

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Finacea 15% Gel

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di Finacea Gel contiene 150 mg (15%) di acido azelaico.

Eccipienti con effetti noti:

Acido benzoico 1 mg/g di gel

Glicole propilenico 0,12 g/g di gel

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel.

Gel opaco da bianco a bianco-giallognolo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Per il sollievo delle forme di acne papulo-pustolosa di grado da lieve a moderato, a livello del viso.
- Per il trattamento topico della rosacea papulo-pustolosa.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Finacea 15% Gel è esclusivamente per uso cutaneo.

Posologia

Finacea Gel deve essere applicato sull'area cutanea da trattare due volte al giorno (al mattino e alla sera), facendolo penetrare con un leggero massaggio. La quantità di prodotto sufficiente per tutto il viso è pari a 2,5 cm circa, che corrispondono a 0,5 g di gel.

*Popolazione pediatrica*

Utilizzo negli adolescenti (12-18 anni) per il trattamento dell'acne volgare. Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Finacea Gel è somministrato agli adolescenti tra i 12-18 anni.

La sicurezza e l'efficacia di Finacea Gel per il trattamento dell'acne volgare nei bambini di età inferiore ai 12 anni non sono state stabilite. La sicurezza e l'efficacia di Finacea Gel per il trattamento della rosacea papulo-pustolosa nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

### *Popolazione geriatrica*

Non sono stati condotti studi mirati sui pazienti di età pari o superiore ai 65 anni.

### *Pazienti con patologie del fegato*

Non sono stati condotti studi mirati sui pazienti con patologie del fegato.

### *Pazienti con patologie dei reni*

Non sono stati condotti studi mirati su pazienti con patologie dei reni.

### **Modo di somministrazione**

Prima dell'applicazione di Finacea Gel, lavare accuratamente la cute con acqua ed asciugarla. E' anche possibile utilizzare un detergente delicato per la pelle.

Evitare l'uso di indumenti o bendaggi occlusivi e lavare le mani dopo l'applicazione del gel.

In caso di irritazione cutanea (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"), diminuire la quantità di gel per ciascuna applicazione, oppure ridurre la frequenza d'uso di Finacea Gel ad una volta al giorno fino alla scomparsa del fenomeno irritativo. Se necessario, sospendere il trattamento per qualche giorno.

E' importante usare Finacea Gel con continuità per tutta la durata del trattamento.

La durata del trattamento con Finacea Gel può variare da paziente a paziente e dipende inoltre dalla gravità della patologia cutanea.

Acne: In generale, si osserva un evidente miglioramento dopo 4 settimane. Per ottenere risultati ottimali, il trattamento con Finacea Gel può essere protratto per diversi mesi in accordo con l'esito clinico. Nel caso in cui non si abbia miglioramento dopo 1 mese o in caso di esacerbazione dell'acne, sospendere l'utilizzo di Finacea Gel e prendere in considerazione altre alternative terapeutiche.

Rosacea: In generale si osserva un evidente miglioramento dopo 4 settimane. Per ottenere risultati ottimali, il trattamento con Finacea Gel può essere protratto per diversi mesi in accordo con l'esito clinico. Nel caso in cui non si abbia miglioramento dopo 2 mesi o in caso di esacerbazione della rosacea, sospendere l'utilizzo di Finacea Gel e prendere in considerazione altre alternative terapeutiche.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Soltanto per uso esterno.

Finacea Gel contiene acido benzoico che è lievemente irritante per cute, occhi e membrane mucose, e glicole propilenico, che può causare irritazione cutanea. Evitare accuratamente il contatto con gli occhi, la bocca e altre membrane mucose, e istruire adeguatamente i pazienti a questo riguardo (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). In caso di contatto accidentale, lavare gli occhi, la bocca e/o le membrane mucose interessate con molta acqua. Se l'irritazione oculare persiste, consultare un medico. Lavare le mani dopo ogni applicazione di Finacea Gel.

Si consiglia di evitare l'uso concomitante di detergenti a base di alcool, tinture e prodotti astringenti, prodotti con azione abrasiva o esfoliante (peeling) in pazienti che utilizzano Finacea Gel per il trattamento della rosacea.

Durante la sorveglianza post-marketing, raramente è stato segnalato un peggioramento dell'asma nei pazienti trattati con acido azelaico.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi di interazione. La composizione di Finacea Gel non fa presupporre per i singoli componenti alcuna interazione indesiderata che potrebbe influire negativamente sulla sicurezza del prodotto. Durante gli studi clinici controllati condotti non sono state osservate interazioni farmacologiche.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### **Gravidanza**

Non esistono studi adeguati e ben controllati relativi alla somministrazione topica di acido azelaico nelle donne in gravidanza.

Studi condotti sugli animali indicano la possibilità di effetti relativi alla gravidanza, allo sviluppo embrionale, al parto o allo sviluppo post natale. Tuttavia, i livelli delle dosi prive di effetti nocivi osservati negli animali in studio erano pari a 3-32 volte la dose massima raccomandata per l'uomo calcolata sull'area della superficie corporea. (vedi paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Deve essere prestata cautela quando si prescrive acido azelaico alle donne in gravidanza.

##### **Allattamento**

Non è noto se l'acido azelaico sia escreto nel latte umano in vivo. Tuttavia un test in vitro eseguito con tecnica di dialisi all'equilibrio ha dimostrato che il farmaco può passare nel latte materno. La distribuzione di acido azelaico nel latte materno, tuttavia, non si prevede che provochi un cambiamento significativo rispetto ai livelli di acido azelaico presenti nel latte al basale, in quanto l'acido azelaico non è concentrato nel latte e meno del 4% dell'acido azelaico applicato topicamente è assorbito a livello sistemico, non aumentando l'esposizione all'acido azelaico endogeno al di sopra dei livelli fisiologici.

Tuttavia è necessaria cautela in caso di somministrazione di Finacea Gel ad una donna in allattamento.

I neonati non devono venire a contatto con la cute/il seno trattati con il prodotto.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Finacea Gel sulla fertilità umana. I risultati ottenuti dagli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti sulla fertilità nei ratti di sesso maschile o di sesso femminile (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Finacea Gel non influisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati osservati più di frequente nel corso degli studi clinici e nel corso della sorveglianza post-marketing, comprendevano prurito, bruciore e dolore nel sito di applicazione.

La frequenza degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing e elencati di seguito nella tabella, sono stati definiti in accordo con la convenzione di frequenza MedDRA:

Molto comune ( $\geq 1/10$ );

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

Non comune ( $\geq 1/1000$ );  $< 1/100$ ),

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );

Molto raro ( $< 1/10.000$ ),

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <b>Classificazione</b> | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b> | <b>Non comune</b> | <b>Raro<sup>1</sup></b> |
|------------------------|---------------------|---------------|-------------------|-------------------------|
|------------------------|---------------------|---------------|-------------------|-------------------------|

|                                                                                 |                                                                                                     |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>per sistemi e organi</b>                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>                                         |                                                                                                     |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 | Ipersensibilità (che può verificarsi con una o più delle seguenti reazioni avverse: angioedema, gonfiore degli occhi, gonfiore del volto, dispnea) peggioramento dell'asma (vedere paragrafo 4.4) |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                                                                                                     |                                                                                                                                                    | Dermatite da contatto, acne*                                                                                                                                                                                                                    | Irritazione cutanea, orticaria                                                                                                                                                                    |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | Bruciore nel sito di applicazione, dolore nel sito di applicazione prurito nel sito di applicazione | Eruzione cutanea nel sito di applicazione, parestesia nel sito di applicazione, secchezza nel sito di applicazione, edema al sito di applicazione* | Eritema nel sito di applicazione, esfoliazione nel sito di applicazione**, sensazione di calore nel sito di applicazione**, decolorazione nella sede di applicazione**, orticaria nel sito di applicazione*, fastidio nel sito di applicazione* |                                                                                                                                                                                                   |

\*per l'indicazione rosacea

\*\*per l'indicazione acne

<sup>1</sup> Queste reazioni avverse sono state segnalate durante l'uso post-registrativo di Finacea Gel

Generalmente, l'irritazione cutanea locale regredisce nel corso del trattamento.

### **Popolazione pediatrica**

Trattamento dell'acne volgare in adolescenti di età tra i 12-18 anni:

In 4 studi clinici di fase II e II/III che comprendevano adolescenti di età tra i 12-17 anni (120/383; 31%), l'incidenza totale degli eventi avversi per Finacea Gel era simile per gruppi di età 12-17 anni (40%), di età  $\geq 18$  anni (37%) e per l'intera popolazione di pazienti (38%). Questa similitudine è stata riscontrata anche per il gruppo di età 12-20 anni (40%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Data la tossicità molto bassa dell'acido azelaico, a livello locale e sistemico, è improbabile che si verifichi un'intossicazione.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati antiacne per uso topico.

Codice ATC: D10AX03

#### Acne:

Si suppone che il principio su cui si basa l'efficacia terapeutica dell'acido azelaico nell'acne risieda in un'azione antimicrobica ed in un'influenza diretta sull'ipercheratosi follicolare.

In vitro ed in vivo, l'acido azelaico inibisce la proliferazione dei cheratinociti e normalizza i processi terminali di differenziazione epidermica, che risultano alterati nell'acne.

Clinicamente, si osservano una significativa riduzione della densità di colonizzazione di *Propionibacterium acnes* e della frazione di acidi grassi liberi nei lipidi della superficie cutanea.

In due studi clinici randomizzati in doppio cieco, Finacea Gel è stato significativamente superiore al suo veicolo nella riduzione mediana della somma di papule e pustole ed è stato del 6% meno efficace rispetto al benzoin perossido 5% ( $p=0,056$ ).

In questi studi, l'efficacia di Finacea Gel sui comedoni è stata valutata come parametro secondario. Finacea Gel si è dimostrato più efficace rispetto al suo veicolo nella riduzione mediana dei comedoni, e meno efficace rispetto al benzoin perossido 5%.

#### Rosacea:

Mentre la patofisiologia della rosacea non è ancora completamente conosciuta, vi è un crescente consenso che l'infiammazione, coinvolgendo l'aumento di diverse molecole effettrici della pro-infiammazione, come la kallikreina-5 e la catelicidina così come le specie reattive all'ossigeno (ROS), è un processo centrale in questa malattia.

L'acido azelaico è stato dimostrato modulare la risposta infiammatoria nei cheratinociti umani normali attraverso: a) l'attivazione del recettore  $\gamma$  peroxisome proliferator-activated (PPAR $\gamma$ ); b) l'inibizione della trans-attivazione del fattore nucleare kB (NF-kB); c) l'inibizione della produzione di citochine pro-infiammatorie e d) l'inibizione del rilascio di ROS dai neutrofili, così come l'effetto di scavenging sui ROS esistenti.

In aggiunta, è stato visto che l'acido azelaico inibisce direttamente l'espressione della kallikreina-5 e della catelicidina in tre modelli: *in vitro* (cheratinociti umani), sulla pelle murina e sulla pelle del viso dei pazienti con rosacea.

Queste proprietà anti-infiammatorie dell'acido azelaico possono giocare un ruolo nel trattamento della rosacea.

Mentre la significatività clinica di queste evidenze riguardo la kallikreina-5 e la catelicidina ed il loro impatto sulla patofisiologia della rosacea non è stata ancora pienamente dimostrata in uno studio clinico esteso, gli studi iniziali sulla pelle del viso umana sembrano confermare i risultati *in vitro* e murini.

Nei due studi clinici sulla rosacea papulo-pustolosa controllati verso veicolo, della durata di 12 settimane, Finacea Gel ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al suo veicolo nella riduzione delle lesioni infiammatorie, alla valutazione globale dello sperimentatore, nel tasso complessivo di miglioramento e nel miglioramento dell'eritema.

Nello studio clinico sulla rosacea papulo-pustolosa verso il principio attivo di confronto, metronidazolo 0,75% gel, Finacea Gel ha dimostrato una significativa superiorità nella riduzione del numero delle lesioni

(72,7% contro 55,8%), nella valutazione complessiva del miglioramento e nel miglioramento dell'eritema (56% contro 42%). L'incidenza degli eventi avversi cutanei, che nella maggioranza dei casi sono stati da lievi a moderati, è stata del 25,8% con Finacea Gel e del 7,1% con metronidazolo 0,75% gel.

Nei tre studi clinici non è stato rilevato effetto evidente sulle teleangectasie.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo applicazione topica del gel, l'acido azelaico penetra all'interno di tutti gli strati cutanei. La penetrazione è più rapida nella cute lesionata che nella cute integra. Dopo una singola applicazione di 1 g di acido azelaico (somministrato sotto forma di 5 g di Skinoren 20% crema), la quantità totale assorbita per via percutanea è risultata pari al 3,6% della dose applicata. Studi clinici condotti su pazienti affetti da acne hanno indicato simili valori di assorbimento dell'acido azelaico con Finacea Gel e con Skinoren Crema.

Una parte dell'acido azelaico assorbito attraverso la cute viene escreta in forma immodificata con le urine. La parte residua viene degradata mediante un processo di  $\beta$ -ossidazione in acidi dicarbossilici a catena più corta (C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>), anch'essi ritrovati nelle urine.

I livelli plasmatici di acido azelaico allo steady-state in pazienti affetti da rosacea, dopo 8 settimane di trattamento con Finacea Gel per due volte al giorno, si sono mantenuti entro l'intervallo osservato anche nei volontari e nei pazienti affetti da acne sottoposti a una normale dieta. Questo indica che l'assorbimento percutaneo di acido azelaico in seguito a due applicazioni giornaliere di Finacea Gel non modifica il carico sistemico dell'acido azelaico derivato dalla dieta e da fonti endogene in modo clinicamente significativo.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva..

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale con somministrazione orale di acido azelaico a ratti, conigli e scimmie cinomolghe durante il periodo dell'organogenesi ha rivelato embriotossicità alle dosi in cui è stata osservata una qualche tossicità materna. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Il NOAEL embrio-fetale era 32 volte il MRHD sulla base della BSA nei ratti, 6,5 volte il MRHD sulla base della BSA nei conigli e 19 volte il MRHD sulla base della BSA nelle scimmie. (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

In uno studio sullo sviluppo peri e post-natale condotto sui ratti, in cui l'acido azelaico è stato somministrato oralmente dal 15° giorno di gestazione fino al 21° giorno compreso dopo il parto, sono state notate delle modeste alterazioni dello sviluppo post-natale dei feti con dosi orali che hanno provocato una

qualche tossicità materna. Il NOAEL era 3 volte il MRHD sulla base della BSA. In questo studio non sono stati notati effetti sullo sviluppo sessuale dei feti.

Studi in vitro e in vivo con l'acido azelaico non hanno fornito alcuna prova di effetti mutageni sulle cellule somatiche e germinali.

Non sono stati condotti studi convenzionali a lungo termine sulla cancerogenicità con la somministrazione orale di acido azelaico.

In uno studio di 26 settimane sulla cancerogenicità cutanea usando topi transgenici (Tg.AC) maschi e femmine, Finacea Gel ed il gel veicolante hanno aumentato il numero di papillomi sul sito di trattamento negli animali maschi dopo 2 applicazioni giornaliere. Questo effetto non è stato osservato dopo singola applicazione nei topi maschi e femmine. Questo effetto può essere associato con l'applicazione del veicolo. La rilevanza clinica delle osservazioni negli animali per l'uomo non è chiara, specialmente alla luce della dubbia validità del sistema di test Tg.AC.

Se l'acido azelaico viene a contatto con gli occhi di scimmie e conigli, compaiono segni di irritazione da moderata a grave. Pertanto, evitare il contatto con gli occhi.

L'acido azelaico somministrato una volta per via endovenosa non ha avuto effetti sul sistema nervoso (test di Irwin), sulla funzionalità cardiovascolare, sul metabolismo intermedio, sulla muscolatura liscia come pure sulla funzionalità epatica e renale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido benzoico (E210)  
Carbomeri  
Disodio edetato  
Lecitina  
Polisorbato 80  
Glicole propilenico  
Acqua depurata  
Sodio idrossido  
Trigliceridi a media catena

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo in alluminio rivestito internamente con resina epossidica con tappo a vite in polietilene.

Tubi da 5, 30 e 50 g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Istruzioni per l'impiego**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Danimarca.

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Tubo da 5 g: A.I.C. N. 036818019

Tubo da 30 g: A.I.C. N. 036818021

Tubo da 50 g: A.I.C. N. 036818033

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 03/07/2002

Data dell'ultimo rinnovo: 03/07/2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**