Skinoren

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skinoren 20% crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g Skinoren 20% crème bevat 200 mg (20%) azelaïnezuur.

Hulpstoffen met bekend effect:
125 mg propyleenglycol per g crème
2 mg benzoëzuur per g crème

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.
Witte, opake crème.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lokale behandeling van acne vulgaris.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Cutaan gebruik.

Dosering

Skinoren 20% crème dient 2 x per dag ('s morgens en 's avonds) aangebracht en zachtjes in de huid ingewreven te worden. Ongeveer 2,5 cm crème is voldoende voor het hele gezicht.

Alvorens Skinoren 20% crème aan te brengen moet de huid zorgvuldig met helder water schoon gemaakt worden, eventueel met een zacht reinigingsmiddel, en vervolgens afgedroogd.

Er dient beslist op gelet te worden dat Skinoren 20% crème gedurende de gehele behandelingsperiode regelmatig gebruikt wordt.

De behandelingsduur van Skinoren 20% crème kan individueel verschillen en wordt mede bepaald door de ernst van de acne. Een duidelijke verbetering is meestal na ongeveer 4 weken vast te stellen. Om een optimaal resultaat te bereiken, moet men Skinoren 20% crème evenwel onafgebroken gedurende verschillende maanden aanwenden. Er is klinische ervaring met een onafgebroken toepassing gedurende een periode van 1 jaar.

Bij overdreven huidirritatie (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen) moet men de aangebrachte hoeveelheid crème of de toedieningsfrequentie van Skinoren 20% crème verminderen tot één maal per dag, tot de irritatiesymptomen stoppen. Indien nodig kan de behandeling tijdelijk onderbroken worden voor een paar dagen.

Pediatrische patiënten
Gebruik bij adolescenten (12 – 18 jaar). Een dosisaanpassing is niet nodig wanneer Skinoren crème aangebracht wordt bij adolescenten tussen 12 – 18 jaar.
De veiligheid en doeltreffendheid van Skinoren crème bij kinderen onder de leeftijd van 12 jaar werd niet vastgesteld.

Geriatrische patiënten
Er zijn geen gerichte studies uitgevoerd bij patiënten van 65 jaar en ouder.
Patiënten met een verminderde leverfunctie
Er zijn geen gerichte studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.
Patiënten met een verminderde nierfunctie
Er zijn geen gerichte studies uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat Skinoren 20% crème niet in contact mag gebracht worden met de ogen, de mond of slijmvliezen (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Bij onopzettelijk contact van Skinoren 20% crème met de ogen, de mond of slijmvliezen dienen zij onmiddellijk met veel water grondig te worden uitgespoeld. Indien de oogirritatie aanhoudt dient een arts geraadpleegd te worden. Na elk gebruik van Skinoren 20% crème moeten de handen gewassen worden.

Benzoëzuur is licht irriterend voor de huid, de ogen en de slijmvliezen. Propyleenglycol kan leiden tot huidirritatie.

Hoewel Skinoren 20% crème schadeloos zou kunnen zijn onder een occlusief verband, werden de klinische studies uitgevoerd in niet-occlusieve condities. Daarom is dit product niet bestemd voor gebruik onder een occlusief verband of occlusieve zwachtel.

Verergering van astma bij patiënten behandeld met azelaïnezuur werd zelden gemeld tijdens de geneesmiddelenbewaking na het in de handel brengen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werd geen interactieonderzoek uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen geschikte en goed gecontroleerde studies beschikbaar waarbij azelaïnezuur bij zwangere vrouwen uitwendig werd aangebracht. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst op een mogelijk effect op de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Echter, de doses zonder waargenomen bijwerkingen bij dieren waren in de studies 3 tot 32 keer hoger dan de maximale dosis die bij de mens wordt aanbevolen, uitgedrukt volgens de lichaamsoppervlakte (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).
Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van azelaïnezuur aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding
Het is niet bekend of azelaïnezuur/metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. In een in vitro experiment met evenwichtsdialyse werd aangetoond dat de uitscheiding van het geneesmiddel in moedermelk mogelijk is. Maar de uitscheiding van azelaïnezuur in moedermelk zal naar verwachting geen beduidende verandering veroorzaken ten opzichte van de basisazelaïnezuurconcentratie in de melk. Aangezien azelaïnezuur niet geconcentreerd wordt in melk en minder dan 4% van topisch aangebracht azelaïnezuur systemisch geabsorbeerd wordt, zal de endogene blootstelling aan azelaïnezuur niet uitstijgen boven fysiologische concentraties. Voorzichtigheid is echter geboden als Skinoren crème wordt voorgeschreven aan een vrouw die borstvoeding geeft.
Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten.
Er moet een beslissing worden genomen om borstvoeding stop te zetten of de behandeling met Skinoren stop te zetten/niet te starten, rekening houdende met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de behandeling voor de vrouw.
Zuigelingen mogen niet rechtstreeks in contact komen met behandelde huid/borst.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van Skinoren crème op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoeken hebben geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten aangetoond (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Skinoren 20% crème heeft geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Uit klinisch onderzoek en geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen, zijn de vaakst waargenomen bijwerkingen branderigheid op de toedieningsplaats, jeuk op de toedieningsplaats, en erytheem op de toedieningsplaats.

De frequenties van bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies en geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen en weergegeven in onderstaande tabel worden gedefinieerd volgens de frequentieconventie van MedDRA:
Zeer vaak (≥1/10);
Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10);
Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100);
Zelden (≥1/10000 tot <1/1000);
Zeer zelden (<1/10000),
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid voor het geneesmiddel (dit kan optreden met één of meer van volgende bijwerkingen: angio-oedeem[1], contactdermatitis[1] , zwelling van de ogen[1], zwelling van het gezicht[1])
				verergering van astma (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuid-aandoeningen			seborroe	urticaria[1], cheilitis
			depigmentatie van de huid	huiduitslag[1]
			acne	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	branderig gevoel op de plaats van aanbrengen	pijn op de plaats van aanbrengen	paresthesie op de plaats van aanbrengen	warmtegevoel op de plaats van aanbrengen,
	pruritus op de plaats van aanbrengen	schilfering op de plaats van aanbrengen	dermatitis op de plaats van aanbrengen	blaren op de plaats van aanbrengen
	erytheem op de plaats van aanbrengen	droge huid op de plaats van aanbrengen	ongemakkelijk gevoel op de plaats van aanbrengen	eczeem op de plaats van aanbrengen
		verkleuring op de plaats van aanbrengen	oedeem op de plaats van aanbrengen	puisten op de plaats van aanbrengen
		irritatie op de plaats van aanbrengen		

[1] Deze aanvullende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens het postmarketinggebruik van Skinoren crème.
Over het algemeen vermindert de huidirritatie tijdens de behandeling.

Pediatrische patiënten
In klinische studies met adolescenten van 12-18 jaar (454/1336; 34%) was de lokale verdraagbaarheid van Skinoren 20% crème bij pediatrische en volwassen patiënten gelijk.
Behandeling van acne vulgaris bij adolescenten van 12-18 jaar:
In 4 klinische onderzoeken in fase II en II/III met adolescenten van 12-17 jaar (120/383; 31%), was de algehele incidentie van bijwerkingen voor Skinoren gel vergelijkbaar voor de groepen van 12-17 jaar (40%), van ≥ 18 jaar (37%) en voor de hele patiëntenpopulatie (38%). Deze vergelijkbaarheid gold ook voor de groep van 12-20 jaar (40%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Resultaten van acute toxiciteitsstudies geven geen aanwijzingen dat een risico van acute intoxicatie te verwachten is na eenmalig uitwendig aanbrengen van een overdosis (toedienen op een groot oppervlak onder omstandigheden die de absorptie verhogen) of bij accidenteel orale inname. Vanwege de zeer lage lokale en systemische toxiciteit van azelaïnezuur is intoxicatie onwaarschijnlijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep : andere anti-acne bereidingen voor cutaan gebruik.
ATC-code: D10AX03

Als basis van de therapeutische werkzaamheid van Skinoren bij acne wordt de antimicrobiële eigenschap van azelaïnezuur evenals een directe invloed op de folliculaire hyperkeratose aangenomen.

Onder behandeling met Skinoren ziet men een significante afname van de populatiedichtheid van *Propionibacterium acnes* en een significante reductie van het aandeel vrije vetzuren in de oppervlaktelipiden van de huid.

Azelaïnezuur remt de proliferatie van keratinocyten en normaliseert het verstoorde eindproces van epidermale differentiatie bij acne. Uit resultaten van dierproeven blijkt dat azelaïnezuur de comedolyse van tetradecaan-geïnduceerde comedonen versnelt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na dermale toepassing van de crème penetreert azelaïnezuur in alle lagen van de menselijke huid. De penetratie is sneller in beschadigde dan in intacte huid. Na eenmalige applicatie van 1 g azelaïnezuur (5 g crème) werd in totaal 3,6 % van de aangebrachte dosis percutaan geabsorbeerd.

Een deel van het azelaïnezuur dat door de huid gereabsorbeerd wordt, wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Het andere deel wordt gemetaboliseerd door -oxidatie tot dicarbonzuren met kortere keten (C7-, C5-carbonzuren), die eveneens in de urine aangetoond werden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In systemische tolerantiestudies na herhaalde orale en dermale toediening van azelaïnezuur en van de crème-formulatie, werden geen aanwijzingen gevonden dat neveneffecten te verwachten zijn, zelfs bij extreme omstandigheden zoals een toepassing op een groot oppervlak en/of onder occlusie.

Studies van de embryofoetale ontwikkeling met orale toediening van azelaïnezuur aan ratten, konijnen en cynomolgusapen tijdens de periode van organogenese wezen op embryotoxiciteit met doses waarbij enige toxiciteit voor de moederdieren werd waargenomen. Er werden geen teratogene effecten gezien. De embryofoetale NOAEL was 32-maal de MRHD gebaseerd op de lichaamsoppervlakte bij ratten, 6,5-maal de MRHD gebaseerd op de lichaamsoppervlakte bij konijnen en 19-maal de MRHD gebaseerd op de lichaamsoppervlakte bij apen (zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

In een studie van de peri- en postnatale ontwikkeling bij ratten waarbij azelaïnezuur per os werd toegediend vanaf dag 15 van de dracht tot dag 21 na de worp werden lichte afwijkingen van de postnatale ontwikkeling van de foetussen vastgesteld met orale doses die enige toxiciteit bij de moederdieren veroorzaakten. De NOAEL was 3-maal de MRHD gebaseerd op de lichaamsoppervlakte. In die studie werden geen effecten op de seksuele rijping van de foetussen waargenomen.
Studies naar de vruchtbaarheid bij dieren hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor een dergelijk risico tijdens therapeutisch gebruik van Skinoren.
In vitro en *in vivo* studies met azelaïnezuur hebben geen aanwijzing gegeven voor mutagene effecten op kiemcellen en somatische cellen.

Specifieke tumorigeniciteitstudies met azelaïnezuur crème werden niet uitgevoerd. Deze onderzoeken worden niet nodig geacht, aangezien azelaïnezuur voorkomt in het normale metabolisme van zoogdieren en er, op basis van de chemische aard van het bestanddeel en de beschikbare resultaten van preklinische studies die het gebrek aan toxiciteit voor het doelorgaan, gebrek aan proliferatieve effecten en gebrek aan genotoxiciteit/mutageniciteit aantonen, geen risico op een tumorigeen vermogen verwacht wordt.

Bij dierexperimenteel onderzoek voor de bepaling van de lokale tolerantie van Skinoren op de huid van konijnen hebben zich lichte reacties van intolerantie voorgedaan.

Tijdens lokale tolerantiestudies werd een matig tot ernstig irriterend effect op de ogen van konijnen en apen waargenomen. Daardoor dient contact met de ogen vermeden te worden.

Skinoren 20% crème heeft geen aanleiding gegeven tot een comedogeen effect op de oren van konijnen.

Tijdens de maximisatietest bij cavia's werden geen tekenen waargenomen dat het actief bestanddeel sensitiserende eigenschappen zou bezitten. Eenmalige intraveneuze toediening van azelaïnezuur had geen effecten op het zenuwstelsel (test van Irwin), de cardiovasculaire functie, het intermediaire metabolisme, de gladde spieren en de lever- en nierfunctie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzoëzuur (E210)
Cetearyloctanoaat
Glycerol 85%
Glycerylstearaat + cetearylalcohol + cetylpalmitaat + cocoglyceriden (CUTINA CBS)
Propyleenglycol
Gezuiverd water
Stearoylmacrogolglyceriden

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
De uiterste gebruiksdatum is de laatste dag van de maand aangegeven op de verpakking na EXP.
Na eerste opening van de container bedraagt de houdbaarheid bij gebruik 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminiumtube binnenin bekleed met een epoxidelaag en een schroefdop van polyethyleen.

Tubes met 30 g.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE146693

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 1989.
Datum van laatste verlenging: 17 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2016
Goedkeuringsdatum: 09/2016