

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Skinoren 20% crème

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de Skinoren 20% crème contient 200 mg (20 %) d'acide azélaïque.

Excipients à effet notoire:

125 mg de propylène glycol par g de crème

2 mg d'acide benzoïque par g de crème

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

Crème blanche et opaque.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement local de l'acné vulgaire.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Mode d'administration

Voie cutanée.

### Posologie

Appliquer Skinoren 20% crème 2 x par jour (matin et soir) et faire pénétrer en massant doucement la peau. Environ 2,5 cm de crème suffisent pour traiter toute la surface du visage.

Avant d'appliquer Skinoren 20% crème, nettoyer soigneusement la peau à l'eau claire, éventuellement avec un savon doux, puis sécher la peau.

Skinoren 20% crème doit être utilisé régulièrement pendant toute la durée du traitement.

La durée du traitement par Skinoren 20% crème peut varier d'un individu à l'autre et dépend également de la sévérité de l'acné. Une nette amélioration s'observe généralement après environ 4 semaines. Afin d'obtenir un résultat optimal, utiliser Skinoren 20% crème sans interruption pendant plusieurs mois. Il existe une expérience clinique avec une utilisation continue pendant une période d'1 an.

En cas d'irritation cutanée excessive (voir rubrique 4.8 Effets indésirables), diminuer la quantité de crème appliquée ou diminuer la fréquence d'administration de Skinoren 20% crème à une seule fois par jour, jusqu'à la disparition des symptômes d'irritation. Si nécessaire, on peut interrompre temporairement le traitement pendant quelques jours.

### Population pédiatrique

Utilisation chez les adolescents (12 – 18 ans). Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose lorsqu'on utilise Skinoren 20% crème chez des adolescents âgés de 12 à 18 ans.

La sécurité et l'efficacité de Skinoren 20% crème chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

### Patients âgés

Aucune étude ciblée n'a été menée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Patients avec altération de la fonction hépatique

Aucune étude ciblée n'a été menée chez les patients présentant une fonction hépatique réduite.

### Patients avec altération de la fonction rénale

Aucune étude ciblée n'a été menée chez les patients présentant une fonction rénale réduite.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Exclusivement destiné à un usage cutané.

Informez les patients que Skinoren 20% crème ne peut pas entrer en contact avec les yeux, la bouche ou les muqueuses (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). En cas de contact accidentel de Skinoren 20% crème avec les yeux, la bouche ou les muqueuses, rincer immédiatement et abondamment à l'eau les zones touchées. Si l'irritation oculaire persiste, consulter un médecin. Se laver les mains après chaque utilisation de Skinoren 20% crème.

L'acide benzoïque est légèrement irritant pour la peau, les yeux et les muqueuses. Le propylène glycol peut provoquer une irritation cutanée.

Bien que Skinoren 20% crème puisse s'avérer inoffensif en cas d'utilisation sous un pansement occlusif, les études cliniques ont été réalisées dans des conditions non occlusives. Ce produit n'est donc pas destiné à une utilisation sous un pansement occlusif ou un bandage occlusif.

De rares cas d'aggravation d'asthme ont été signalés chez des patients traités par acide azélaïque depuis la mise sur le marché.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

On ne dispose d'aucune étude adéquate et bien contrôlée concernant l'utilisation topique d'acide azélaïque chez la femme enceinte. Les études chez l'animal indiquent des effets potentiels en ce qui concerne la grossesse, le développement embryon-fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal. Toutefois, les niveaux de dose auxquels aucun effet indésirable n'a été observé chez l'animal dans les différentes études étaient des niveaux de dose compris entre 3 et 32 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

La prudence est de mise lorsque l'on prescrit de l'acide azélaïque à une femme enceinte.

### Allaitement

On ignore si l'acide azélaïque/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Toutefois, une expérience de dialyse à l'équilibre, menée in vitro, a démontré que ce passage était envisageable. La distribution d'acide azélaïque dans le lait maternel ne devrait cependant pas modifier significativement le taux d'acide azélaïque présent dans le lait par rapport au départ. Comme l'acide azélaïque ne se concentre pas dans le lait et que moins de 4 % de sa présentation topique fait l'objet d'une absorption systémique, l'exposition endogène à cette substance ne dépasse pas les seuils physiologiques. Il convient toutefois d'être prudent en cas d'administration de Skinoren crème à une femme qui allaite.

Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Il convient de décider soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de ne pas démarrer le traitement avec Skinoren en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Les nourrissons ne doivent pas entrer en contact direct avec la peau/le sein traité(e).

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de Skinoren crème sur la fertilité humaine. Les résultats des études menées chez l'animal n'indiquent aucun effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles (voir rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Skinoren 20% crème n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

D'après les études cliniques et les rapports de pharmacovigilance, les effets indésirables le plus fréquemment observés étaient prurit, brûlure et douleur au site d'application.

Les fréquences des effets indésirables observés pendant les études cliniques et après la mise sur le marché sont mentionnées dans le tableau suivant et sont définies conformément à la convention MedDRA :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ;

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ;

Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ;

Rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ;

Très rare ( $< 1/10000$ ),

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				hypersensibilité au produit (ce qui peut se produire avec un ou plusieurs des effets indésirables suivants : angio-œdème <sup>1</sup> , dermatite de contact <sup>1</sup> , gonflement des yeux <sup>1</sup> , gonflement du visage <sup>1</sup> )
				aggravation de l'asthme (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			séborrhée	Urticaire <sup>1</sup> , chéilite
			dépigmentation de la peau	éruption cutanée <sup>1</sup>
			acné	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	sensation de brûlure à l'endroit d'application	douleur à l'endroit d'application	paresthésies à l'endroit d'application	sensation de chaleur à l'endroit d'application
	prurit à l'endroit d'application	desquamation, à l'endroit d'application	dermatite à l'endroit d'application	vésicules à l'endroit d'application
	érythème à l'endroit d'application	sécheresse cutanée à l'endroit d'application	sensation d'inconfort à l'endroit d'application	eczéma à l'endroit d'application
		coloration anormale à l'endroit d'application	œdème à l'endroit d'application	ulcères à l'endroit d'application
		irritation à l'endroit d'application		

<sup>1</sup> Ces autres effets indésirables ont été rapportés pendant l'utilisation de Skinoren crème après l'autorisation de mise sur le marché.

L'irritation cutanée diminue généralement pendant le traitement.

#### Population pédiatrique

Au cours des études cliniques réalisées chez des adolescents âgés de 12 à 18 ans (454/1336 ; 34 %), la tolérance locale de Skinoren 20% crème était similaire chez les patients adultes et les patients pédiatriques.

Traitement de l'acné chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans :

Dans quatre études cliniques de phase II et II/III qui incluaient des adolescents âgés de 12 à 17 ans (120/383; 31%), l'incidence générale des effets indésirables était similaire dans les groupes 12-17 ans (40%), âgés de plus de 18 ans (37%) et dans la population totale de patients (38%). Cette similarité était également retrouvée avec le groupe 12-20 ans (40%).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

#### Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/40

B-1060 Bruxelles

Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### Luxembourg:

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

## 4.9 Surdosage

Les résultats des études de toxicité aiguë ne fournissent aucun élément indiquant qu'un risque d'intoxication aiguë est à prévoir après une seule application externe d'une surdose (administration sur une surface étendue dans des conditions augmentant l'absorption) ou en cas d'ingestion accidentelle.

En raison de la très faible toxicité locale et systémique de l'acide azélaïque, une intoxication est peu probable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres préparations anti acnéiques à usage cutané.  
Code ATC : D10AX03

On suppose que les propriétés antimicrobiennes de l'acide azélaïque ainsi que son effet direct sur l'hyperkératose folliculaire sont à la base de l'efficacité thérapeutique de Skinoren en cas d'acné.

Pendant le traitement par Skinoren, on observe une diminution significative de la densité de la population de *Propionibacterium acnes* et une réduction significative de la fraction d'acides gras libres dans les lipides superficiels de la peau.

L'acide azélaïque inhibe la prolifération des kératinocytes et normalise le processus final de différenciation épidermique, qui est perturbé en cas d'acné. Les résultats issus d'essais réalisés chez l'animal révèlent que l'acide azélaïque accélère la lyse des comédons induits par le tétradécane.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'application dermique de la crème, l'acide azélaïque pénètre dans toutes les couches de la peau humaine. La pénétration est plus rapide au niveau d'une peau lésée qu'au niveau d'une peau intacte. Après une seule application d'1 g d'acide azélaïque (5 g de crème), un total de 3,6 % de la dose appliquée a été absorbé par voie percutanée.

Une partie de l'acide azélaïque réabsorbé par la peau s'élimine dans l'urine sous forme inchangée. L'autre partie est métabolisée par  $\beta$ -oxydation en acides dicarboxyliques à chaînes plus courtes (acides carboxyliques C7, C5), qui sont également présents dans l'urine.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours des études de tolérance systémique, après une administration orale répétée et dermique d'acide azélaïque et de la formulation en crème, aucun élément n'a indiqué que des effets secondaires sont à prévoir, même en cas de conditions extrêmes telles qu'une application sur une surface étendue et/ou sous occlusion.

Les études sur le développement embryo-fœtal portant sur l'administration orale d'acide azélaïque à des rats, des lapins et des singes cynomolgus pendant la période d'organogenèse ont révélé une embryotoxicité à des doses auxquelles on a observé une toxicité maternelle. Aucun effet tératogène n'a été observé. La NOAEL embryo-fœtal était 32 fois la MRHD sur base de la surface corporelle chez les rats, 6,5 fois la MRHD sur base de la surface corporelle chez les lapins et 19 fois la MRHD sur base de la surface corporelle chez les singes (voir rubrique 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement).

Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* avec l'acide azélaïque n'ont révélé aucun effet mutagène sur les cellules germinales et somatiques. Lors d'une étude sur le développement péri- et post-natal chez les rats recevant de l'acide azélaïque administré par voie orale à partir du 15<sup>e</sup> jour de gestation et jusqu'au 21<sup>e</sup> jour post-partum, de légers troubles du développement post-natal des fœtus ont été mis en évidence à des doses orales ayant induit une toxicité maternelle. La NOAEL représentait 3 fois la MRHD sur base de la surface corporelle. Aucun effet n'a été observé sur la maturation sexuelle des fœtus au cours de cette étude.

Les études sur l'altération de la fertilité chez l'animal n'ont apporté aucune preuve d'un tel risque pendant l'utilisation thérapeutique de Skinoren. Aucune étude spécifique de cancérogenèse n'a été réalisée avec l'acide azélaïque en crème. Ces études ne sont pas considérées comme étant nécessaires car on ne s'attend à aucun risque de potentiel oncogène en raison de la présence d'acide azélaïque dans le métabolisme normal des mammifères, de la nature chimique de la substance et des résultats disponibles issus des études précliniques, qui n'ont démontré aucun effet toxique pour l'organe-cible, aucun effet prolifératif et aucun effet génotoxique/mutagène.

Au cours d'études expérimentales réalisées chez l'animal pour l'évaluation de la tolérance locale de Skinoren sur la peau de lapins, de légères réactions d'intolérance sont survenues.

Au cours d'études de tolérance locale, un effet irritant modéré à sévère sur les yeux a été observé chez le lapin et le signe. Il convient donc d'éviter tout contact avec les yeux.

Skinoren 20% crème n'a induit aucun effet comédogène sur les oreilles de lapins.

Au cours de tests de maximisation réalisés chez le cobaye, aucun signe de propriétés sensibilisantes de la substance active n'a été observé. L'administration unique d'acide azélaïque par voie intraveineuse n'a eu aucun effet sur le système nerveux (test d'Irwin), la fonction cardiovasculaire, le métabolisme intermédiaire, les muscles mous et les fonctions hépatique et rénale.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Acide benzoïque (E210)  
Octanoate de cétéaryl  
Glycérol 85%  
Stéarate de glycéryle + alcool cétéarylique + palmitate de cétyle + glycérides d'huile de coco (CUTINA CBS)  
Propylène glycol  
Eau purifiée  
Macroglycérides stéaroyle

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

3 ans  
La date de péremption fait référence au dernier jour du mois indiqué sur l'emballage après EXP.  
Après la première ouverture du récipient, la conservation en cours d'utilisation est de 6 mois.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube aluminium avec surface interne recouverte d'une couche d'époxy et un capuchon à visser en polyéthylène.  
Tubes de 30 g.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer SA-NV  
J.E. Mommaertslaan 14  
B-1831 Diegem (Machelen)

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE146693

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 21 février 1989  
Date de dernier renouvellement : 17 février 2006

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

09/2016  
Date d'approbation : 09/2016