

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g Creme enthalten: 12 g Harnstoff (Carbamidum), 0,0324 g Tretinoin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung (pro 100 g Creme):

6 mg Butylhydroxyanisol

6 mg Butylhydroxytoluol

2,5 g Propylenglycol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion (Wasser in Öl) zur Anwendung auf der Haut.

Leicht gelbliche, glänzende, viskose Creme.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer dient der Behandlung von:

- schweren Fällen von Ichthyosis vulgaris und congenital
- föllikulären Hyperkeratosen
- schweren Fällen von Hyperkeratosen (palmar und plantar)
- Symptomen von Morbus Darier
- Verrucae planae und vulgaris; (Mosaikwarzen)

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Keratosis + Tretinoin Creme Widmer bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Eine Anwendung bei Kindern, Kleinkindern und Neugeborenen sollte erst nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

##### Dosierung und Art der Anwendung:

Creme zur Anwendung auf der Haut; die Anwendung darf nur äußerlich erfolgen.

Die Creme wird 1- bis 2-mal täglich dünn auf die mit Wasser gereinigten, trockenen, betroffenen Stellen aufgetragen und gründlich einmassiert. Wenn möglich sollen Okklusivverbände, besonders an Regionen mit einem dicken Stratum corneum (z.B. an Händen und Füßen) verwendet werden.

Behandlung von Verrucae: vor Anwendung der Creme die betroffenen Stellen durch ein warmes Wasserbad aufweichen und die überschüssige Haut entfernen.

Sollte es zu einer starken Hautreizung kommen, kann die Anwendung einige Tage unterbrochen und stattdessen Keratosis Creme Widmer (enthält kein Tretinoin) angewendet werden.

Nach Abklingen der Symptome kann als Rückfallprophylaxe regelmäßig Keratosis Creme Widmer verwendet werden.

Eine großflächige Anwendung an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz soll nur nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Der Blutharnstoffspiegel sollte bei diesen Patienten regelmäßig überprüft werden.

#### Dauer der Anwendung:

Die Dauer der Anwendung hängt von Art und Schwere der Erkrankung ab.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- an entzündeter Haut;
- bei Vorliegen eines Ekzems oder Rosazea;
- bei atopischer Dermatitis;
- in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6) und während der Stillzeit;
- bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen;
- an Schleimhäuten.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Kinder und Jugendliche*

Eine Anwendung bei Kindern, Kleinkindern und Neugeborenen sollte erst nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Da Harnstoff durch die Haut resorbiert wird, sollte Keratosis + Tretinoin Creme Widmer bei großflächiger Anwendung an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Ansonsten soll bei diesen Patienten der Blutharnstoffspiegel regelmäßig überprüft werden.

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer soll nicht in Berührung mit den Schleimhäuten von Nase, Mund und Augen gebracht werden. Sollte dies trotzdem versehentlich vorkommen, empfiehlt sich eine gründliche Reinigung mit Wasser.

Wegen der Gefahr einer Photosensibilisierung sowie der Gefahr von Hautreizungen (Sonnenbrand) soll während der Behandlung auf intensive UV Bestrahlung (Sonnenbad, Solarium) verzichtet werden. Es soll auf guten Lichtschutz geachtet werden.

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer enthält Butylhydroxyanisol (E 320) und Butylhydroxytoluol (E 321); diese können örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und Schleimhäute hervorrufen.

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer enthält Propylenglycol, welches Hautreizungen hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Sowohl Carbamidum als auch Tretinoin bewirken eine erhöhte Resorption anderer lokal applizierter Stoffe (z.B. Glukokortikoide, Dithranol, 5-Fluorouracil). Es sollen während der Behandlung mit Keratosis + Tretinoin Creme Widmer auf die gleichen Hautstellen keine anderen äußerlich anzuwendenden Arzneimittel oder Kosmetika aufgetragen werden.

Während der Behandlung mit Keratosis + Tretinoin Creme Widmer sollen keine anderen keratolytisch wirksamen Substanzen (z.B.: Resorcin, Salicylsäure, Milchsäure) angewendet werden, um eine übermäßige Irritation der Haut zu vermeiden.

#### 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.

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer ist in der Schwangerschaft, der Stillzeit 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

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

*selten* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ):

Hautreizungen durch Tretinoin (Rötung, Juckreiz und Schuppung) insbesondere in den ersten drei Wochen der Therapie. Diese Veränderungen klingen meist spontan im Verlaufe der Therapie wieder ab.

*nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):  
Hypopigmentierungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort:

*nicht bekannt* (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Reizungen an Haut, Augen und Schleimhäuten auf Grund des Gehaltes an 2,3-tert-Butyl-4-methoxyphenol (Butylhydroxyanisol) und 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol (Butylhydroxytoluol) sowie Propylenglycol.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Überdosierung

An den betroffenen Hautpartien können bei einer Überdosierung Hautreizungen auftreten. In diesem Fall sollte die Behandlung für 2 - 3 Tage unterbrochen werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* Emollientia und Hautschutzmittel; Carbamidum, Kombinationen  
*ATC-Code:* D02AE51

Lokal angewendetes Tretinoin (Vitamin-A-Säure) beschleunigt den Zellumsatz in der Haut und reguliert den Verhornungsmechanismus der Epidermis. Verhärtetes Keratin wird in weiches, weniger homogenes Keratin umgewandelt. Nach einer initialen Reizung ergibt sich ein für Tretinoin spezifischer keratolytischer Effekt.

Carbamidum (Harnstoff) hat hydratisierende, keratoplastische, antibakterielle, antimykotische, juckreizstillende und proliferationshemmende Eigenschaften. Harnstoff ist ein Endprodukt des menschlichen Eiweißstoffwechsels und findet sich in der Haut als Bestandteil der Feuchthaltefaktoren.

Durch die Kombination von Tretinoin und Carbamidum kann der Therapieeffekt gesteigert und Tretinoin in wesentlich geringerer Konzentration (10mal) eingesetzt werden. Dies wird durch die Trägerwirkung des Carbamidums ermöglicht. Gleichzeitig wirkt Carbamidum den akantogenen Eigenschaften der Vitamin A-Säure entgegen und hemmt somit deren irritative Wirkung.

Durch die Wahl einer tiefeindringenden Wasser/Öl-Emulsion wird eine erhöhte Wirkung erzielt.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Harnstoff:

Nach topischer Applikation werden nur wenige Prozent des Harnstoffes resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt vor allem über den Urin, weniger über den Schweiß.

Tretinoin:

Bei topischer Anwendung werden nur geringe Mengen systemisch resorbiert. Bei großflächiger und langandauernder Anwendung kann die systemische Absorption ansteigen. Tretinoin kann nach systemischer Gabe Vitamin A-Hypervitaminose hervorrufen. Eine A-Hypervitaminose kann aber bei lokaler Anwendung von Keratosis + Tretinoin Creme Widmer wegen geringer perkutaner Resorption ausgeschlossen werden. Die perkutan resorbierte Menge liegt beim Menschen zwischen 6 % und 33 %. Wird eine auf stark entzündeter Haut maximal perkutan resorbierte Menge von 33% der applizierten Dosis z.B. 10 g Salbe mit 0,03 % Tretinoin auf etwa 3000 cm<sup>2</sup> als Extremwert angenommen, so liegen maximal 0,014 mg/kg vor.

Zur perkutanen Resorption der Wirkstoffe in der vorliegenden Kombination und aus der vorliegenden Grundlage liegen keine Untersuchungen vor.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Für Keratosis + Tretinoin Creme Widmer liegen keine präklinischen Daten zur Sicherheit vor.

Harnstoff:

Es liegen keine Erkenntnisse über Mutagenität, Kanzerogenität und Teratogenität vor.

Tretinoin:

Reproduktionstoxizität

Beim Rhesusaffen führen erst Dosen über 30 mg/kg zu teratogenen Schäden, bei Ratten liegt der teratogene "no effect level" bei ca. 2,7 mg/kg. Eine kumulative Wirkung durch häufiges Auftragen der Creme ist infolge des raschen Ausscheidens von Tretinoin nicht zu erwarten.

Bei Wistarratten ist topisch verabreichtes Tretinoin auch bei Dosen, die 1000 mal größer als die beim Menschen topisch verabreichte Dosis sind, nicht teratogen (unter der Annahme einer systemischen Verfügbarkeit von 0,0005 mg Tretinoin/kg KG; dies entspricht z.B. 500 mg bei einer 0,05 %-igen Creme bei einem 50 kg schweren Menschen). 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 1000-fachen Mengen der beim Menschen topisch verabreichten Dosen angewendet wird.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Arlacel 582 (Ethoxylated glycerol sorbitan saturated fatty acid ester bestehend aus: Sorbitan-Isostearat, PEG-2-Hydriertes Rhizinusöl, Ozokerite, Hydriertes Rhizinusöl)  
dünnflüssiges Paraffin  
Decyloleat  
Adipinsäuredi-n-butylester  
Paraffin Wax hydrotreated  
Abil EM 90 (Cetyl PEG/PPG-10/1 Dimethicon = Cetyldimethicon Copolyol)  
Butylhydroxyanisol (E 320, Butylhydroxytoluol (E 321)  
Protegin (Protegin WX bestehend aus: Vaseline, Ozokerite, Hydriertes Rhizinusöl, Glycerolisostearat und Polyglycerol-3-oleat)  
Isopropylmyristat  
Macrogol-Sorbit  
Propylenglycol  
1,3-Butylenglykol  
Sorbitlösung 70 %  
Phenoxyethanol  
Magnesiumsulfat-Heptahydrat  
Citronensäure-Monohydrat  
gereinigtes Wasser

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Anbruchstabilität: Nach dem ersten Öffnen der Tube 3 Monate haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Primärverpackung: Aluminiumtube mit Innenschutzlackierung, Aluminiummembran und Polypropylen-Schraubverschluss.

Sekundärverpackung: Faltpapierschachtel

Packungsgrößen: 30 g und 100 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Zum ersten Öffnen Dorn der Schraubkappe durch die Tubenmembran drücken.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Keratosis + Tretinoin Creme Widmer nicht verwenden, wenn sich die Bestandteile der Creme aufgrund falscher Lagerung „entmischen“ (d.h. die Creme „gerinnt“).

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Louis Widmer GmbH  
Samergasse 28b  
A-5020 Salzburg  
Tel.-Nr. +43-662-450 590 0  
Fax-Nr. +43-662-450 780 14  
e-mail: [office@louis-widmer.at](mailto:office@louis-widmer.at)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-31703

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. November 2012

Datum der Verlängerung der Zulassung: 02.08.2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2018

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept –und apothekenpflichtig.