

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skinoren γέλη 15%

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g γέλης Skinoren περιέχει 150 mg (15%) αζελαϊκού οξέος.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

1 mg βενζοϊκό οξύ/g γέλης

0,12 g Προπυλενογλυκόλη/g γέλης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γέλη

Λευκή έως υποκίτρινη αδιαφανής γέλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Για την ανακούφιση από την ήπια έως μέτριας βαρύτητας βλατιδοφλυκταινώδη ακμή της περιοχής του προσώπου.
- Για την τοπική θεραπεία της βλατιδοφλυκταινώδους ροδόχρου ακμής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η γέλη Skinoren 15% ενδείκνυται μόνο για δερματική χρήση.

Δοσολογία

Η γέλη Skinoren πρέπει να εφαρμόζεται στις προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος δύο φορές την ημέρα (το πρωί και το βράδυ) και να εντρίβεται απαλά. Περίπου 0,5 g = 2,5 cm γέλης είναι επαρκής ποσότητα για όλη την περιοχή του προσώπου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Χρήση σε εφήβους (ηλικίας 12-18 ετών) για τη θεραπεία της κοινής ακμής. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η γέλη Skinoren χορηγείται σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γέλης Skinoren για τη θεραπεία της κοινής ακμής σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της γέλης Skinoren για τη θεραπεία της βλατιδοφλυκταινώδους ροδόχρου ακμής σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Γηριατρικοί ασθενείς

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί στοχευμένες μελέτες σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί στοχευμένες μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί στοχευμένες μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Πριν την εφαρμογή της γέλης Skinoren, το δέρμα πρέπει να καθαρίζεται επιμελώς με νερό και να στεγνώνεται. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ήπιο καθαριστικό δέρματος.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στεγανή επίδεση ή επικάλυψη με γάζα και τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά την εφαρμογή της γέλης.

Σε περίπτωση ερεθισμού του δέρματος (δείτε παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»), πρέπει να μειώνεται η ποσότητα της γέλης ανά εφαρμογή ή να μειώνεται η συχνότητα χρήσης της γέλης Skinoren σε μία φορά την ημέρα μέχρι να υποχωρήσει ο ερεθισμός. Αν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η θεραπεία για λίγες ημέρες.

Είναι σημαντικό να γίνεται χρήση της γέλης Skinoren χωρίς διακοπή σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η διάρκεια χρήσης της γέλης Skinoren ενδέχεται να ποικίλλει από άτομο σε άτομο και εξαρτάται επίσης από τη σοβαρότητα της δερματικής βλάβης.

Ακμή: Γενικά, μία σαφής βελτίωση γίνεται ορατή μετά από 4 εβδομάδες. Για την επίτευξη των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων, η γέλη Skinoren μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί αρκετούς μήνες, σύμφωνα με τη κλινική έκβαση. Εάν δεν παρουσιαστεί βελτίωση μετά από 1 μήνα ή εάν εμφανιστεί επιδείνωση της ακμής, η χρήση της γέλης Skinoren πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται υπόψη άλλες θεραπευτικές μέθοδοι.

Ροδόχρου ακμή: Γενικά, μια σαφής βελτίωση γίνεται εμφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Για την επίτευξη των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων, η γέλη Skinoren μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί αρκετούς μήνες, σύμφωνα με την κλινική έκβαση. Εάν δεν παρουσιαστεί βελτίωση μετά από 2 μήνες ή εάν εμφανιστεί επιδείνωση της ροδόχρου ακμής, η χρήση της γέλης Skinoren πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται υπόψη άλλες θεραπευτικές μέθοδοι.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναγράφονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Για εξωτερική χρήση μόνο.

Η γέλη Skinoren περιέχει βενζοϊκό οξύ το οποίο είναι ελαφρώς ερεθιστικό για το δέρμα, τα μάτια και τους βλεννογόνους, καθώς και προπυλενογλυκόλη η οποία μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό. Πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια, το στόμα και άλλους βλεννογόνους και πρέπει να δίνονται στους ασθενείς οι αντίστοιχες οδηγίες (δείτε παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Σε περίπτωση τυχαίας επαφής, τα μάτια, το στόμα και/ή οι προσβεβλημένοι βλεννογόνοι πρέπει να ξεπλένονται με άφθονη ποσότητα νερού. Εάν ο ερεθισμός των ματιών επιμένει, οι ασθενείς πρέπει να αναζητούν ιατρική συμβουλή. Τα χέρια πρέπει να πλένονται μετά από κάθε εφαρμογή της γέλης Skinoren.

Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν τη γέλη Skinoren για τη θεραπεία της ροδόχρου ακμής, συνιστάται να αποφεύγουν την ταυτόχρονη χρήση με καθαριστικά με αλκοόλη, βάμματα και στυπτικές ουσίες, και απολεπιστικούς παράγοντες.

Επιδείνωση του άσθματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αζελαϊκό οξύ έχει αναφερθεί σπανίως κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων για τη γέλη Skinoren. Η σύνθεση της γέλης Skinoren δε δίνει καμία ένδειξη για ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις των μεμονωμένων συστατικών, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς την ασφάλεια του προϊόντος. Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται ειδικά με αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε από τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες για το τοπικά χορηγούμενο αζελαϊκό οξύ σε γυναίκες εγκύους.

Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν δυνητικές επιδράσεις στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Εντούτοις, τα δοσολογικά επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στα ζώα κυμάνθηκαν κατά τις διάφορες μελέτες από 3-32 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, βάσει της επιφάνειας σώματος (δείτε παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται αζελαϊκό οξύ σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το αζελαϊκό οξύ εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα in vivo. Ωστόσο ένα in vitro πείραμα διαπίδωσης ισορροπίας έδειξε ότι μπορεί να προκύψει δίοδος του φαρμάκου στο μητρικό γάλα. Η κατανομή όμως του αζελαϊκού οξέος στο μητρικό γάλα δεν αναμένεται να προκαλεί σημαντική μεταβολή από τα βασικά επίπεδα του αζελαϊκού οξέος στο γάλα. Το αζελαϊκό οξύ δε συγκεντρώνεται στο γάλα και λιγότερο από το 4% του αζελαϊκού οξέος που εφαρμόζεται τοπικά απορροφάται συστηματικά χωρίς να αυξάνει την έκθεση στο ενδογενές αζελαϊκό οξύ πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα. Ωστόσο, η χορήγηση της γέλης Skinoren σε γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Τα βρέφη δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με το δέρμα / τους μαστούς που έχει εφαρμοστεί το αζελαϊκό οξύ.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση της γέλης Skinoren στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων (δείτε παράγραφο 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η γέλη Skinoren δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Από κλινικές μελέτες και παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν τον κνησμό στο σημείο εφαρμογής, τον καύσο στο σημείο εφαρμογής και το άλγος στο σημείο εφαρμογής.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και σε παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, και οι οποίες εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα, έχουν προσδιοριστεί σύμφωνα με την κατάταξη κατά συχνότητα MedDRA:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Όχι Συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$),

Όχι γνωστές (δε μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι Συχνές	Σπάνιες ¹
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				υπερευαισθησία στο φάρμακο (που μπορεί να εμφανιστεί με μια ή περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες: αγγειοίδημα, οίδημα οφθαλμού, οίδημα προσώπου, δύσπνοια), επιδείνωση του άσθματος (δείτε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			δερματίτιδα εξ' επαφής, ακμή*	ερεθισμός του δέρματος, κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	αίσθημα καύσου στο σημείο εφαρμογής, άλγος στο σημείο εφαρμογής, κνησμός στο σημείο εφαρμογής	εξάνθημα στο σημείο εφαρμογής, παραισθησία στο σημείο εφαρμογής, ξηρότητα στο σημείο εφαρμογής, οίδημα στο σημείο εφαρμογής*	ερύθημα στο σημείο εφαρμογής, αποβολίδα στο σημείο εφαρμογής**, αίσθημα θερμότητας στο σημείο εφαρμογής**, αποχρωματισμός στο σημείο εφαρμογής**, δυσφορία στο σημείο εφαρμογής*, κνίδωση στο σημείο εφαρμογής*	

* για την ένδειξη της ροδόχρου ακμής

** για την ένδειξη της ακμής

¹Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση της γέλης Skinoren μετά την κυκλοφορία της.

Γενικώς, ο τοπικός ερεθισμός του δέρματος υποχωρεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Θεραπεία της ακμής σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών:

Σε 4 κλινικές μελέτες φάσης II και II/III που συμπεριλάμβαναν εφήβους ηλικίας 12-17 ετών (120/383: 31%), η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη γέλη Skinoren ήταν παρόμοια για τις ομάδες ηλικίας 12- 17 ετών (40%), ηλικίας \geq 18 ετών (37%) και για ολόκληρο τον πληθυσμό ασθενών (38%). Αυτή η ομοιότητα ισχύει επίσης και για την ομάδα ηλικίας 12-20 ετών (40%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: +30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: +357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Λόγω της πολύ μικρής τοπικής και συστηματικής τοξικότητας του αζελαϊκού οξέος, είναι απίθανο να συμβεί τοξίκωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα σκευάσματα κατά της ακμής για τοπική χρήση
Κωδικός ATC: D10A X03

Ακμή:

Η αντιμικροβιακή δράση και η άμεση επίδραση στη θυλακιώδη υπερκεράτωση θεωρούνται πως αποτελούν τη βάση για τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του αζελαϊκού οξέος στην ακμή.

In vitro και *in vivo*, το αζελαϊκό οξύ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κεράτινης στιβάδας και ομαλοποιεί τις διαδικασίες τελικής διαφοροποίησης της επιδερμίδας, οι οποίες έχουν διαταραχθεί λόγω της ακμής.

Κλινικά, με τη γέλη Skinoren, παρατηρείται μια σημαντική μείωση στην πυκνότητα του αποικισμού του *Propionibacterium acnes*, καθώς και μια σημαντική μείωση του κλάσματος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα λιπίδια της επιδερμίδας.

Σε δύο διπλά-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η γέλη Skinoren ήταν σημαντικά ανώτερη από το φορέα της στη μέση μείωση του συνόλου των βλατίδων και των φλυκταινών και ήταν επίσης κατά 6% λιγότερο αποτελεσματική από το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου 5% ($p = 0,056$).

Σε αυτές τις μελέτες, η αποτελεσματικότητα της γέλης Skinoren στους φαγέσωρες αξιολογήθηκε ως δευτερεύουσα παράμετρος. Η γέλη Skinoren ήταν πιο αποτελεσματική από το φορέα της στη μέση σχετική μείωση των φαγέσωρων και ήταν λιγότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου 5%.

Ροδόχρους ακμή:

Ενώ η παθοφυσιολογία της ροδόχρου ακμής δεν είναι πλήρως κατανοητή, υπάρχει αυξανόμενη συναίνεση ότι η φλεγμονή που περιλαμβάνει την αύξηση διαφόρων προ-φλεγμονωδών μορίων-τελεστών, όπως η kallikrein-5 και η cathelicidin, καθώς και των δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), αποτελεί κεντρική διαδικασία της ασθένειας.

Το αζελαϊκό οξύ έχει δείξει πως ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση σε φυσιολογικά ανθρώπινα κερατινοκύτταρα μέσω: α) ενεργοποίησης των υποδοχέων PPAR γ , β) αναστολής της trans ενεργοποίησης του NF-kB, γ) αναστολής της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και δ) αναστολής της απελευθέρωσης ROS από τα ουδετερόφιλα, καθώς και άμεσης δράσης εκκαθάρισης στις υπάρχουσες ROS.

Επιπλέον, το αζελαϊκό οξύ έχει δείξει σε τρία μοντέλα πως αναστέλλει άμεσα την έκφραση της kallikrein-5 και της cathelicidin: *in vitro* (ανθρώπινα κερατινοκύτταρα), σε δέρμα ποντικού και στο δέρμα προσώπου ασθενών με ροδόχρου ακμή.

Αυτές οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του αζελαϊκού οξέος, ίσως παίζουν κάποιο ρόλο στη θεραπεία της ροδόχρου ακμής. Ενώ η κλινική σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων, σχετικά με την kallikrein-5 και την cathelicidin και την επίδρασή τους στην παθοφυσιολογία της ροδόχρου ακμής, δεν έχουν ακόμα ξεκάθαρα δείξει σε κάποια μεγάλη κλινική μελέτη, αρχικές μελέτες σε ανθρώπινο δέρμα προσώπου φαίνεται να επιβεβαιώνουν τα *in vitro* ευρήματα και τα ευρήματα από τα ποντίκια.

Στις δύο ελεγχόμενες με φορέα, διάρκειας 12 εβδομάδων, κλινικές μελέτες σε βλατιδοφυλκταινώδη ροδόχρου ακμή, η γέλη Skinoren ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το φορέα της όσον αφορά τη μείωση των φλεγμονωδών βλαβών, την κλίμακα Investigator's Global Assessment, τη συνολική βαθμολογία βελτίωσης και τη βελτίωση του ερυθήματος.

Σε συγκριτική κλινική μελέτη με τη δραστική ουσία metronidazole 0,75% σε μορφή γέλης σε βλατιδοφυλκταινώδη ροδόχρου ακμή, η γέλη Skinoren έδειξε σημαντική ανωτερότητα στη μείωση του αριθμού των βλαβών (72,7% έναντι 55,8%), στη συνολική βαθμολογία βελτίωσης και στη βελτίωση του ερυθήματος (56% έναντι 42%). Το ποσοστό των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες ήταν στις περισσότερες περιπτώσεις ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, ήταν 25,8% με τη γέλη Skinoren και 7,1% με τη γέλη metronidazole 0,75%. Στις τρεις κλινικές μελέτες δεν υπήρξε αξιοσημείωτη επίδραση στις τηλεαγγειεκτασίες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το αζελαϊκό οξύ διεισδύει σε όλες τις στιβάδες του δέρματος μετά από τοπική εφαρμογή της γέλης. Η διείσδυση είναι πιο ταχεία σε δέρμα με βλάβη από ότι σε ακέραιο δέρμα. Συνολικά ένα 3,6% της χορηγούμενης δόσης απορροφήθηκε διαδερμικά μετά από εφάπαξ τοπική εφαρμογή 1 g αζελαϊκού οξέος (που χορηγήθηκε ως 5 g κρέμας Skinoren 20%). Κλινικές έρευνες σε ασθενείς με ακμή έδειξαν παρόμοια ποσοστά απορρόφησης του αζελαϊκού οξέος από τη γέλη Skinoren και την κρέμα Skinoren.

Ένα μέρος του αζελαϊκού οξέος που απορροφάται μέσω του δέρματος αποβάλλεται σε αμετάβλητη μορφή στα ούρα. Το υπόλοιπο μέρος διασπάται μέσω β-οξειδωσης σε βραχείας αλύσου δικαρβοξυλικά οξέα (C₇, C₅), τα οποία έχουν επίσης βρεθεί στα ούρα.

Τα επίπεδα του αζελαϊκού οξέος σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα σε ασθενείς με ροδόχρου ακμή, οι οποίοι έλαβαν 8 εβδομάδες θεραπεία δύο φορές ημερησίως με γέλη Skinoren, ήταν εντός του εύρους που παρατηρήθηκε επίσης σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ακμή με φυσιολογική διατροφή. Αυτό δείχνει ότι η έκταση της διαδερμικής απορρόφησης του αζελαϊκού οξέος μετά από εφαρμογή της γέλης Skinoren δύο φορές ημερησίως δε μεταβάλλει με τρόπο κλινικά σημαντικό το συστημικό φορτίο του αζελαϊκού οξέος που προέρχεται από διατροφικές και ενδογενείς πηγές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση και τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας.

Μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης με από του στόματος χορήγηση αζελαϊκού οξέος σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους *cynomolgus* κατά την περίοδο της οργανογένεσης, κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις όπου παρατηρήθηκε κάποια τοξικότητα για τη μητέρα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις. Το εμβρυϊκό NOAEL ήταν 32 φορές μεγαλύτερο του MRHD βάσει της επιφάνειας σώματος (BSA) στους αρουραίους, 6,5 φορές μεγαλύτερο του MRHD βάσει BSA στα κουνέλια και 19 φορές μεγαλύτερο του MRHD βάσει BSA στους πιθήκους (δείτε παράγραφο 4.6 «Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία»).

Σε μια μελέτη περι- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε αζελαϊκό οξύ από το στόμα, από τη 15η ημέρα της κύησης έως την 21η ημέρα μετά τον τοκετό, σημειώθηκαν μικρές διαταραχές της μεταγεννητικής ανάπτυξης των εμβρύων, σε από του στόματος δόσεις που ήταν σε κάποιο βαθμό τοξικές για τη μητέρα. Το NOAEL ήταν τριπλάσιο του MRHD βάσει BSA. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση των εμβρύων στην εν λόγω μελέτη.

Μελέτες που διεξήχθησαν με το αζελαϊκό οξύ *in vitro* και *in vivo* δεν ανέδειξαν μεταλλαξιγόνο επίδραση στα σωματικά και στα βλαστικά κύτταρα.

Σε μια μελέτη δερματικής καρκινογένεσης, διάρκειας 26 εβδομάδων, σε αρσενικά και θηλυκά διαγονιδιακά (Tg.AC) ποντίκια, τόσο η γέλη Skinoren όσο και ο φορέας της αύξησαν τον αριθμό των θηλωμάτων στα αρσενικά ζώα, μετά από εφαρμογή δύο φορές ημερησίως, στο σημείο εφαρμογής. Η επίδραση αυτή δεν παρατηρήθηκε μετά από απλή χορήγηση, σε αρσενικά και θηλυκά ποντίκια. Η επίδραση αυτή θα μπορούσε να συσχετιστεί με την εφαρμογή του φορέα. Η κλινική συσχέτιση των ευρημάτων στα ζώα με τον άνθρωπο δεν είναι ξεκάθαρη, ιδίως υπό το πρίσμα της αμφίβολης εγκυρότητας του συστήματος δοκιμής Tg.AC.

Όταν το αζελαϊκό οξύ ήρθε σε επαφή με τα μάτια πιθήκων και κουνελιών, εμφανίστηκαν σημεία μέτριου έως σοβαρού βαθμού ερεθισμού. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια.

Το αζελαϊκό οξύ χορηγούμενο μια φορά ενδοφλεβίως δεν είχε καμία επίδραση στο νευρικό σύστημα (δοκιμασία Irwin), την καρδιαγγειακή λειτουργία, τον ενδιάμεσο μεταβολισμό, τους λείους μύες και την ηπατική και νεφρική λειτουργία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζοϊκό οξύ (E 210)
Καρβομερή
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο
Λεκιθίνη
Πολυσορβικό 80
Προπυλενογλυκόλη
Ύδωρ κεκαθαρμένο
Νατρίου υδροξείδιο
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο από αλουμίνιο με εσωτερική επικάλυψη από εποξείδιο και με βιδωτό καπάκι από πολυαιθυλένιο.

Σωληνάκια των 5, 30, 50, 2 x 50 g

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ & ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Σωρού 18-20
151 25 Μαρούσι
Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ: 0030 210 6187500

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:

Novagem Ltd, Λευκωσία
Τηλ.: 00357 22 483858

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 4370/20-1-2011
ΚΥΠΡΟΣ: 022916

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Νοεμβρίου 2003
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιανουαρίου 2011

ΚΥΠΡΟΣ
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Ιανουαρίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ 29 Ιανουαρίου 2019

