

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Linola® Sept
0,5 g Clioquinol pro 100 g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g Creme enthalten 0,5 g Clioquinol.

Sonstig(e) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Methyl-4-hydroxybenzoat, Natriumethyl-4-hydroxybenzoat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Sehr schwach gelbliche, dünnflüssige Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Infizierte Hauterkrankungen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die erkrankten Hautpartien sollten 2-mal täglich mit Linola Sept eingerieben werden. Die Behandlung erfolgt bis zum Abheilen der Hauterkrankung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linola Sept bei Säuglingen und Kleinkindern ist bisher noch nicht erwiesen. Linola Sept sollte daher in dieser Altersgruppe nur nach Rücksprache mit dem Arzt und nach seinen Anweisungen angewendet werden.

Art der Anwendung

Creme zur Anwendung auf der Haut.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, dessen Derivate (Chinoline), Methyl-4-hydroxybenzoat, Natriumethyl-4-hydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Iodüberempfindlichkeit.
- Otitis media, da ototoxische Schäden beim Eindringen von Clioquinol in die Paukenhöhle nicht auszuschließen sind.
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Anwendung auf den Augenbindehäuten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Langzeitanwendung ist bei Patienten mit Schilddrüsenstörungen eine Überwachung des Iodplasmaspiegels erforderlich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Linola Sept im Genital- oder Analbereich und Latexprodukten (z. B. Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der enthaltenen Hilfsstoffe (insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit kommen.

Clioquinol kann in der Kleidung schwer entfernbare gelbe bis braune Flecken hervorrufen. Werden die Kleidungsstücke sofort ausgewaschen, ist mit einer bleibenden Verfärbung nicht zu rechnen (eingetrocknete Flecken lassen sich nur schlecht oder

gar nicht entfernen). Es empfiehlt sich daher, die behandelten Hautstellen z. B. mit Verbandmull abzudecken. Die Reinigung der Haut ist problemlos möglich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Linola Sept ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Rötliche Verfärbung von weißem Kopfhaar (bei Anwendung auf der Kopfhaut)

Beschreibung einzelner bestimmter Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Linola Sept auf der Kopfhaut ist eine rötliche Verfärbung von weißem Kopfhaar möglich, die beim Nachwachsen der Haare wieder verschwindet.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Natriumethyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationen durch lokale Anwendung von Clioquinol sind nicht bekannt.

Bei versehentlicher oraler Aufnahme sind keine Intoxikationen zu erwarten. Es ist zu er-

warten, dass der unangenehme Geschmack die Aufnahme größerer Mengen verhindert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chinolin-Derivate, ATC-Code: D08AH30

Die antimikrobielle Wirkung des Clioquinol ist bakteriostatisch bis bakterizid und beruht sehr wahrscheinlich auf der Eigenschaft der phenolischen Hydroxylgruppe am C8-Atom, mit Schwermetallen Chelate zu bilden. Es wird angenommen, dass freies Clioquinol nach Passieren der Bakterien- oder Pilzzellmembran mit lebenswichtigen Enzymen dieser Keime Chelate bildet und so das weitere Wachstum unterbindet. Bei Blockierung der OH-Gruppe am C8-Atom, z. B. durch Veretherung mit Alkylgruppen, ist Clioquinol nicht mehr zur Chelatbildung fähig; die antimikrobielle Wirksamkeit ist nachgewiesenermaßen ausgeschaltet.

Resistenzinduktionen sind seit der Einführung von Clioquinol bislang nicht beobachtet worden.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Anhand der Blutspiegelwerte und renalen Exkretion wurde die kutane Resorption von Clioquinol nach topischer Anwendung von Linola Sept gemessen. Die aufgrund der kumulativen renalen Elimination von Clioquinol aus dieser O/W-Emulsion ermittelten 24-Stunden-Resorptionsquoten lagen beim offenen Test bei $3,53 \pm 2,17\%$ der applizierten Dosis, was gut mit den in der Literatur beschriebenen Werten übereinstimmt; unter Okklusivbedingungen war die Resorption auf $8,2 \pm 2,2\%$ erhöht.

Elimination

Das perkutan aufgenommene Clioquinol wird ebenso wie bei oraler Gabe fast vollständig als Glucuronid renal ausgeschieden. Der Beginn der renalen Elimination des transepidermal aufgenommenen Clioquinol erfolgte bereits 1–2 Stunden nach Applikation und war 48 Stunden nach Versuchsbeginn abgeschlossen.

5.3 Präklinische Daten zur SicherheitToxizität

Die akute orale Toxizität, ausgedrückt als LD₅₀, beträgt bei Meerschweinchen 175 mg/kg und bei jungen Katzen 400 mg/kg.

Beim Menschen sind fatale Folgen nach kurzzeitiger Anwendung von Clioquinol nicht bekannt.

In Einzelfällen wurde über cerebrale Störungen (Amnesien unterschiedlicher Art und Ausprägung) nach eintägiger oraler Anwendung von Clioquinol in einer Dosierung von 0,3 bis 7,5 g berichtet, ohne dass ZNS-Schäden feststellbar waren.

Im Tierexperiment ließen sich bei längerfristiger Verabreichung hoher Clioquinol-Dosen Neuropathien mit SMON-ähnlichen Symptomen und in einigen Fällen Leberschäden beobachten.

Dabei traten bei den einzelnen Tierspezies (Katze, Hund, Huhn, Maus, Ratte, Affe und Kaninchen) und Rassen (Hunde) so extrem divergierende Dosis-Wirkungs-Beziehungen auf, dass hieraus keine Rückschlüsse auf toxische Grenzwerte beim Menschen gezogen werden können.

Clioquinol wird für eine vor allem in Japan, in seltenen Fällen auch in Europa und den USA, aufgetretene Neuropathie (SMON = subacute myeloptic neuropathy) verantwortlich gemacht. Nach langfristigem und hochdosiertem oralem Gebrauch von Clioquinol traten bei SMON u. a. Sensibilitätsstörungen, motorische Ausfallerscheinungen bis zur Lähmung der Extremitäten und Sehstörungen bis zur Erblindung auf. Als Ursache ließ sich eine Degeneration der hinteren Seitenstränge im Rückenmark, des retrobulbären Sehnervs und der peripheren Nerven nachweisen.

In Einzelfällen wurden Entzündungen der Haut und Nekrosen im intertriginösen Bereich beschrieben. Ihre Auslösung war jedoch von der angewandten Clioquinol-Dosis abhängig und wurde deshalb auch nur bei Dermatika mit einem Clioquinol-Gehalt von mehr als 1 % (d. h. 3,6 und 100 %), insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Lokalcorticoiden, beobachtet. Bei Linola Sept mit 0,5 % Clioquinol sind derartige Nebenwirkungen hingegen bisher nicht aufgetreten.

Nach Anwendung von Clioquinol- und Corticoid-haltigen Dermatika wurde 1 Fall einer längerfristig gesteigerten UV-Licht-Empfindlichkeit beschrieben. Über eine Gelbfärbung der Fingernägel und der obersten Hautschichten durch Clioquinol wurde ebenfalls berichtet. Derartige Effekte sind von Linola Sept nicht bekannt.

Mutagenität

Während verschiedene Untersuchungen zur Mutagenität von Clioquinol an Bakterien negativ verliefen, liegen aus Hefetests vorläufige Hinweise auf eine aneugene Wirkung (Non-disjunction) vor, deren Bedeutung jedoch in aussagekräftigeren Testsystemen abgeklärt werden müsste. Untersuchungen an Säugerzellsystemen (*in vitro* und *in vivo*) fehlen.

Insgesamt erlauben die derzeit vorliegenden Literaturdaten keine endgültige Beurteilung des mutagenen Potentials von Clioquinol.

Kanzerogenität

Untersuchungen am Tier auf eine tumorogene Wirkung von Clioquinol wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Reproduktions- und Fertilitätsuntersuchungen am Tier oder Menschen wurden nicht durchgeführt.

Epidemiologische oder tierexperimentelle Studien über teratogene oder embryotoxische Wirkungen liegen nicht vor. Hinweise auf ein neurotoxisches Risiko ergeben sich aus Untersuchungen an isoliertem Nervengewebe neugeborener Ratten, in denen gezeigt wurde, dass Clioquinol die DNA-, RNA- und Protein-Synthese und den nerve growth factor inhibieren kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980
Decyloleat
Ungesättigte Fettsäuren (C₁₈)
Glycerolmonostearat
Macrogolstearylether (3) (Ph. Eur.)
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
Natriumethyl-4-hydroxybenzoat (E 215)
Stearinsäure (Ph. Eur.) (E 570)
Trometamol
Gebleichtes Wachs
Gereinigtes Wasser
2-(4-*tert*-Butylbenzyl)propanal

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch 1 Jahr haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Verschlusskappe aus Polyethylen.
Packungsgrößen: 5 g, 15 g, 25 g, 50 g, 100 g.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG
Arzneimittel
Sudbrackstraße 56
33611 Bielefeld

Tel.: 0521 8808-05
Fax: 0521 8808-334
E-Mail: info@wolff-arzneimittel.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

4076.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
16. Januar 1984.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
30. Juni 2005.

10. STAND DER INFORMATION

02.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt