для нанесення на шкіру.

Препарат наносити 2 рази на добу (вранці та ввечері) на уражені ділянки шкіри і злегка втирати. Кількість препарату, достатня для всієї зони обличчя, становить смужку довжиною приблизно 2,5 см, що відповідає 0,5 г гелю. Перед застосуванням гелю Скінорен® шкіру слід ретельно промити водою або м'яким косметичним очищувальним засобом. Потім шкіру повністю висушити і наносити на неї гель.

Необхідно уникати використання одягу та оклюзійних пов'язок у місці нанесення препарату, слід також ретельно мити руки після нанесення гелю.

У разі виникнення подразнення шкіри слід зменшити кількість гелю для кожного нанесення або скоротити частоту застосування гелю Скінорен® до 1 разу на добу до зникнення симптомів подразнення. У разі необхідності слід припинити лікування на кілька днів.

Дуже важливо безперервно застосовувати гель Скінорен® протягом усього періоду лікування.

Тривалість лікування може бути індивідуальною у кожного пацієнта та залежить, крім іншого, від ступеня тяжкості шкірної патології.

Акне

Відчутне покращання спостерігається зазвичай приблизно через 4 тижні. Проте для досягнення оптимального результату рекомендується регулярно застосовувати гель Скінорен® протягом кількох місяців залежно від клінічного результату. У разі відсутності покращення через 1 місяць або у разі загострення акне слід припинити застосування гелю Скінорен® та призначити альтернативні методи лікування.

Розацеа

Відчутне покращання спостерігається зазвичай приблизно через 4 тижні. Проте для досягнення оптимального результату рекомендується регулярно застосовувати гель Скінорен® протягом кількох місяців залежно від клінічного результату. У разі відсутності покращення через 2 місяці або у разі загострення розацеа слід припинити застосування гелю Скінорен® та призначити альтернативні методи лікування.

Діти.

Застосування для лікування акне у дітей віком 12–18 років не потребує корекції дози.

Безпека та ефективність застосування гелю Скінорен® для лікування акне у дітей віком до 12 років не встановлені.

Безпека та ефективність застосування гелю Скінорен® для лікування папулопустулярної форми розацеа у дітей (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування.

У зв’язку з низькою токсичністю азелаїнової кислоти на місцевому та системному рівнях виникнення інтоксикації є малоймовірним.

Побічні реакції.

Під час клінічних досліджень повідомлялося тільки про місцеві побічні ефекти, пов’язані з лікуванням. У більшості випадків симптоми були легкими або помірно вираженими; частота симптомів подразнення поступово зменшувалася з продовженням терапії.

У клінічних дослідженнях побічні ефекти, що відзначалися найчастіше, включали свербіж, печіння та біль у ділянці нанесення.

Частота побічних реакцій, що спостерігалися під час клінічних досліджень і наведені у таблиці, визначається згідно з MedDRA: дуже часті (³1/10); часті (від ³1/100 до <1/10); нечасті (від ³1/1000 до <1/100), поодинокі (≥1/10 000, <1/1000).

Акне

Органи та системи	**Дуже часті**	**Часті**	**Нечасті**	**Поодинокі**
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини			Контактний дерматит	Подразнення шкіри, кропив’янка
Загальні розлади та реакції у місці застосування	Печіння, біль та свербіж у ділянці нанесення	Висипання, парестезії, сухість у ділянці нанесення	Еритема, лущення, відчуття тепла та зміни кольору шкіри у ділянці нанесення	

Розацеа

Органи та системи	**Дуже часті**	**Часті**	**Нечасті**	**Поодинокі**
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини			Акне, контактний дерматит	Подразнення шкіри
Загальні розлади та реакції у місці застосування	Печіння, біль та свербіж у ділянці нанесення	Парестезії, сухість, висипання та набряк у ділянці нанесення	Еритема, кропив’янка, дискомфорт у ділянці нанесення	

Під час постмаркетингових досліджень рідко повідомлялося про *порушення з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, що можуть проявлятися у вигляді однієї чи кількох із таких небажаних реакцій, як: ангіоневротичний набряк, набряк очей, набряк обличчя, задишка, загострення симптомів бронхіальної астми у пацієнтів, які застосовували азелаїнову кислоту.

Також спостерігались такі побічні реакції, як себорея, хейліт, депігментація шкіри, подразнення у ділянці застосування, екзема у місці застосування, виразка у місці застосування.

Застосування дітям

Лікування акне у дітей віком від 12–18 років.

У 4-х клінічних дослідженнях фази II і II/III з участю дітей віком від 12 до 17 років (120 із 383; 31 %) загальна частота побічних ефектів при застосуванні гелю Скінорен® була подібною до такої у групах віком 12–17 років (40 %), віком від 18 років (37 %) та до всієї популяції пацієнтів (38 %). Ця подібність також стосувалася групи віком 12–20 років (40 %).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 г або 30 г гелю у тубі; по 1 тубі у картонній пачці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

ЛЕО Фарма Мануфактурінг Італі СРЛ

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа Е. Шерінг, 21, 20054 Сеграте (МІ), Італія.