

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Skinoren

Wirkstoff: Azelainsäure

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Aliphatische Dicarbonsäure/Aknetherapeutikum

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 g Creme enthält

0,2 g (20 %) Azelainsäure.

3.3 Sonstige Bestandteile

Skinoren Creme ist eine Öl/Wasser-Emulsion mit etwa 51 % gereinigtem Wasser. Sie enthält Macrogolstearat 1000, Cutina CBS¹, Cetearyl octanoat (PCL-liquid), Propylenglykol, Glycerol sowie Benzoesäure.

4. Anwendungsgebiete

Topische Behandlung der Akne vulgaris.

5. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen der Creme.

6. Nebenwirkungen

Brennen tritt häufig vorwiegend innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen und gelegentlich während der gesamten Behandlungsdauer auf.

Rötung, Jucken und Stechen treten gelegentlich auf, seltener ab dem 2. Monat der Behandlung. Gelegentlich kann die Haut am Anfang der Behandlung schuppen. In sehr seltenen Fällen können allergische Hautreaktionen (z. B. Hautausschlag) auftreten.

Bei länger anhaltenden, ausgeprägten irritativen Reaktionen ist die Anwendungshäufigkeit bis zum Abklingen der Reizsymptome zu reduzieren oder die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen (siehe „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“).

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Keine bekannt

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

¹ Gemisch aus Monodiglyceriden, Fettalkoholen, Triglyceriden und Wachsen.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Im allgemeinen ist Skinoren 2mal täglich (morgens und abends) anzuwenden. Skinoren ist hierbei nicht zu dünn aufzutragen.

Sollte aufgrund ausgeprägter irritativer Reaktionen (siehe „Nebenwirkungen“) eine Reduktion der Anwendungshäufigkeit auf 1mal täglich oder eine kurzfristige Behandlungsunterbrechung erforderlich sein, so ist nach Abklingen der Reizsymptome die Anwendungshäufigkeit wieder auf 2mal täglich zu steigern und die Behandlung regelmäßig weiterzuführen.

11. Art und Dauer der Anwendung

Vor der Anwendung von Skinoren ist die Haut sorgfältig mit einem milden Reinigungsmittel (Syndet, Detergenz) und Wasser zu säubern.

Skinoren ist entsprechend den Dosierungshinweisen in ausreichend bemessener Menge auf die erkrankten Hautbezirke aufzutragen und gründlich in die Haut einzureiben. Auf eine regelmäßige Anwendung von Skinoren über den gesamten Behandlungszeitraum ist unbedingt zu achten.

Die Anwendungsdauer für Skinoren 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 über mehrere Monate, falls erforderlich, angewendet werden. Klinische Erfahrungen liegen für einen kontinuierlichen Anwendungszeitraum bis zu einem Jahr vor.

Zur Beachtung:

Skinoren ist zur äußerlichen Anwendung auf der Haut bestimmt. Es ist darauf zu achten, daß Skinoren nicht auf Schleimhäute (Nasenschleimhaut, Lippen) und nicht ins Auge gelangt. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen sind diese sofort mit reichlich Wasser gründlich auszuspülen.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Skinoren ist zur äußerlichen Anwendung bestimmt. Aufgrund tierexperimenteller Befunde ist bei versehentlicher Einnahme größerer Mengen Erbrechen möglich.

Organtoxische Veränderungen sind jedoch nicht zu erwarten.

Am Auge führt Skinoren zu erheblichen Reizungen. Daher ist ein Kontakt mit den Augen zu vermeiden.

b) Therapie von Intoxikationen

Bei Kontakt von Skinoren mit den Augen sind diese sofort mit reichlich Wasser gründlich auszuspülen.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Der Wirkungsmechanismus von Azelainsäure ist nicht aufgeklärt.

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

Unter der Behandlung mit Skinoren sind eine signifikante Verringerung der Besiedelungsdichte mit *Propionibacterium acnes* und eine signifikante Reduktion des Anteils der freien Fettsäuren in den Hautoberflächenlipiden zu verzeichnen.

Azelainsäure beschleunigt die Komedolyse von Tetradecan-induzierten Komedonen im Kaninchen-Ohr-Modell.

Elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen von Hautbiopsien zeigen nach der Behandlung mit Skinoren ultrastrukturelle Änderungen, insbesondere der Keratohyalingranula bzw. des für die Keratinisierung wichtigen Filaggrins. Diese Befunde legen die Schlußfolgerung nahe, daß Skinoren unter klinischen Bedingungen die Keratinozyten und das Keratinisierungsmuster beeinflusst.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

In tierexperimentellen Untersuchungen zur systemischen Verträglichkeit zeigte sich, daß sich sowohl nach der Verabreichung des Wirkstoffs als auch der Creme-Formulierung bis zu zum Teil maximal applizierbaren Mengen weder systemisch noch lokal organotoxische Effekte nachweisen ließen. Ein Vergiftungsrisiko ist deshalb auch bei p.o. Aufnahme größerer Mengen der Formulierung nicht zu erwarten.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen mit dem Wirkstoff ergaben keine Hinweise auf genotoxische Effekte für Keim- und somatische Zellen. Weiterhin gibt es aus den durchgeführten tierexperimentellen und klinischen Studien sowie aus In-vitro-Untersuchungen zur Charakterisierung biochemischer und zellulärer Wirkungsmechanismen von Azelainsäure keine Anhaltspunkte für mögliche proliferationsauslösende oder tumorpromovierende Effekte. Bestimmte Untersuchungsergebnisse deuten eher auf eine hemmende Wirkung der Azelainsäure auf verschiedene Tumorzelllinien in vitro und auf maligne Melanozyten der menschlichen Haut in vivo hin. Die vorliegenden Daten lassen für die topische Anwendung von Azelainsäure beim Menschen kein tumorignes Potential erwarten.

Im Maximierungstest zeigten sich bei Meerschweinchen keine Anzeichen für sensibilisierende Eigenschaften des Wirkstoffs. Auch aus der klinischen Prüfung liegen keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potential vor.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit dem Wirkstoff an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben keine Hinweise auf ein Anwendungsrisiko während der Schwangerschaft.

Die Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Skinoren auf der Haut sowie die Erfahrungen aus den klinischen Prüfungen sprechen nicht gegen die vorgesehene therapeutische Anwendung der Zubereitung. Lokale Verträglichkeitsprüfungen mit der Zubereitung am Auge von Affe und Kaninchen zeigten eine mittel- bis hochgradige Reizwirkung. Augenkontakt ist deshalb zu vermeiden. Bei versehentlicher Kontamination kann es zur Auslösung von Reizerscheinungen (Brennen, Tränenfluß, Rötung) kommen. In diesem Fall sollte das Auge umgehend mit klarem Wasser gespült werden.

Insgesamt sprechen die vorliegenden toxikologischen Befunde sowie die Erfahrungen aus der klinischen Anwendung von Azelainsäure am Menschen nicht gegen die bestimmungsgemäße therapeutische Verwendung von Skinoren.

13.3 Pharmakokinetik

Azelainsäure penetriert nach dermalen Applikation der Creme in alle Schichten der menschlichen Haut. Die Penetration in geschädigte Haut erfolgt rascher als in intakte Haut. Nach einmaliger Applikation von 5 g Creme auf Gesicht, oberen Rücken oder Brust — die typischen Regionen der Akne-Läsionen — wurden insgesamt 3,6 % der applizierten Dosis perkutan resorbiert. Daraus errechnet sich bei 2mal täglicher Anwendung von 5 g Creme eine systemische Wirkstoffbelastung von 1 – 1,5 mg/kg Körpergewicht. Azelainsäure wird zu 43 % an Plasmaproteine gebunden. Wegen der geringen perkutanen Resorption dürfte die pro Tag über die Muttermilch auf den Säugling übergehende Azelainsäuredosis von weniger als 200 µg (entsprechend 0,01 % der Dosis von 2mal 5 g Creme) zu vernachlässigen sein.

Untersuchungen am trächtigen Kaninchen zeigten, daß Azelainsäure nur in äußerst geringem Ausmaß die Blut-Plazenta-Schranke ($< 0,1$ % der systemisch verfügbaren Dosis) passiert. Azelainsäure oder Metaboliten der Azelainsäure kumulieren nicht in Foeten.

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 (C_7 , C_5 -Carbonsäuren) abgebaut, die ebenfalls im Harn nachgewiesen wurden.

13.4 Bioverfügbarkeit

Für die therapeutische Anwendung nicht erforderlich.

14. Sonstige Hinweise

Schwangerschaft

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen (Fertilität, Embryotoxizität, Teratogenität) am Tier haben keinen Anhaltspunkt für ein Anwendungsrisiko während der Schwangerschaft ergeben.

Stillzeit

Die mit der Muttermilch dem Säugling pro Tag theoretisch zugeführte Menge an Azelainsäure ist vernachlässigbar und impliziert, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der äußerst geringen Toxizität, kein Anwendungsrisiko.

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über +30°C aufbewahren bzw. lagern.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Tube mit 30 g Creme

18. Stand der Information

August 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/704-324