

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ureotop + VAS Creme

0,3 mg/g, 120 mg/g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 0,3 mg Tretinoin und 120 mg Harnstoff.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Propylenglycol, Butylhydroxytoluol, Cetylstearylalkohol

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gelblich-weiße Creme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Fälle von Verhornungsstörungen, insbesondere Ichthyosis (Fischschuppenkrankheit). Follikuläre Verhornungsstörungen, übermäßige Verhornung der Hände und Füße.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Creme wird bis zum Abklingen der Symptome 1 – 2mal täglich auf die gut gereinigte erkrankte Haut aufgetragen.

Art der Anwendung

Bei schweren Formen übermäßiger Verhornung, besonders an Händen und Füßen, sind über Nacht Okklusiv-Verbände anzulegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
 - Frauen, die eine Schwangerschaft planen
 - Überempfindlichkeit gegen Harnstoff, Tretinoin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - Überempfindlichkeit gegenüber Cetylstearylalkohol, Propylenglycol, Butylhydroxytoluol und Phenoxyethanol
 - Patienten mit akutem Ekzem, akuter Dermatitis und Rosacea
- Nicht zur Anwendung bei Säuglingen und kleinen Kindern geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Creme nicht mit Augen und Schleimhäuten in Berührung bringen.

Propylenglycol kann Hautreizungen verursachen. Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen. Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Möglichkeit einer erhöhten Resorption anderer lokal applizierter Stoffe (z.B. Kortikoide) ist bei einer mit Harnstoff behandelten Haut zu berücksichtigen. Ureotop + VAS Creme sollte nicht gleichzeitig mit Salicylsäure-haltigen Präparaten zur äußeren Anwendung verwendet werden. Exposition der behandelten Körperstellen gegenüber Sonnen- bzw. künstlicher Ultraviolett-Bestrahlung (z.B. Höhensonne, Solarien) ist während der Behandlung mit Ureotop + VAS Creme möglichst zu vermeiden. Dieser Hinweis gilt besonders für jenen Personenkreis, der berufsmäßig lang andauernder Sonneneinwirkung ausgesetzt ist, sowie für Patienten, die aufgrund familiärer Veranlagung eine große Lichtempfindlichkeit aufweisen und zur Entwicklung von durch Sonnenbestrahlung induzierten Hautschäden neigen. Die durch Tretinoin hervorgerufene Rötung der Haut kann durch intensive Sonneneinstrahlung unerwünscht verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die orale Anwendung von Retinoiden verursacht kongenitale Fehlbildungen. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung wird bei topisch verabreichten Retinoiden generell angenommen, dass es aufgrund minimaler dermaler Absorption zu einer niedrigen systemischen Exposition kommt. Es kann jedoch individuelle Faktoren geben (z.B. verletzte Hautbarriere, übermäßiger Gebrauch), die zu einer erhöhten systemischen Exposition beitragen können.

Schwangerschaft

Ureotop + VAS Creme ist in der Schwangerschaft und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wird das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger, muss die Behandlung abgebrochen werden.

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

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gelegentlich kann es zu allergischen Reaktionen gegenüber den Inhaltsstoffen kommen. Tretinoin kann selten Reizerscheinungen hervorrufen. Diese sind reversibel und daher in Kauf zu nehmen. Bei sehr starken Reizerscheinungen kann vorübergehend pausiert werden, indem ein Produkt ohne Tretinoin verwendet wird. Häufig tritt eine Hypopigmentierung auf.

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

Entfällt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Emollientia und Hautschutzmittel

ATC-Code: D02AE51

Die Anwendung von hoch konzentrierten Harnstoffformulierungen in der dermatologischen Therapie gründet sich vor allem auf den antiseptischen Eigenschaften des Harnstoffs. Darüber hinaus wird durch perkutane Applikation von konzentrierten Harnstoffformulierungen der Wassergehalt der Hornschicht der menschlichen Epidermis erhöht. Klinische Versuche zeigten, dass mit Ureotop + VAS Creme eine günstige Wirkung bei Patienten mit Ichthyosis, Psoriasis und bei Patienten mit trockener Haut zu erzielen ist. Es findet eine rasche Erweichung und Ablösung der harten Schuppen statt. An Meerschweinchen konnte nachgewiesen werden, dass eine 10%ige Harnstofflösung zu einer Verdünnung der Epidermis und einer Verminderung der DNS-synthetisierenden Zellen führt.

Die Vitamin-A-Säure ist ein im Säugetier-Organismus entstehender Metabolit des Vitamin A. Auf Grund der keratolytischen und epithelstimulierenden Wirkung ist Vitamin-A-Säure zur Behandlung der Akne und besonders zur Behandlung von Verhornungsstörungen geeignet. Durch den Wirkmechanismus, der der Vitamin-A-Säure zu Grunde liegt, muss jedoch manchmal mit mehr oder weniger starken Reizungen der Haut gerechnet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption der Vitamin-A-Säure über die Haut ist nicht sehr groß, kann sich jedoch bei entzündeter Haut und im Lauf einer längerfristigen Anwendung erhöhen.

Harnstoff wird aus Öl/Wasser-Emulsionen schneller freigesetzt als aus Wasser/Öl-Emulsionen. Wird Harnstoff in Öl/Wasser-Emulsionen verabreicht, so bleibt lange ein hoher Anteil von Harnstoff in den oberen Hornschichtanteilen erhalten, es penetriert jedoch nur wenig Harnstoff in tiefere Hautschichten wie Epidermis und Dermis. Wird Harnstoff in Wasser/Öl-Emulsionen verabreicht, so erfolgt eine langsamere Wirkstofffreigabe, der Harnstoff penetriert jedoch weit stärker in die Tiefe der Hornschicht, in Epidermis und Dermis. Von bedeutendem Einfluss können pharmazeutische Hilfsstoffe sein. In die Epidermis und Dermis penetrieren nur wenige Prozent der aufgetragenen Wirkstoffmenge. Die Ausscheidung des resorbierten Harnstoffs erfolgt vor allem durch den Urin, in geringerem Maß auch durch den Schweiß.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die letale Dosis von Harnstoff liegt für Kaninchen und Hunde bei 3 – 9 g/kg nach subkutaner Injektion. Bei i.v.-Injektion am Hund beträgt sie ca. 3 g/kg. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass erst bei i.v.-Injektionen von 0,5 g/kg bis mehreren g/kg Kaninchen oder auch Katze ein kurzzeitiger Blutdruckabfall, gefolgt von einem über die Normwerte reichenden Blutdruckanstieg auftraten. Als toxische Effekte zeigten sich bei der i.v.-Injektion von mehreren g/kg Katze Konvulsionen. Die akute Toxizität von Vitamin A-Säure wurde an Maus und Ratte bestimmt. Dabei liegt die orale LD₅₀ bei der Maus zwischen 4 g und 5 g/kg und bei der i.c.-Injektion beträgt sie ca. 500 mg/kg. Angaben über die orale LD₅₀ der Ratten reichen von 2 – 7 g/kg. Bei beiden Verabreichungsarten wurden Ulzera im Magen mit gastrointestinalen Blutungen beobachtet.

Chronische Toxizität

Genauere Angaben zur chronischen Toxizität von Harnstoff liegen nicht vor. Als natürliches Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels entsteht Harnstoff in Mengen von 20 – 35 g/24 h im Körper.

Die subchronischen Untersuchungen bei Verabreichung von Vitamin-A-Säure als Futterzusatz an Ratten während 12 Wochen zeigten, dass Dosen von 0,135 mg/kg bis 0,675 mg/kg zur Vermehrung der alkalischen Phosphatase im Serum führen. Bei 90tägiger oraler Verabreichung von 10 mg/kg beobachtete man sowohl einen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum wie auch einen Knochenumbau. Im 13wöchigen Versuch führten 5 mg/kg zu Spermatogenese-Hemmung. 50 mg/kg bewirkten vorzeitiges Absterben von 20 % der Tiere. An Beagle-Hunden, die während 13 Wochen behandelt wurden, fanden sich erste unspezifische toxische Symptome bei 5 mg/kg. 50 mg/kg führten zum Absterben von 50 % der Tiere.

Die dermale Applikation über 12 Wochen an normaler und skarifizierter Haut des Kaninchens mit 0,5 mg/kg Vitamin A-Säure während 8 Stunden/Tag führte zu deutlicher Rötung, Schwellung und Schuppung der Haut, aber nicht zu systemischen Unverträglichkeitszeichen. Die Hautveränderungen bildeten sich nach der Behandlung in 3 – 4 Wochen vollkommen zurück. In einem 6-Wochen-Versuch erhielten Kaninchen 0,05%ige und 0,1%ige Vitamin-A-Säure-Lösung und 0,05%ige Creme auf die intakte und skarifizierte Haut appliziert. Die Dosis betrug 0,35 mg und 1,5 mg/Tier. Man beobachtete ein Hauterythem, aber keine Vermehrung des Blutcalciums und der alkalischen Phosphatase. Auch sonst zeigten sich keine Unverträglichkeitssymptome. Histologisch fand man epidermale Hyperplasie, Akanthose und Parakeratose.

Mutagenes und kanzerogenes Potenzial

Es liegen hierzu keine Erfahrungen vor.

Reproduktionstoxizität

Für Harnstoff liegen keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung vor. Bei Wistarratten ist topisch verabreichtes Tretinoin auch bei Dosen, die 1000mal größer als die beim Menschen topisch verabreichte Dosis sind, nicht teratogen (unter der Annahme von 0,0005 mg/kg KG Tretinoin). Bei diesen Dosen kam es zu Veränderungen, die als Normvarianten anzusehen sind, z.B. zu einer verzögerten Ossifikation einiger Knochen oder zu einer dosisabhängigen Zunahme überzähliger Rippen.

Oral verabreichtes Tretinoin ist bei Ratten teratogen und fetotoxisch, wenn es in 500- und 1000fachen Mengen der beim Menschen topisch verabreichten Dosen angewendet wird. Es liegen einzelne Berichte über Geburtsdefekte bei Kindern vor, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Tretinoin topisch behandelt wurden, und bei denen ein kausaler Zusammenhang diskutiert wird, ohne dass eine abschließende Bewertung zum gegenwärtigen Zeitpunkt möglich ist. Eine Kohortenstudie bei über 200 Kindern, deren Mütter während des ersten Trimesters der Schwangerschaft topischer Tretinoin-Behandlung ausgesetzt waren, zeigte keine Häufung von Geburtsdefekten im Vergleich zu den Kindern einer Gruppe nicht-exponierter Frauen.

Der teratogene Blutspiegel von Tretinoin beim Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Phenoxyethanol
 Macrogolcetylstearylether 20 (Ph.Eur.)
 Cetylstearylalkohol (Ph.Eur.) [pflanzl.]
 Citronensäure
 Dexpanthenol
 Butylhydroxytoluol
 Glycerolmono/di(palmitat, stearat)
 Citronensäure-Monohydrat
 Milchsäure
 Dinatriumphosphat-dodecahydrat
 Octyldodecanol (Ph.Eur.)
 Palmitoylascorbinsäure
 Dickflüssiges Paraffin
 Macrogolcetylstearylether 12 (Ph.Eur.)
 Propylenglycol
 Glycerolmonostearat
 Mittelkettige Triglyceride
 Weißes Vaseline
 all-rac- α -Tocopherol
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube zu

30 g Creme

100 g Creme

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG

Lil-Dagover-Ring 7

82031 Grünwald

Tel.: 089/64186-0

Fax: 089/64186-130

E-Mail: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

9375.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.05.1989/12.04.2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig