

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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:

125 mg (12,5 %) Propylenglykol, 2 mg (0,2 %) Benzoesäure und 11,5 mg Cetylstearylalkohol pro Gramm Creme.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, opake Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Skinoren Creme ist zweimal täglich (morgens und abends) dünn auf die erkrankten Hautstellen aufzutragen und vorsichtig einzumassieren. Etwa 2,5 cm (= 0,5 g) Creme reichen z.B. für die gesamte Gesichtsfläche aus.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Vor der Anwendung von Skinoren ist die Haut sorgfältig mit reinem Wasser, gegebenenfalls mit einem milden Hautreinigungsmittel, zu waschen und zu trocknen.

Auf eine regelmäßige Anwendung von Skinoren Creme über den gesamten Behandlungszeitraum ist unbedingt zu achten.

Im Falle nicht akzeptabler Irritationen der Haut (siehe Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen") sollte die Menge an Skinoren Creme pro Anwendung reduziert oder die Häufigkeit der Anwendung von Skinoren Creme auf einmal täglich beschränkt werden, bis die Irritation der Haut verschwindet. Falls erforderlich, kann die Behandlung vorübergehend für einige Tage ausgesetzt werden. Es liegen Daten aus klinischen Studien zu einer kontinuierlichen Anwendung bis zu einem Jahr vor.

Die Anwendungsdauer kann individuell variieren und wird auch durch den Schweregrad der Akne bestimmt. Eine deutliche Besserung ist im Allgemeinen nach etwa 4 Wochen zu verzeichnen. Um optimale Resultate zu erzielen, kann Skinoren entsprechend dem klinischen Ergebnis über mehrere Monate angewendet werden.

Im Falle ausbleibender Besserung oder Verschlechterung der Akne nach einem Monat ist Skinoren abzusetzen, und andere therapeutische Maßnahmen sind in Erwägung zu ziehen.

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bei der Anwendung von Skinoren Creme an Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Skinoren Creme bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine gezielten Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Nur zur äußerlichen Anwendung.

Es ist darauf zu achten, dass bei der Anwendung von Skinoren Creme der Kontakt mit Augen, Mund- und/oder anderen Schleimhäuten vermieden wird. Patienten sind dementsprechend vom Arzt zu instruieren (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Bei versehentlichem Kontakt sind Augen, Mund und/oder andere betroffene Schleimhäute mit viel Wasser zu spülen. 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 Wechselwirkungsstudien 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- und Fetalentwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Allerdings reichen die Dosierungen, bei denen keine negativen Auswirkungen in Tieren gezeigt wurden, über

Studien 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 in die Muttermilch übergeht. Ein In-vitro-Gleichgewichtsdialyse-Experiment zeigte jedoch einen möglichen Übergang des Wirkstoffes in die Muttermilch. Der Übergang von Azelainsäure in die Muttermilch lässt aber keine signifikante Veränderung der Grundspiegel von Azelainsäure in der Milch erwarten, da Azelainsäure in der Milch nicht konzentriert wird und weniger als 4% der topisch applizierten Azelainsäure systemisch resorbiert wird und somit die endogene Exposition mit Azelainsäure nicht über den physiologischen Bereich hinaus ansteigt.

Bei der Anwendung von Skinoren Creme an stillenden Frauen ist jedoch Vorsicht geboten.

Säuglinge dürfen nicht in Kontakt mit der behandelten Haut/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 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 am Verabreichungsort waren Brennen, Pruritus und Erythem.

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

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immun- systems				Überempfindlichkeit (die mit einer oder mehreren der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Angioödem ¹ , Kontaktdermatitis ¹ , Anschwellen der Augen ¹ , geschwollenes Gesicht ¹),

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
				Verschlechterung von Asthma (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Seborrhoe, Akne, Hautdepigmen- tierung	Cheilitis, Urtikaria ¹ , Ausschlag ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	am Verab- reichungsort: Brennen, Pruritus, Erythem	am Verab- reichungsort: Exfoliation Schmerzen, Trockenheit, Verfärbung, Irritation	am Verab- reichungsort: Parästhesie, Dermatitis, Beschwerden, Ödeme	am Verabreichungsort: Vesikel (Bläschen), Ekzem, Wärmegefühl, Ulcus

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

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

Kinder und Jugendliche:

In klinischen Studien an Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren (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 über das folgende nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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

Als Grundlage der therapeutischen Wirksamkeit von Skinoren Creme bei Akne sind die antimikrobielle Eigenschaft sowie eine direkte Beeinflussung der folliculären Hyperkeratose anzunehmen.

Klinisch werden eine signifikante Verringerung der Besiedlungsdichte mit *Propionibacterium acnes* und eine signifikante Reduktion des Anteils der freien Fettsäuren in den

Hautoberflächenlipiden beobachtet. *In vitro* Untersuchungen zeigten keine gegenüber Azelainsäure resistenten Varianten von *Propionibacterium acnes* und *Staphylococcus epidermidis*. Dies deutet darauf hin, dass im Verlauf einer Behandlung mit Azelainsäure das Auftreten mikrobieller Resistenzen unwahrscheinlich ist.

In vitro und *in vivo* hemmt Azelainsäure die Proliferation von Keratinozyten und normalisiert die bei Akne gestörten terminalen Differenzierungsprozesse der Epidermis. Azelainsäure beschleunigt die Komedolyse von Tetradecan-induzierten Komedonen im Kaninchen-Ohr-Modell. Mehrere *in vitro* und *ex-vivo* Untersuchungen weisen darauf hin, dass Azelainsäure durch Verringerung der Entstehung pro-entzündlicher, reaktiver Sauerstoffspezies eine entzündungshemmende Wirkung ausübt.

In humanen dermalen Sicherheitsstudien ergab sich kein Hinweis auf phototoxische und photoallergische Wirkungen von Skinoren Creme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Azelainsäure penetriert nach topischer Applikation der Creme in alle Schichten der menschlichen Haut, in geschädigte Haut rascher als in intakte. Insgesamt 3,6% der applizierten Dosis werden nach einmaliger topischer Anwendung von 1 g Azelainsäure (5 g Skinoren Creme) perkutan resorbiert.

Ein Teil der durch die Haut aufgenommenen Azelainsäure wird in unveränderter Form mit dem Harn ausgeschieden. Der übrige Teil wird durch β -Oxidation zu Dicarbonsäuren mit kürzeren Ketten abgebaut (C7, C5), die ebenfalls im Urin gefunden wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In systemischen Verträglichkeitsprüfungen nach wiederholter oraler und dermalen Verabreichung von Azelainsäure und der Creme-Formulierung ergaben sich keine Hinweise, dass Nebenwirkungen selbst unter extremen Bedingungen wie großflächiger Applikation oder Okklusion 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 von Toxizität mütterlicherseits 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 3-fachen des MRHD basierend auf dem BSA. Es wurden keine Effekte auf die sexuelle Reifung des Fetus in dieser Studie beobachtet.

Fertilitätsstudien in Tieren ergaben keinen Hinweis auf ein solches Risiko während der therapeutischen Anwendung von Skinoren.

In vitro- und *in vivo*-Untersuchungen mit Azelainsäure ergaben keinen Hinweis auf mutagene Effekte für Keimzellen und somatische Zellen.

Spezielle Tumorigenitätsstudien wurden mit Skinoren Creme nicht durchgeführt. Solche Untersuchungen wurden als nicht notwendig erachtet, da Azelainsäure im normalen Säugetier-Metabolismus auftritt und aufgrund der chemischen Natur der Verbindung und der verfügbaren Daten aus präklinischen Studien, die auf ein Fehlen von Zielorgantoxizität, ein Fehlen von proliferativen Veränderungen und ein Fehlen von Genotoxizität/Mutagenität hindeuten, keine Risiken im Hinblick auf das tumorigene Potential vorhersehbar sind.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Skinoren Creme auf der Haut von Kaninchen zeigten leichte Unverträglichkeitsreaktionen.

Augenkontakt ist zu vermeiden, da Studien zur lokalen Verträglichkeit eine mittel- bis hochgradige Reizwirkung am Auge von Affen und Kaninchen zeigten.

Skinoren Creme zeigte keine komedogene Wirkung am Kaninchenohr.

Im Maximierungstest zeigten sich beim Meerschweinchen keine Anzeichen für sensibilisierende Eigenschaften des Wirkstoffs.

Azelainsäure, die einmalig intravenös verabreicht wurde, hatte keinen Effekt auf das Nervensystem (Irwin Test), die Herzkreislauffunktion, den Stoffwechsel, die glatte Muskulatur und die Leber – und Nierenfunktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoessäure (E210),
Cetearyl-Octanoat + Isopropylmyristat (PCL Liquid®),
Glycerol 85%,
Propylenglykol,
Gereinigtes Wasser,
Macrogolglycerolstearate,
Glycerolmonostearat 40-55,
Cetylstearylalkohol

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses innerhalb von 6 Monaten aufbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Innenschicht aus Epoxydharz und Schraubkappe aus Polyethylen.

Tube mit 30 g

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18823

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.12.1989

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.03.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig