

Fachinformation

SmPC - Skinoren cream DE - reformulation -5-4

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skinoren[®] 20 % Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Skinoren Creme enthält 200 mg (20 %) Azelainsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 100 Gramm Creme enthalten 12,50 g Propylenglycol, 0,20 g Benzoesäure und 1,15 g Cetylstearylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme
Weiße, opake Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der Acne vulgaris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Skinoren Creme ist zweimal täglich (morgens und abends) auf die befallenen Hautstellen aufzutragen und vorsichtig in die Haut einzureiben. Etwa 2,5 cm Creme reichen für die gesamte Gesichtsfläche aus.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Vor der Anwendung von Skinoren Creme ist die Haut sorgfältig mit klarem Wasser zu reinigen und abzutrocknen. Ein mildes Hautreinigungsmittel kann verwendet werden.

Es ist wichtig, Skinoren Creme während des gesamten Behandlungszeitraumes regelmäßig anzuwenden.

Die Anwendungsdauer für Skinoren Creme kann individuell variieren und wird auch durch den Schweregrad der Akne bestimmt. Eine deutliche Besserung des Krankheitsbildes ist im Allgemeinen nach etwa 4 Wochen zu verzeichnen. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, sollte Skinoren Creme kontinuierlich über mehrere Monate, falls erforderlich, angewendet werden. Klinische Erfahrungen liegen für einen kontinuierlichen Anwendungszeitraum von bis zu einem Jahr vor.

Sollte aufgrund ausgeprägter irritativer Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) eine Reduktion der Menge an Creme pro Anwendung, der Anwendungshäufigkeit auf 1-mal täglich oder eine kurzfristige Behandlungsunterbrechung erforderlich sein, so ist nach Abklingen der

Reizsymptome die Anwendungshäufigkeit wieder auf 2-mal täglich zu steigern und die Behandlung regelmäßig weiterzuführen.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich für die Anwendung von Skinoren Creme bei Jugendlichen im Alter von 12-18 Jahren.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Skinoren Creme bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht ausreichend untersucht.

Ältere Patienten

Es wurden keine Studien bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber durchgeführt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Skinoren Creme ist zur äußerlichen Anwendung bestimmt.

Bei der Anwendung von Skinoren Creme ist darauf zu achten, dass Skinoren Creme nicht in Kontakt mit den Augen, dem Mund oder anderen Schleimhäuten kommt. Patienten sollten dementsprechend instruiert werden (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Bei versehentlichem Kontakt sind Augen, Mund und/oder betroffene Schleimhäute mit reichlich Wasser gründlich auszuspülen. Bei Anhalten der Augenreizung soll der Patient einen Arzt aufsuchen. Die Hände sind nach jeder Anwendung von Skinoren Creme zu waschen.

Skinoren Creme enthält 2 mg Benzoesäure pro Gramm. Benzoesäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

Skinoren Creme enthält 125 mg Propylenglycol pro Gramm.

Skinoren Creme enthält Cetylstearylalkohol. Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Die Verschlechterung von Asthma bei Patienten, die mit Azelainsäure behandelt wurden, wurde selten während der Post-Marketing-Überwachung berichtet (siehe Abschnitt 4.8)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur topischen Anwendung von Azelainsäure bei Schwangeren liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien vor. Tierstudien zeigen mögliche schädliche Auswirkungen in Bezug auf

Schwangerschaft, Embryonal- bzw. Fetalentwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Allerdings reichen die Dosierungen, bei denen in Studien negative Auswirkungen in Tieren gezeigt wurden, vom 3-32fachen der maximalen empfohlenen Dosierung bei Menschen, bezogen auf die Körperoberfläche (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Schwangeren sollte Azelainsäure nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Azelainsäure *in vivo* beim Menschen in die Muttermilch übergeht. In einer *in vitro* Gleichgewichtsdialyse-Untersuchung wurde jedoch gezeigt, dass der Übergang des Wirkstoffs in Muttermilch auftreten kann. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass der Übergang von Azelainsäure in die Muttermilch eine signifikante Veränderung des Basiswertes von Azelainsäure in der Milch verursacht, da sich Azelainsäure nicht in der Milch anreichert und die systemische Aufnahme von topisch applizierter Azelainsäure von weniger als 4 % keinen Anstieg der endogenen Azelainsäure über den physiologischen Wert verursacht. Die Anwendung von Skinoren Creme bei stillenden Müttern sollte jedoch mit Bedacht erfolgen.

Säuglinge dürfen nicht in Kontakt mit der behandelten Haut bzw. Brust kommen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluß von Skinoren Creme auf die menschliche Fertilität vor. Ergebnisse aus Tierstudien zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3 "Präklinische Daten zur Sicherheit").

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Skinoren Creme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und während der Post-Marketing-Überwachung am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren am Verabreichungsort Brennen, Pruritus und Erythem.

Die Häufigkeiten der in klinischen Studien und während der Post-Marketing-Überwachung beobachteten Nebenwirkungen werden in der folgenden Tabelle beschrieben und sind entsprechend der MedDRA-Konvention wie folgt definiert:

Sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$ oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
-------------------------	-------------	--------	--------------	--------

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit (die mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Angioödem ¹ , Kontaktdermatitis ¹ , Anschwellen der Augen ¹ , geschwollenes Gesicht ¹), Verschlechterung von Asthma (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Seborrhoe, Akne, Hautdepigmentierung	Urtikaria ¹ , Cheilitis, Ausschlag ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Im Bereich der Applikationsstelle: Brennen, Pruritus, Erythem	Im Bereich der Applikationsstelle: Exfoliation, Schmerzen, Trockenheit, Verfärbung, Reizung	Im Bereich der Applikationsstelle: Parästhesie, Dermatitis, Beschwerden, Ödem	Im Bereich der Applikationsstelle: Bläschen, Ekzem, Wärme, Ulkus

¹ Diese Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Skinoren Creme berichtet.

Im Allgemeinen bilden sich lokale Hautreizungen im Laufe der Anwendung zurück.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien, in die Jugendliche von 12-18 Jahren eingeschlossen wurden (454/1336; 34 %), war die lokale Verträglichkeit von Skinoren Creme ähnlich in der Gruppe der Jugendlichen wie in der Gruppe der erwachsenen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der sehr geringen lokalen und systemischen Toxizität der Azelainsäure ist eine Intoxikation unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Aknemittel zur topischen Anwendung,
ATC-Code: D10A X03

Als Ansatzpunkte der therapeutischen Wirksamkeit von Skinoren Creme bei Akne sind die Beeinflussung der follikulären Hyperkeratose sowie eine Verminderung der Besiedelung mit bei Akne pathogenetisch bedeutsamen Bakterien anzunehmen.

Klinisch werden eine signifikante Reduktion der Besiedlungsdichte von *Propionibacterium acnes* und eine deutliche Abnahme des Anteils freier Fettsäuren in den Lipiden der Hautoberfläche beobachtet. Azelainsäure inhibiert die Proliferation von Keratinozyten und normalisiert den bei Akne gestörten terminalen epidermalen Differenzierungsprozeß *in vitro* und *in vivo*. Azelainsäure beschleunigt die Komedolyse von Tetradecan-induzierten Komedonen im Kaninchen-Ohr-Modell.

Ergebnisse von Untersuchungen zeigen, dass Azelainsäure einen dosis- und zeitabhängigen inhibitorischen Effekt auf das Wachstum und die Lebensfähigkeit von abnormalen Melanocyten ausübt. Die diesen Effekt begleitenden Mechanismen auf molekularer Ebene sind noch nicht ganz aufgeklärt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Azelainsäure penetriert nach topischer Anwendung der Creme in alle Hautschichten. Die Penetration in geschädigte Haut erfolgt schneller als in intakte Haut. Nach einmaliger topischer Anwendung von 1 g Azelainsäure (angewendet als 5 g Skinoren Creme) wurden insgesamt 3,6 % der applizierten Dosis perkutan resorbiert.

Die über die Haut resorbierte Azelainsäure wird zum Teil in unveränderter Form mit dem Harn ausgeschieden. Der andere Teil wird über die β -Oxidation in kürzerkettige Dicarbonsäuren (C₇, C₅-Carbonsäuren) abgebaut, die ebenfalls im Harn nachgewiesen wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In systemischen Verträglichkeitsstudien wurde nach wiederholter oraler und dermalen Anwendung von Azelainsäure und der Creme-Formulierung auch unter Extrembedingungen wie Anwendung auf einem großen Hautareal und/oder unter Okklusion kein Nachweis erbracht, dass Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Embryo-fetale Entwicklungsstudien zur oralen Gabe von Azelainsäure in Ratten, Kaninchen und Javaneraffen während des Zeitraums der Organentwicklung zeigten Embryotoxizität bei Dosierungen, bei denen zum Teil Fälle maternaler Toxizität beobachtet wurden. Es wurden keine teratogenen Effekte beobachtet. Der embryo-fetale No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) war 32-mal die zur Anwendung beim Menschen empfohlene Maximaldosis (MRHD) basierend auf der Körperoberfläche (BSA) in Ratten, 6,5-mal der MRHD basierend auf BSA in Kaninchen und 19-mal der MRHD basierend auf BSA bei Affen (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

In einer peri- und postnatalen Entwicklungsstudie in Ratten, bei denen Azelainsäure in oraler Form vom Tag 15 der Schwangerschaft bis Tag 21 nach der Geburt verabreicht wurde, zeigten sich leichte Störungen der postnatalen Entwicklung des Fetus, bei Dosierungen die zum Teil maternale Toxizität bewirkten. Der NOAEL entsprach dem 3fachen des MRHD basierend auf dem BSA. Es wurden keine Effekte auf die sexuelle Reifung des Fetus in dieser Studie beobachtet.

Fertilitätsstudien in Tieren ergaben keine Anzeichen eines solchen Risikos beim therapeutischen Einsatz von Skinoren.

In vitro- und *in vivo*-Untersuchungen mit dem Wirkstoff ergaben keine Hinweise auf genotoxische Wirkungen auf Keim- und somatische Zellen.

Spezifische Tumorgenizitätsstudien für Creme mit Azelainsäure wurden nicht durchgeführt. Da Azelainsäure im normalen Säugetiermetabolismus vorkommt, wurden diese Untersuchungen nicht als notwendig erachtet. Auf der Basis der chemischen Natur des Wirkstoffes sowie aufgrund der vorliegenden Daten aus präklinischen Studien, in denen kein Nachweis erbracht wurde im Hinblick auf Organtoxizität, proliferative Effekte und Genotoxizität/Mutagenität, sind keine Risiken in Hinblick auf ein tumorigenes Potential zu erwarten.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die lokale Verträglichkeit von Skinoren auf der Haut von Kaninchen zeigten geringfügige Unverträglichkeitsreaktionen.

Lokale Verträglichkeitsprüfungen am Auge von Affe und Kaninchen zeigten eine mittel- bis hochgradige Reizwirkung. Augenkontakt ist deshalb zu vermeiden.

Skinoren Creme zeigte keinerlei komedogene Wirkung am Kaninchenohr.

Im Maximierungstest am Meerschweinchen wurden keine sensibilisierenden Eigenschaften des Wirkstoffes festgestellt.

Azelainsäure, die einmalig intravenös verabreicht wurde, hatte keine Effekte auf das Nervensystem (Irwin Test), die Herzkreislauf-Funktion, den intermediären Stoffwechsel, die glatte Muskulatur und die Leber- und Nierenfunktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoesäure (E 210),
(Hexadecyl/octadecyl)(2-ethylhexanoat) + Isopropylmyristat (PCL Liquid[®]),
Glycerol 85 %,
Glycerolmonostearat 40-55,
Cetylstearylalkohol,
Propylenglycol,
gereinigtes Wasser,
Macroglycolglycerolstearate

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Tube ist Skinoren Creme 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Innenbeschichtung aus Epoxidharz, Schraubkappe aus Polyethylen.

Packungsgrößen: Tuben zu 30 g, 50 g, Bündelpackung 100 g (2 x 50 g) und 10 x 30 g (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

15302.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. August 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. August 2001

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig