Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

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

15 mg Polysorbat 80 / g Gel

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Weißes bis gelblich-weißes undurchsichtiges 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 und Art der Anwendung

Skinoren Gel ist ausschließlich zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Dosierung:
Skinoren Gel ist zweimal täglich (morgens und abends) auf die erkrankten Hautstellen aufzutragen und vorsichtig einzureiben. Etwa 0,5 g = 2,5 cm Gel reichen für die gesamte Gesichtsfläche aus.

Pädiatrische Patientengruppe:
Anwendung bei Jugendlichen (12 - 18 Jahre) zur Behandlung von Acne vulgaris. Bei der Anwendung von Skinoren Gel an Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Skinoren Gel zur Behandlung von Akne vulgaris bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht nachgewiesen.
Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Skinoren Gel zur Behandlung von papulopustulöser Rosazea bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht nachgewiesen.

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

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine gezielten Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine gezielten 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 anschließend abzutrocknen. Ein mildes Hautreinigungsmittel kann verwendet werden.
Okklusion oder Verband sind nicht zu verwenden; die Hände sind nach dem Auftragen des Gels zu waschen.
Bei Hautreizungen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) sollte die Menge von Skinoren Gel pro Anwendung reduziert oder die Häufigkeit der Anwendung auf einmal täglich beschränkt werden, bis die Hautreizung verschwindet. Falls erforderlich, ist die Behandlung 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 oder Verschlechterung der Akne nach einem Monat ist Skinoren Gel abzusetzen, und andere therapeutische Maßnahmen sind in Erwägung zu ziehen.

Rosazea:
Eine deutliche Besserung ist im Allgemeinen nach etwa 4 Wochen zu verzeichnen. 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Nur zur äußerlichen Anwendung.

Bei der Anwendung von Skinoren Gel ist der Kontakt mit Augen, Mund- und anderen Schleimhäuten zu vermeiden. Patienten sind dementsprechend zu instruieren (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Bei versehentlichem Kontakt sind Augen, Mund und/oder andere betroffene Schleimhäute mit reichlich Wasser zu spülen. Sollte eine Augenreizung

anhalten, ist der Arzt aufzusuchen. Die Hände sind nach jeder Anwendung von Skinoren Gel zu waschen.

Skinoren Gel enthält 1 mg Benzoesäure pro Gramm. Benzoesäure kann lokale Reizungen hervorrufen.

Skinoren Gel enthält 120 mg Propylenglycol pro Gramm.

Skinoren Gel enthält 15 mg Polysorbat 80 pro Gramm. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Es wird empfohlen, während der Anwendung von Skinoren Gel zur Behandlung von Rosazea auf eine gleichzeitige Behandlung mit alkoholischen Reinigungsmitteln, Tinkturen und Adstringentien, abrasive Mittel und Peelings zu verzichten

Eine Verschlechterung von Asthma bei mit Azelainsäure behandelten Patienten wurde in Anwendungsbeobachtungen selten berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Die Zusammensetzung von Skinoren Gel gibt keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Unbedenklichkeit des Präparates durch unerwünschte Wechselwirkungen der einzelnen Bestandteile. In keiner der kontrollierten klinischen Studien wurden Arzneimittel-spezifische Interaktionen festgestellt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Zur topischen Anwendung von Azelainsäure bei Schwangeren liegen keine adäquaten und 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 negative 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 sich Azelainsäure nicht in der Milch anreichert und die systemische Aufnahme weniger als 4% der topisch applizierter Azelainsäure beträgt und keinen Anstieg der endogenen Azelainsäure über den physiologischen Wert hinaus verursacht. Bei der Anwendung von Skinoren Gel 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 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 die Fähigkeit zum 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 Anwendungsbeobachtungen am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Pruritus, Brennen und Schmerzen am Verabreichungsort.

Die Häufigkeiten der in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen beobachteten Nebenwirkungen in der unten angeführten Tabelle entsprechen der Häufigkeit gemäß MedDRA.

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 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[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 Unterhautzell-gewebes			Kontakt-dermatitis, Akne*	Hautirritation, Urticaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Im Bereich der Applikations-stelle: Brennen, Schmerzen, Juckreiz	Im Bereich der Applikations-stelle: Ausschlag, Parästhesie, Trockenheit, Ödem*	Im Bereich der Applikations-stelle: Erythem, Exfoliation**, Wärme**, Verfärbung**, Beschwerden*, Urticaria*	

* Indikation Rosacea
** Indikation Akne
[1]Diese Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung von Skinoren Gel berichtet.

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

Eine Verschlechterung von Asthma bei mit Azelainsäure behandelten Patienten wurde in Anwendungsbeobachtungen selten berichtet.

Pädiatrische Patientengruppe:

Behandlung von Akne vulgaris bei Jugendlichen im Alter von 12 - 18 Jahren:

In 4 klinischen Phase II und II/III-Studien an Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren (120/383; 31%) war die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen von Skinoren Gel bei der Altersgruppe von 12 - 17 Jahren (40%), ≥18 Jahre (37%) und für die Gesamtpopulation der Patienten (38%) ähnlich. Diese Ähnlichkeit gilt auch für die Altersgruppe von 12 - 20 Jahren (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 über das 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: D10A X03

Akne:
Die therapeutische Wirksamkeit von Azelainsäure bei Akne basiert vermutlich auf einer antibakteriellen 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 deutliche Reduktion der Besiedelungsdichte von *Propionibacterium acnes* und des Anteils freier Fettsäuren an den Hautoberflächenfetten beobachtet.

In zwei doppelblinden randomisierten Studien erwies sich Skinoren Gel in der medianen Reduktion der Summe von Papeln und Pusteln der Grundlage signifikant überlegen und war um 6 % weniger wirksam als Benzoylperoxid 5 % (p=0,056).
Die Wirksamkeit von Skinoren Gel bei Komedonen wurde in diesen Studien als sekundärer Parameter bewertet. In der medianen relativen Reduktion der Komedonen war Skinoren Gel wirksamer als die Grundlage und weniger wirksam im Vergleich zu Benzoylperoxid 5%.

Rosazea:
Während die Pathophysiologie der Rosazea noch nicht vollständig aufgeklärt ist, besteht wachsender Konsens darüber, dass eine Entzündung und der damit einhergehende Anstieg mehrerer entzündungsfördernder Effektormoleküle wie z.B. Kallikrein-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 y (PPARy) aktiviert;

b) die Transaktivierung des nuklearen Factors kB (NF-kB) hemmt;

c) die Produktion von entzündungsfördernden Zykotinen 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 Metronidazol 0,75 % - 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 Metronidazol 0,75 % - 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 (verabreicht als 5 g Skinoren 20% - Creme) wurden insgesamt 3,6% der applizierten Dosis perkutan resorbiert. Klinische Untersuchungen an Aknepatienten ergaben vergleichbare Resorptionsraten für Azelainsäure aus Skinoren Gel und Skinoren Creme.

Ein Teil der durch die Haut aufgenommenen Azelainsäure wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der übrige Teil wird durch ß-Oxidation zu Dicarbonsäuren mit kürzeren Ketten abgebaut (C_7, C_5), die ebenfalls im Urin gefunden wurden.

Nach achtwöchiger, zweimal täglicher Behandlung mit Skinoren Gel befanden sich die Steady-state-Plasmaspiegel von Azelainsäure bei Rosazea-Patienten 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
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 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 3 fachen 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 v*ivo 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 Affen- und Kaninchenaugen zeigten sich mittelschwere bis schwere Irritationen. Deshalb ist Augenkontakt zu vermeiden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzoesäure (E210)
Carbomer
Dinatriumedetat
Lecithin
Polysorbat 80
Propylenglycol
Gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid
Mittelkettige Triglyceride

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 Innenbeschichtung aus Epoxid und Schraubkappe aus Polyethylen

Tuben zu 5g, 30g, 50g und 2x50g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. INHABER DER ZULASSUNG

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24583

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.07.2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.04.2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig