

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Wirkstoff:**  
Clioquinol

100 g Creme enthalten als Wirkstoff 0,5 g Clioquinol.

### Sonstige Bestandteile:

Methyl-4-hydroxybenzoat, Natrium-(ethyl-4-hydroxybenzoat).

Zur vollständigen Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Creme zur Anwendung auf der Haut.

Dünnflüssige, sehr schwach gelblich gefärbte Creme

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Infizierte Hauterkrankungen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Art der Anwendung:

Creme zur Anwendung auf der Haut.

Soweit nicht anders verordnet, wird Linola Sept 2-mal täglich auf die erkrankten Hautbezirke aufgetragen.

Die Behandlung erfolgt bis zum Abheilen der Hauterkrankung.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Linola Sept darf nicht angewendet werden
- bei Überempfindlichkeit gegenüber Clioquinol, dessen Derivate (Chinoline) oder auf einen der sonstigen Bestandteile von Linola Sept
  - bei Überempfindlichkeit gegen p-Hydroxybenzoesäureester (Parabene), da Linola Sept Natrium-(ethyl-4-hydroxybenzoat) (E 215) und Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) enthält.
  - bei Iodüberempfindlichkeit.
  - bei Otitis media, da ototoxische Schäden beim Eindringen von Clioquinol in die Paukenhöhle nicht auszuschließen sind.
  - während der Schwangerschaft und Stillzeit.
  - auf den Augenbindehäuten, da die Verträglichkeit am Auge nicht geprüft worden ist.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte Linola Sept nur nach Rücksprache mit dem Arzt und nach seinen Anweisungen angewendet werden, da bisher keine ausreichenden Erfahrungen für eine allgemeine Empfehlung für diese Altersgruppe vorliegen.

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

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.

### Hinweis:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Linola Sept und Latexpunkten (z. B. Kondome, Diaphragmen) kann es wegen der enthaltenen Hilfsstoffe (insbesondere Stearate) zur Verminderung der Funktionsfähigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit dieser Produkte kommen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei lokaler Anwendung von Linola Sept sind Wechselwirkungen mit anderen Mitteln nicht bekannt.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Aus Sicherheit sollte Linola Sept während der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht angewandt werden (s. Abschnitt 5.3).

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

### 4.8 Nebenwirkungen

**Selten** ( $\geq 1/10000$  bis  $< 1/1000$ ) kann Linola Sept allergische Reaktionen hervorrufen.

**Sehr selten** ( $< 1/10000$ ) ist bei Anwendung von Linola Sept auf der Kopfhaut eine rötliche Verfärbung von weißem Kopfhaar möglich, die beim Nachwachsen der Haare wieder verschwindet.

Natrium-(ethyl-4-hydroxybenzoat) und Methyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

### 4.9 Überdosierung

Intoxikationen durch lokale Anwendung von Clioquinol sind nicht bekannt.

Selbst bei versehentlicher oraler Aufnahme sind durch die Bestandteile von Linola Sept keine Intoxikationen zu erwarten, zumal der unangenehme Geschmack die Aufnahme größerer Mengen ausschließt.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiseptika und Desinfektionsmittel; 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 Pilzzell-

membran 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 Eigenschaften

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 Ö/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.

Der Beginn der renalen Elimination des transepidermal aufgenommenen Clioquinol erfolgte bereits 1–2 Stunden nach Applikation und war 48 Stunden nach Versuchsbeginn abgeschlossen.

Das perkutan aufgenommene Clioquinol wird ebenso wie bei oraler Gabe fast vollständig als Glucuronid renal ausgeschieden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxizität:

Die akute orale Toxizität, ausgedrückt als  $LD_{50}$ , 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 myelo-optic neuropathy) verantwortlich gemacht. Nach langzeitigem 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 Lokalkortikoiden, beobachtet. Bei Linola Sept mit 0,5 % Clioquinol sind derartige Nebenwirkungen hingegen bisher nicht aufgetreten.

Nach Anwendung von Clioquinol- und Kortikoid-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-disjunktion) 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 (C<sub>18</sub>), Glycerolmonostearat, Macrogolstearylether (3) (Ph.Eur.), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E 218), Natrium-(ethyl-4-hydroxybenzoat) (E 215), Stearinsäure (Ph.Eur.) (E 570), Trometamol, gebleichtes Wachs, gereinigtes Wasser, 2(4-tert-Butylbenzyl)propanal (Geruchsstoff).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Bei ungeöffnetem Behältnis: 36 Monate  
Nach Anbruch: 12 Monate

### **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 im Umkarton.

Packungsgrößen: 5 g/15 g/25 g/50 g/100 g  
Creme zur Anwendung auf der Haut.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG  
Arzneimittel  
Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld  
Telefon: (0521) 8808-05  
Telefax: (0521) 8808-334  
E-mail: info@wolff-arzneimittel.de

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

4076.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

16. 01. 1984/30. 06. 2005

## **10. STAND DER INFORMATION**

05/2009

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin