

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Skinoren 15 % Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Skinoren Gel enthält 150 mg (15 %) Azelainsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 mg Benzoesäure/g Gel

0,12 g Propylenglycol/g Gel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Weißes bis gelblich-weißes opakes Gel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Linderung bei leichter bis mittelschwerer, papulopustulöser Akne des Gesichtes. Zur äußerlichen Behandlung der papulopustulösen Rosazea.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Skinoren Gel ist ausschließlich zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Dosierung

Skinoren Gel ist zweimal täglich (morgens und abends) auf die befallenen Hautstellen aufzutragen und vorsichtig in die Haut einzureiben.

Etwa 0,5 g (= 2,5 cm) Gel reichen für die gesamte Gesichtsfläche aus.

Kinder und Jugendliche

Anwendung bei Jugendlichen (12 – 18 Jahre) zur Behandlung von Acne vulgaris. Für die Anwendung von Skinoren Gel bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Skinoren Gel zur Behandlung von Acne vulgaris bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht ausreichend untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Skinoren Gel zur Behandlung von papulopustulöser Rosazea bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht ausreichend untersucht.

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Art der Anwendung

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

Ein Okklusivverband oder Abdeckverbände sind nicht zu verwenden und die Hände sind nach dem Auftragen des Gels zu waschen.

Bei Hautreizungen (siehe Abschnitt 4.8. „Nebenwirkungen“) sollte die Menge des Gels pro Anwendung reduziert werden oder die Häufigkeit der Anwendung von Skinoren Gel auf einmal täglich beschränkt werden, bis die Reizung abgeklungen ist. Falls erforderlich, ist die Behandlung vorübergehend für einige Tage auszusetzen.

Es ist wichtig, Skinoren Gel während des gesamten Behandlungszeitraumes regelmäßig anzuwenden. Die Anwendungsdauer für Skinoren Gel kann individuell unterschiedlich sein und wird auch durch den Schweregrad der Hauterkrankung bestimmt.

Akne

Eine deutliche Besserung ist im Allgemeinen nach etwa 4 Wochen zu verzeichnen. Um optimale Resultate zu erzielen, kann Skinoren Gel entsprechend dem klinischen Ergebnis über mehrere Monate angewendet werden. Im Falle ausbleibender Besserung nach einem Monat oder bei Verschlimmerung der Akne ist Skinoren Gel abzusetzen und andere therapeutische Maßnahmen sind in Erwägung zu ziehen.

Rosazea

Erste signifikante therapeutische Effekte wurden nach einer Behandlungsdauer von 4 Wochen beobachtet. Übereinstimmend mit den klinischen Befunden kann Skinoren Gel zur Erreichung optimaler Ergebnisse über mehrere Monate angewendet werden. Wenn nach 2 Monaten keine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Rosazea eintritt, sollte Skinoren Gel abgesetzt und andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Skinoren Gel enthält Benzoesäure, die leichte Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten hervorrufen kann, und Propylenglycol, das Hautreizungen hervorrufen kann. Es ist zu beachten, dass der Kontakt mit Augen, Mund und anderen Schleimhäuten vermieden wird, und die Patienten sollten dementsprechend darauf hingewiesen werden (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische

Daten zur Sicherheit“). Bei versehentlichem Kontakt sind Augen, Mund und/oder betroffene Schleimhäute mit reichlich Wasser zu spülen. Bei Anhalten der Augenreizung soll der Patient einen Arzt aufsuchen. Die Hände sind nach jeder Anwendung von Skinoren Gel zu waschen.

Es wird empfohlen, während der Anwendung von Skinoren Gel bei Patienten zur Behandlung von Rosazea auf eine gleichzeitige Behandlung mit alkoholischen Reinigungsmitteln, Tinkturen und Adstringentien, abrasiven Mitteln und Peelings zu verzichten.

Die Verschlechterung von Asthma bei Patienten, die mit Azelainsäure behandelt wurden, wurde selten während der Post-Marketing-Überwachung berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien von Skinoren Gel mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt. Eine Beeinträchtigung der Sicherheit des Präparates durch Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile von Skinoren Gel mit anderen Präparaten ist nicht zu erwarten.

In keiner der kontrollierten klinischen Studien wurden arzneimittelspezifische Interaktionen festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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 keine negativen Auswirkungen in Tieren gezeigt wurden, vom 3 – 32-fachen 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

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten ¹
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit (die mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Angioödem, Anschwellen der Augen, geschwollenes Gesicht, Dyspnoe), Verschlechterung von Asthma (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Kontakt dermatitis, Akne*	Hautirritation, Urticaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Im Bereich der Applikationsstelle: Brennen, Schmerzen, Juckreiz	Im Bereich der Applikationsstelle: Ausschlag, Parästhesie, Trockenheit, Ödem*	Im Bereich der Applikationsstelle: Erythem, Exfoliation**, Wärme**, Verfärbung**, Beschwerden*, Urticaria*	

* Für die Indikation Rosacea

** Für die Indikation Akne

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

Azelainsäure über den physiologischen Wert verursacht. Die Anwendung von Skinoren Gel 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 Gel 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 das Bedienen von Maschinen

Skinoren Gel hat keinen 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 Pruritus, Brennen und Schmerzen am Verabreichungsort.

Die Häufigkeiten der in klinischen Studien und Post-Marketing-Überwachung beobachteten Nebenwirkungen in der unten angeführten Tabelle entsprechen der Häufigkeit gemäß MedDRA.

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle

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

Kinder und Jugendliche

Behandlung von Acne vulgaris bei Jugendlichen im Alter von 12 – 18 Jahren:

In 4 klinischen Studien der Phase II und II/III, in die Jugendliche von 12 – 17 Jahren eingeschlossen wurden (120/383; 31 %), war die absolute Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse für Skinoren Gel ähnlich in der Altersklasse 12 – 17 Jahre (40 %), bei Patienten ≥ 18 Jahre (37 %) und in der gesamten Patientenpopulation (38 %). Diese Ähnlichkeit trifft ebenso zu in der Gruppe 12 – 20 Jahre (40 %).

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: D10AX03

Akne:

Die therapeutische Wirksamkeit von Azelainsäure bei Akne basiert vermutlich auf einer antimikrobiellen Wirkung und einem direkten Einfluss auf die Hyperkeratosis follicularis.

In vitro und *in vivo* hemmt Azelainsäure die Proliferation von Keratinozyten und normalisiert die bei Akne gestörten terminalen Differenzierungsprozesse der Epidermis.

Klinisch werden eine signifikante Reduktion der Besiedlungsdichte von *Propionibacterium acnes* und eine deutliche Abnahme des Anteils freier Fettsäuren in den Lipiden der Hautoberfläche beobachtet.

In zwei doppelblinden randomisierten klinischen Studien war Skinoren Gel in der medianen Reduktion der Summe von Papeln und Pusteln seiner Grundlage signifikant überlegen und 6 % weniger wirksam als Benzoylperoxid 5 % ($p = 0,056$).

Die Wirksamkeit von Skinoren Gel bei Komedonen wurde in diesen Studien als sekundärer Parameter bewertet. Skinoren Gel war bei der medianen relativen Reduktion der Komedonen wirksamer als die Grundlage und weniger wirksam im Vergleich zu Benzoylperoxid 5 %.

Rosacea:

Während die Pathophysiologie der Rosacea noch nicht vollständig aufgeklärt ist, besteht wachsender Konsens darüber, dass eine Entzündung und der damit einhergehende Anstieg mehrerer entzündungsfördernder Effektormoleküle wie z.B. Kalikrein-5 und Cathelicidin sowie reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species = ROS), ein zentraler Prozess dieser Erkrankung ist.

Es wurde gezeigt, dass Azelainsäure die Entzündungsreaktion in normalen menschlichen Keratinozyten moduliert, indem sie

- a) den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor γ (PPAR γ) aktiviert;
- b) die Transaktivierung des nuklearen Faktors κB (NF- κB) hemmt;
- c) die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen hemmt und

d) die Freisetzung von ROS aus Neutrophilen hemmt, sowie einen direkten abbauenden Effekt auf bestehende ROS hat.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Azelainsäure die Ausprägung von Kallikrein-5 und Cathelicidin in drei Modellen direkt hemmt: *in vitro* (humane Keratinozyten), in muriner Haut und in der Gesichtshaut von Patienten mit Rosazea.

Diese entzündungshemmenden Eigenschaften von Azelainsäure könnten eine Rolle in der Behandlung von Rosazea spielen.

Während die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse in Bezug auf Kallikrein-5 und Cathelicidin und deren Einfluß auf die Pathophysiologie von Rosazea noch nicht in einer großen klinischen Studie ausreichend bewiesen wurde, scheinen Initialstudien an menschlicher Gesichtshaut die *in-vitro*- und murinen Ergebnisse zu bestätigen.

In den zwei 12-wöchigen, Vehikel-kontrollierten klinischen Studien bei papulopustulöser Rosazea erwies sich Skinoren Gel seinem Vehikel im Hinblick auf die Reduktion entzündlicher Läsionen, die allgemeine Beurteilung durch die Untersuchenden, die Gesamtbesserungsrate sowie die Besserung von Erythemen statistisch signifikant überlegen. In der klinischen Studie bei papulopustulöser Rosazea mit dem Vergleichspräparat 0,75 % Metronidazol-Gel zeigte Skinoren Gel eine signifikante Überlegenheit im Hinblick auf die Reduktion der Zahl der Läsionen (72,7 % gegenüber 55,8 %) sowie auf die Gesamtbesserungsrate und die Besserung des Erythems (56 % gegenüber 42 %). Die Rate der unerwünschten Wirkungen an der Haut, die in den meisten Fällen leicht bis mittelschwer waren, betrug 25,8 % bei Skinoren Gel und 7,1 % bei 0,75 % Metronidazol-Gel. In den drei klinischen Studien zeigten sich keine nennenswerten Auswirkungen auf die Teleangiektasien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Azelainsäure penetriert nach topischer Anwendung des Gels 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 20 % Creme) wurden insgesamt 3,6 % der applizierten Dosis perkutan resorbiert. Klinische Untersuchungen an Aknepatienten ergaben ähnliche Resorptionsraten für Azelainsäure aus Skinoren Gel und Skinoren 20 % Creme.

Ein Teil der durch die Haut aufgenommenen Azelainsäure wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der übrige Teil wird durch β -Oxidation zu Dicarbonsäuren mit kürzerer Kettenlänge abgebaut (C7, C5), die ebenfalls im Urin gefunden wurden.

Nach achtwöchiger, zweimal täglicher Behandlung mit Skinoren Gel befanden sich die Steady-state-Plasmaspiegel von Azelainsäure bei Rosazeapatienten im gleichen Bereich wie die von Probanden und Aknepatienten mit normaler Ernährung. Dies zeigt, dass das Ausmaß der perkutanen Resorption von Azelainsäure bei zweimal täglicher Anwendung von Skinoren Gel die systemische Belastung mit Azelainsäure aus der Nahrung und endogenen Quellen nicht in klinisch bedeutsamem Maß erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität, zeigten kein besonderes Risiko für den Menschen. 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 embryofetale 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 Sektion 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 der Body Surface Area (BSA). Es wurden keine Effekte auf die sexuelle Reifung des Fetus in dieser Studie beobachtet.

In-vitro- und *in-vivo*-Studien mit Azelainsäure zeigten keinen Hinweis auf mutagene Effekte bei Keim- und Körperzellen. Konventionelle Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit oraler Gabe von Azelainsäure wurden nicht durchgeführt. In einer 26 Wochen dauernden Studie zur Haut-Karzinogenität in männlichen und weiblichen transgenen (Tg.AC) Mäusen erhöhte Skinoren Gel und die Trägersubstanz des Gels die Anzahl von Papillomen an der Applikationsstelle bei männlichen und weiblichen Mäusen bei einer zweimal täglichen Applikation. Dieser Effekt wurde nach einmaliger Applikation bei männlichen und weiblichen Mäusen nicht beobachtet. Dieser Effekt kann mit dem Auftragen der Trägersubstanz verbunden sein. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse bei Tieren für den Menschen ist

unklar, besonders angesichts der unsicheren Validität des Tg.AC-Testsystems.

Bei Kontakt der Azelainsäure mit den Augen von Affen und Kaninchen zeigten sich mittelschwere bis schwere Irritationen. Deshalb ist Augenkontakt zu vermeiden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

(3-sn-Phosphatidyl)cholin
mittelkettige Triglyceride
Polysorbat 80
Propylenglycol
Carbomer 980
Natriumhydroxid
Natriumedetat (Ph.Eur.)
gereinigtes Wasser
Benzoesäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Epoxid-Innenbeschichtung und Polyethylen-Schraubkappe.
Tuben zu 5 g, 30 g, 50 g und 2 × 50 g
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 92298.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig