



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

**ΑΘΗΝΑ, 9-8-2005**  
**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 48640**

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Π. ΒΛΑΧΟΣ  
Τηλέφωνο: 210-6507200

### **ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ**

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZELAIC ACID**.

“Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β) Την υπ’ αριθμ.: 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) “Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ”,
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-167/30-5-2005

### **Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε**

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AZELAIC ACID**, ορίζεται ως εξής:

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ</b>
---

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
AZELAIC ACID 20% Κρέμα

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**  
1g κρέμας AZELAIC ACID 20% περιέχει 0,20g αζελαϊκού οξέος.  
Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**  
Κρέμα

4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Για την ανακούφιση από την ήπια έως μέτριας βαρύτητας κοινή ακμή.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η κρέμα AZELAIC ACID 20% ενδείκνυται μόνο για δερματική χρήση. Πριν την

εφαρμογή της το δέρμα πρέπει να καθαρίζεται καλά με νερό και να στεγνώνεται. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ήπιο καθαριστικό δέρματος.

Η κρέμα AZELAIC ACID 20% πρέπει να εφαρμόζεται με φειδώ στις προσβεβλημένες περιοχές του δέρματος δύο φορές την ημέρα (το πρωί και το βράδυ) και να εντρίβεται απαλά. Περίπου 1 g = 4 cm κρέμας είναι επαρκής ποσότητα για όλη την περιοχή του προσώπου.

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

Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε την κρέμα χωρίς διακοπή κατά τη διάρκεια όλης της περιόδου θεραπείας.

Ασθενείς με ευαίσθητη επιδερμίδα πρέπει κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας θεραπείας να χρησιμοποιούν την κρέμα AZELAIC ACID 20% μόνο μία φορά την ημέρα (το βράδυ) και μετά να συνεχίσουν τη θεραπεία δύο φορές την ημέρα (το πρωί και το βράδυ).

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

Η διάρκεια χρήσης της κρέμας AZELAIC ACID 20% ενδέχεται να ποικίλλει από άτομο σε άτομο και εξαρτάται επίσης από τη σοβαρότητα της δερματικής διαταραχής.

Γενικά, μία σαφής βελτίωση γίνεται ορατή εντός 4 εβδομάδων. Για να έχετε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα, η κρέμα AZELAIC ACID 20% μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί αρκετούς μήνες, σύμφωνα με το κλινικό αποτέλεσμα όχι όμως άνω των 6 μηνών. Εάν δεν παρουσιαστεί βελτίωση μετά από 1 μήνα ή εάν εμφανιστεί επιδείνωση της ακμής, η χρήση της κρέμας AZELAIC ACID 20% πρέπει να διακόπτεται και να λαμβάνονται υπόψη άλλες θεραπευτικές μέθοδοι.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στο αζελαϊκό οξύ ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα, ιδιαίτερα την προπυλενογλυκόλη.

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Για εξωτερική χρήση μόνο.

Η κρέμα AZELAIC ACID 20% περιέχει βενζοϊκό οξύ και προπυλενογλυκόλη, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ήπιο ερεθισμό του δέρματος και των βλεννογόνων. 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 (βλέπε παράγραφο 5.3. Προκλινικά στοιχεία 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 κρέμας .

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κρέμας AZELAIC ACID 20% δεν έχουν αποδειχθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα δεν έχουν αναφερθεί έως τώρα.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια του αζελαϊκού οξέος στην κύηση και τη γαλουχία. Δια τούτο συνιστάται να αποφεύγεται η χρήση του στην κύηση και τη γαλουχία, εκτός εάν είναι κρίνεται ουσιώδες και δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν βλαβερές επιδράσεις στο έμβρυο, μετά τη χρήση του αζελαϊκού οξέος από την έγκυο.

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

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Καμία γνωστή.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Τοπικός ερεθισμός του δέρματος (π.χ. ερυθρότης ή απολέπιση, κνησμός ή έγκαυμα) μπορεί να εμφανισθούν σε ορισμένες περιπτώσεις. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο ερεθισμός είναι ήπιος και υποχωρεί με τη συνέχιση της θεραπείας.

Εάν ο ερεθισμός του δέρματος είναι έντονος και επιμένει πρέπει να μειώνεται η ποσότητα της κρέμας ανά εφαρμογή ή να μειώνεται η συχνότητα χρήσης της κρέμας AZELAIC ACID 20% σε μία φορά την ημέρα μέχρι να υποχωρήσει ο ερεθισμός. Αν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά η θεραπεία για λίγες ημέρες.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις φωτοευαισθησίας. Επίσης πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. εξάνθημα).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μελέτες οξείας τοξικότητας σε πειραματόζωα δεν δείχνουν ότι πρέπει να αναμένεται κίνδυνος οξείας τοξικότητας μετά από εφάπαξ δερματική υπερδοσολογία (εφαρμογή σε μεγάλη επιφάνεια υπό συνθήκες που ευνοούν την απορρόφηση) ή από του στόματος κατάποση.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκεύασμα 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 της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας του αζελαϊκού οξέος στην ακμή.

In vitro και in vivo το αζελαϊκό οξύ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της κερατίνης στιβάδας και επαναφέρει στο φυσιολογικό τις τελικές διαδικασίες διαφοροποίησης της επιδερμίδας, οι οποίες έχουν διαταραχθεί λόγω της ακμής.

Κλινικά, η κρέμα AZELAIC ACID 20% επιφέρει σημαντική μείωση στη συγκέντρωση του *Propionibacterium acnes*, καθώς και σημαντική μείωση του κλάσματος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα λιπίδια της επιδερμίδας.

#### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το αζελαϊκό οξύ διεισδύει σε όλες τις στιβάδες του δέρματος μετά από τοπική

εφαρμογή της κρέμας. Η διείσδυση είναι πιο ταχεία σε κατεστραμμένο από ότι σε ακέραιο δέρμα. Συνολικά 3,6% της χορηγούμενης δόσης απορροφάται διαδερμικά μετά από εφάπαξ τοπική εφαρμογή 5 g κρέμας AZELAIC ACID 20% στο πρόσωπο.

Ποσοστό 43% του αζελαϊκού οξέος δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ένα μέρος του αζελαϊκού οξέος που απορροφάται μέσω του δέρματος αποβάλλεται υπό αναλλοίωτη μορφή στα ούρα. Το υπόλοιπο μέρος διασπάται μέσω β-οξειδωσης σε βραχείας αλυσσού δικαρβοξυλικά οξέα (C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>), τα οποία έχουν επίσης βρεθεί στα ούρα.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Μελέτες συστηματικής ανοχής μετά από επαναλαμβανόμενη από του στόματος και δερματική εφαρμογή τόσο του αζελαϊκού οξέος όσο και της φαρμακοτεχνικής μορφής της κρέμας, δεν έδωσαν στοιχεία ότι πρέπει να αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμη και κάτω από ακραίες συνθήκες όπως η εφαρμογή σε μεγάλες περιοχές του σώματος και/ή κάτω από στεγανό επίδεσμο.

Μελέτες που έγιναν σε ζώα πάνω στην αρνητική επίδραση στην αναπαραγωγή δεν ανέδειξαν παρόμοιο κίνδυνο κατά τη θεραπευτική χρήση του AZELAIC ACID. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εμβρυοτοξικότητα και την τοξικότητα κατά την περι-/μεταγεννητική περίοδο βλέπε παράγραφο 4.6 «Κύηση και γαλουχία».

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

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες ογκογένεσης για το αζελαϊκό οξύ. Τα πειράματα αυτά δεν θεωρούνται απαραίτητα, διότι το αζελαϊκό οξύ εμφανίζεται στα πλαίσια του φυσιολογικού μεταβολισμού των θηλαστικών. Επίσης δεν διακρίνεται κίνδυνος ογκογένεσης τόσο από τη χημική δομή της ουσίας όσο και από τα διαθέσιμα δεδομένα των προκλινικών μελετών, τα οποία δείχνουν την απουσία τοξικότητας με ειδικό όργανο-στόχο, την απουσία επίδρασης στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, καθώς και την απουσία γενετοξικότητας/μεταλλαξιογόνου δράσης.

Τα αποτελέσματα ερευνών που διεξήχθησαν σε ζώα σχετικά με την τοπική ανοχή του AZELAIC ACID από το δέρμα έδειξαν ήπιες αντιδράσεις δυσανεξίας.

Η επαφή της κρέμας με τα μάτια πρέπει να αποφεύγεται λόγω της μέτριας έως σοβαρής ερεθιστικής δράσης που παρατηρήθηκε σε μελέτες ανοχής που διεξήχθησαν στα μάτια κουνελιών και πιθήκων.

Η κρέμα AZELAIC ACID δεν έδειξε φαγεσωρογεννητική δράση σε πειράματα σε αυτιά κουνελιών.

Δοκιμασίες μεγιστοποίησης σε ινδοχοίρους δεν φανέρωσαν ευαισθητοποιητικές ιδιότητες της ουσίας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Όπως αναφέρονται στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

## **6.6 Οδηγίες για τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη**

Καμία ειδική απαίτηση

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

\*\*\*\*\*