

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AZELDERM %20 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

1 g krem içerisinde:

Azelaik asit 200 mg (%20)

Yardımcı Maddeler:

1 g krem içerisinde:

Setostearil alkol 40 mg

Bütül hidroksianizol (E320) 0,1 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Krem.

Beyaz, bağdaşık (homojen) görünümlü, hafif setostearil alkol kokulu krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Akne vulgaris, melazma.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

AZELDERM, derinin hastalıklı bölgelerine günde 2 defa (sabah ve akşam) uygulanır (Yaklaşık 2,5 cm krem tüm yüz bölgesi için yeterlidir).

AZELDERM'in öngörülen tedavi süresince sürekli ve düzenli olarak uygulanması önemlidir. AZELDERM'in kullanım süresi kişiden kişiye göre değişebilir ve cilt sorununun ağırlık derecesine bağlıdır. Genelde, belirgin bir iyileşme yaklaşık olarak 4 haftalık bir tedavi sonrasında ortaya çıkar. En iyi sonuçlar için, AZELDERM birkaç ay süre ile kullanılmalıdır. 12 aydan daha uzun süre kullanımı önerilmemektedir.

Melazmada, en kısa tedavi süresi yaklaşık olarak 3 ay olmalı; en iyi sonuçları almak için AZELDERM kullanımı düzenli olarak devam ettirilmelidir. Tüm tedavi süresince geniş spektrumlu bir güneşten koruyucunun (UVA ve UVB) tedaviye eklenmesi, güneşe bağlı alevlenmeleri ve/veya rengi açılan bölgelerin yeniden pigmente olmalarını engellemek için zorunludur.

Ciltte tolere edilemeyen iritasyon durumlarında (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) her uygulamada kullanılan krem miktarı azaltılmalı veya iritasyon geçene kadar AZELDERM uygulama sıklığı günde bir defaya indirilmelidir. Gerekirse tedaviye geçici olarak birkaç gün ara verilebilir.

Uygulama şekli:

AZELDERM uygulamadan önce cilt su ile iyice temizlenip kurulanmalıdır. Hafif bir cilt temizleyicisi kullanılabilir. AZELDERM derinin hastalıklı bölgelerine nazikçe ovularak uygulanır. Her uygulamadan sonra eller yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek / Karaciğer yetmezliği:**

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları hedefleyen klinik çalışma yapılmamakla birlikte, azelaik asit temelde idrarla atılır. Topikal azelaik asit uygulamasından sonra sistemik dolaşıma ulaşan miktar klinik olarak ilgili kabul edilmediğinden, böbrek yetmezliği olan hastalarda topikal azelaik asit uygulamasının güvenlik sorunu teşkil ettiğine dair bir işaret yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Akne vulgarisin AZELDERM ile tedavisi için 12-18 yaş arasında (ergenlerde) herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

AZELDERM'in 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

AZELDERM ile yapılan çalışmalar, 65 yaş ve üzeri hastaların tedaviye genç hastalardan farklı yanıt verip vermeyeceğini belirlemek açısından yeterli sayıda yaşlı hasta içermemiştir; bu nedenle bu popülasyon için özel bir kullanım verilememektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AZELDERM'in içeriğindeki etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AZELDERM sadece haricen kullanılır.

AZELDERM'i uygularken göz, ağız ve diğer mukozal membranlar ile temas ettirmemeye özen gösterilmeli, hastalar bu konuda (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri) bilgilendirilmelidir. Kaza ile temas halinde; gözler, ağız ve/veya etkiye maruz kalmış mukozal membranlar bol su ile yıkanmalıdır. Eğer göz iritasyonu devam ederse, bir doktora başvurulmalıdır. Her uygulamadan sonra eller yıkanmalıdır.

Melazmanın epidermal ve epidermal-dermal karışık tipleri AZELDERM tedavisine iyi yanıt verirken, saf dermal melazma yanıt vermez.

%20 azelaik asit kremin pazarlama sonrası araştırmalarında, seyrek olarak aşırı duyarlılık ve astım tablosunda ağırlaşma rapor edilmiştir.

AZELDERM'in içeriğinde bulunan:

- Bütil hidroksianizol (E320); lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona,
- Setostearil alkol; lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatite) neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması yapılmamıştır. AZELDERM'in bileşimi, ürünün güvenliğini etkileyebilecek herhangi bir etkileşim belirtisi göstermez. Kontrollü klinik çalışmalarda herhangi bir ilaca özel etkileşim kaydedilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır..

Pediyatrik popülasyon

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

AZELDERM'in hamile kadınlarda kullanımına dair yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda, hamile kalma riski, tedaviyi öneren doktor tarafından değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, embriyonik/fötal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişime doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri).

Hamile kadınlarda azelaik asitin topikal olarak uygulanmasıyla yürütülmüş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Gebe kadınlarda kullanımı sırasında tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Azelaik asitin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak *in vitro* yapılan bir denge diyaliz testi, ilacın anne sütüne geçebileceğini göstermiştir.

Ancak azelaik asitin anne sütüne dağılımının, sütte başlangıçtaki azelaik asit düzeylerine göre anlamlı bir değişikliğe neden olması beklenmemektedir.

Azelaik asit, sütte konsantrite olmadığı ve topikal olarak uygulanan azelaik asitin %4'ten azı sistemik olarak absorbe edildiği için, endojen azelaik asit maruziyeti fizyolojik düzeylerin üzerine çıkmamaktadır. Perkütan absorpsiyonun düşük olması ve azelaik asitin süt içinde konsantrite olmamasından dolayı anne sütü ile bebeğe ulaşan azelaik asit miktarı yaklaşık %0,01'dir. Bu da, günde iki kez önerilen, maksimum doz olan 5 g AZELDERM ile, günlük 200 mikrogramdan az bir miktara karşılık gelmektedir. Yine de, AZELDERM emziren kadınlara uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Bebekler, tedavi uygulanan cilt/göğüsle temas etmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilitite

AZELDERM'in insan fertilitesi üzerine etkisi ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Hayvanlarda kısırlık üzerine etkilerin araştırıldığı deneylerde AZELDERM'in terapötik kullanımıyla böyle bir risk oluşturduğuna dair kanıt görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda, en sık gözlemlenen advers olaylar; uygulama bölgesinde yanma, pruritus ve eritemdir.

Klinik çalışmalarda gözlemlenen yan etkiler MedDRA sıklık sistemine göre aşağıda tanımlanmıştır;

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: İlaça karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, astım tablosunda ağırlaşma (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Çok seyrek: Alerjik reaksiyonlar, hipersensitivite ve anafilaksi.

*Bilinmiyor*¹: Anjiyoödem², kontakt dermatit², gözde şişme², yüzde şişme².

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Sebore, deride depigmentasyon, akne.

Seyrek: Keilitis.

Çok seyrek: Fotosensitivite.

*Bilinmiyor*¹: Ürtiker, döküntü.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Uygulama bölgesinde yanma, pruritus ve eritem.

Yaygın: Uygulama bölgesinde ağrı, ekfoliyasyon, kuruluk, renk değişikliği, iritasyon.

Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde parestezi, dermatit, rahatsızlık hissi, ödem.

Seyrek: Uygulama bölgesinde sıcaklık hissi, vezikül, egzama, ülser.

Genellikle, lokal deri iritasyonu tedavi süresince geriler.

¹ Bu ek advers reaksiyonlar, %20 azelaik asit kremin onay sonrası kullanımı sırasında bildirilmiştir (sıklık: *bilinmiyor*).

² Aşırı duyarlılık ile birlikte gelişebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

12-18 yaş arası ergenlerde yapılan klinik çalışmalar (454/1336; %34), %20 azelaik asit kreme olan lokal toleransın pediyatrik ve ergen hastalarda aynı olduğunu göstermiştir.

12-17 yaş arası ergenlerin (120/383; %31) katıldığı 4 faz II ve II/III klinik çalışmada görülen istenmeyen etkilerin ortalama insidansı, 12-17 yaş (%40), ≥ 18 yaş (%37) ve tüm hasta popülasyonlarında (%38) görülenle benzer olarak bulunmuştur. Bu benzerlik 12-20 yaş grubu (%40) için de benzerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Azelaik asit düşük lokal ve sistemik toksisiteye sahiptir.

Akut toksisite çalışmalarının sonuçlarına dayanarak deriye aşırı dozda tek uygulama (absorpsiyona olanak veren şartların varlığında geniş bir yüzeye) veya tüp içeriğinin yanlışlıkla ağızdan alınması sonrasında akut bir entoksikasyon riski beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Topikal kullanılan diğer anti-akne preparatları

ATC Kodu: D10AX03

AZELDERM'in antimikrobik etkisinin ve foliküler hiperkeratoz üzerine doğrudan etkisinin akne tedavisindeki etkinliğinin temeli olduğu düşünülmektedir.

Klinik olarak, *Propionibacterium acnes*'in koloni yoğunluğunda ve bunların akne oluşumunu artıran yağ asitleri fraksiyonunda belirgin biçimde azalma gözlemlenmiştir.

Azelaik asit, keratinositlerin proliferasyonunu *in vitro* ve *in vivo* olarak inhibe eder ve aknede bozulmuş olan terminal epidermal farklılaşma sürecini normalize eder. Tavşan kulağı modelinde azelaik asit tetradekanın indüklediği komedonların komedolizini hızlandırır.

Azelaik asitin anormal melanositlerin canlılık ve büyümeleri üzerine doza ve zamana bağlı inhibitör etkisi deneysel sonuçlarla gösterilmiştir. Buna neden olan moleküler mekanizmalar tam olarak açıklanamamış değildir. Güncel veriler, azelaik asitin melazma tedavisindeki etkisinin DNA sentezinin ve/veya anormal melanositlerin hücre sel solunumunun inhibisyonu yolu ile olduğunu ortaya koymaktadır.

Bir yıla kadar sürekli uygulama süresine ilişkin klinik deneyim bulunmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Kremin lokal uygulanmasından sonra azelaik asit derinin tüm tabakalarına nüfuz eder. Hasarlı deride penetrasyon, sağlıklı deriye göre daha hızlıdır.

Dağılım: 1 g azelaik asitin bir kez topikal uygulanmasından sonra uygulanan dozun toplam %3,6'sı perkütan olarak absorbe olmuştur.

Biyotransformasyon: Deriden absorbe edilen azelaik asitin bir bölümü değişime uğramadan idrarla atılır.

Eliminasyon: Geriye kalan bölümü, β -oksidasyon yoluyla daha kısa zincirli dikarboksilik asitlere (C₇, C₅) parçalanmış olarak yine idrarda bulunmuştur.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum: Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı konvansiyonel çalışmalardaki güvenlilik farmakolojisi, çoklu doz toksisitesi, kontakt aşırı duyarlılık, genotoksisite, üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin veriler insanlara yönelik özel bir tehlike oluşturmadığını ortaya koymaktadır.

Organogenez döneminde sıçanlara, tavşanlara ve sinomolgus maymunlarına oral yolla azelaik asit uygulanarak yapılan embriyofetal gelişim çalışmaları, bir miktar maternal toksisitenin belirlendiği dozlarda embriyotoksisite ortaya koymuştur. Teratojenik etki gözlemlenmemiştir. Embriyofetal yan etki görülmeyen doz seviyesi (NOAEL), sıçanlarda vücut kitle indeksine (VKİ) göre, maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) 32 katı, tavşanlarda VKİ'ne göre MRHD'nun 6,5 katı ve maymunlarda VKİ'ne göre MRHD'nun 19 katı olarak belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

Azelaik asitin sıçanlara gebeliğin 15. gününden doğum sonrası 21. güne kadar oral yolla uygulandığı perinatal ve postnatal gelişim çalışmasında, bir miktar maternal toksisiteye neden olan oral dozlarda fetüslerin postnatal gelişiminde hafif bozukluklar tespit edilmiştir. NOAEL, VKİ'ne göre MRHD'nun 3 katıdır. Bu çalışmada, fetüslerin cinsel gelişimi üzerinde etki görülmemiştir.

Hayvanlarda doğurganlıkta azalmayla ilgili çalışmalarda, %20 azelaik asit kremin terapötik kullanımını sırasında söz konusu riske dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Azelaik asit maymunlarda ve tavşanlarda gözle temas ettiğinde, orta derece ve şiddetli iritasyon bulguları kaydedilmiştir. Bu nedenle, gözle temastan kaçınılmalıdır.

İntravenöz yolla uygulanan azelaik asit; sinir sistemi (Irwin testi), kardiyovasküler fonksiyon, aracı metabolizma, düz kaslar, karaciğer ve böbrek fonksiyonu üzerinde etki oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum EDTA

Beyaz yumuşak parafin

Setostearil alkol

İzopropilmiristat

Gliserinmonostearat

Siklometikon

Parafinlikit

Poloxamer 401

Polisorbat 20

Polisorbat 80

Bütül hidroksianizol (E320)

Triklozan
Klorheksidin hidroklorür
Saf su.

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

AZELDERM 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında tüpünde saklanmalı, uygulamadan hemen önce tüp kapağı açılmalı, kullanıldıktan sonra kapak hemen tekrar kapatılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ağızı plastik kapakla kapatılmış alüminyum tüpte 30 g krem.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ORVA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Atatürk Organize Sanayi Bölgesi / Çiğli / İzmir

8. RUHSAT NUMARASI

168/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.02.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 08.07.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ