

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Balisa® VAS, Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe:

1 g Creme (W/O) enthält 120 mg Harnstoff und 0,3 mg Tretinoin.

Sonstige Bestandteile:

Enthält Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol und Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Creme

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Schwere Fälle von Verhornungsstörungen, insbesondere Ichthyosis
- Follikuläre Verhornungsstörungen
- Übermäßige Verhornung der Hände und Füße

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

1–2-mal täglich anwenden.

Auf die erkrankten Hautpartien auftragen und leicht einreiben.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach der Art der Erkrankung.

4.3 Gegenanzeigen

Balisa® VAS darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Harnstoff, Tretinoin oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bei akuten Hautentzündungen,
- bei Dermatitis,
- bei Ekzemen,
- bei Rosazea,
- während der ersten drei Monate der Schwangerschaft.

Balisa® VAS sollte nicht angewendet werden zur Behandlung exkoriierter, akuter Hautentzündungen und nicht großflächig bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Creme nicht mit Augen und Schleimhäuten in Berührung bringen.

Während der Behandlung sollte sich der Patient nur vorsichtig Sonnen- und UV-Strahlungen aussetzen, da die Reizwirkung der Vitamin-A-Säure verstärkt werden könnte bzw. aufgrund der dünneren Hornschicht die UV-Strahlen stärker wirksam sein könnten.

Patienten, die infolge einer atopischen Veranlagung zu einer ausgeprägten Seborrhoe der Haut neigen, sollten nicht topisch mit Tretinoin behandelt werden. Bei Vitamin-A-Einnahme sollte Balisa® VAS nicht angewendet werden.

Die Anwendung bei Kindern unter 5 Jahren wird wegen des Risikos für den „Stinging“-Effekt (kurzzeitiges Brennen der Haut) im Allgemeinen nicht empfohlen. Die individuelle Verträglichkeit kann mittels Anwendungsversuch auf einem kleinen Areal getestet werden.

Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol können örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen. Propylenglycol kann Hautreizungen 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 oder Tretinoin behandelten Haut zu berücksichtigen.

Nicht gleichzeitig mit salicylsäurehaltigen Mitteln zum topischen Gebrauch anwenden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tretinoin darf aus Sicherheitsgründen während der ersten drei Monate der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Um einen direkten Kontakt mit dem Säugling zu vermeiden, darf Tretinoin in der Stillzeit nicht im Brustbereich angewendet werden.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Tretinoin kann vereinzelt in den ersten 3 Wochen der Therapie Reizerscheinungen wie Brennen, Rötungen, Juckreiz oder Schuppung hervorrufen. Diese Veränderungen klingen meist spontan während der Therapie wieder ab. Die Hautpigmentierung kann vermindert werden.

Bestandteile von Balisa® VAS können selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) zu einer kontaktallergischen Sensibilisierung führen.

Während der Anwendung mit Balisa® VAS kann Blasenbildung, Austrocknung der Haut und lokaler Haarausfall auftreten.

Harnstoff kann zu einer kurzzeitigen Hautreizung mit Brennen führen (sog. „Stinging“-Effekt).

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

Bisher nicht bekannt.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Lokales Harnstoff-/Vitamin-A-Säure-Präparat

ATC-Code: D02AE51, D10AD51

Harnstoff

Harnstoff verändert die Struktur und Eigenschaften des Keratins der Hornschicht und der Nägel. Harnstoff hat eine wasserbindende Wirkung in der Hornschicht in Abhängigkeit vom Träger und besitzt eine proliferationshemmende Wirkung auf die Epidermis, die jedoch auch bei Langzeitanwendung nicht zur Atrophie führt.

Tretinoin

Tretinoin hat eine direkte Wirkungsweise auf die Haut. Es regt die Mitoseaktivität der Epidermis an und bewirkt gleichzeitig eine Verdünnung und Verdichtung der Hornschicht. Eine gestörte Verhornung wird quasi normalisiert. Es kommt bei Verhornungsstörungen zusätzlich zu einer gewissen Schuppenauflösung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Harnstoff

Wird Harnstoff in einem W/O-System 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 geringem Maß auch durch den Schweiß.

Tretinoin

Tretinoin ist ein Metabolit des Vitamin A. Es kann nach systemischer Gabe A-Hypervitaminose-Effekte hervorrufen. Wegen der geringen perkutanen Resorption kann eine A-Hypervitaminose nach topischer Anwendung von Balisa® VAS ausgeschlossen werden, wenn keine zusätzlichen systemischen Vitamin-A-Gaben zugeführt werden, die zu einem Überschreiten der Sicherheitsgrenze von 10.000 I.E. Vitamin A/Tag führen könnten.

Die perkutan resorbierte Menge von Tretinoin beträgt beim Menschen 6–33%. 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 3.000 cm²) als Extremwert angenommen, so liegen 0,014 mg/kg KG vor.

Im Gegensatz zu Vitamin A wird Tretinoin nicht in der Leber gespeichert und wird schnell über die Galle ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Harnstoff

Akute Toxizität

Für den Menschen gelten Dosen bis zu 80 g/Tag i.v. bzw. 100 g/Tag p.o. als ungefährlich. Derartig hohe Dosen kommen auch bei einer Ganzkörperbehandlung nicht zur Resorption, wenn Harnstoff ausschließlich topisch angewendet wird.

Chronische Toxizität

Langzeituntersuchungen in tierexperimentellen Studien liegen nicht vor.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Zu Harnstoff liegen in der Fachliteratur widersprüchliche Angaben zur Mutagenität vor, wobei positive Befunde überwiegend unter in-vitro-Bedingungen auftraten. In Anbetracht der geringen Resorption bei äußerlicher Anwendung ergeben sich keine Bedenken bezüglich eines mutagenen Risikos.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratten, Schafen und Schweinen haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Tretinoin

Akute Toxizität

Die orale LD₅₀ für Vitamin A liegt bei Ratten und Mäusen zwischen 2 und 7 g/kg KG.

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Vitamin A wurden mit Ratten und Hunden durchgeführt. Toxische Symptome traten ab Dosierungen von 5 mg/kg KG auf.

Beim Menschen wird der toxische Schwellenwert von Tretinoin mit 2.000 I.E./kg KG/Tag angegeben. Dies entspricht einer Menge von 0,9 mg/kg KG/Tag.

Mutagenität und Kanzerogenität

Untersuchungen zur Mutagenität und Kanzerogenität von Tretinoin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten und Kaninchen sind bei topischer Anwendung von Dosen bis zu 1 mg/kg KG/Tag keine teratogenen und anderen embryotoxischen Befunde aufgetreten, wenn eine orale Aufnahme des Wirkstoffs durch die Muttertiere verhindert wurde. Die Plasmaspiegel für Tretinoin und wirksame Metaboliten lagen im Bereich endogener Konzentrationen und gaben keine Anhaltspunkte für eine nennenswerte perkutane Absorption.

Systemisch (oral, subkutan) verabreichtes Tretinoin hat bei allen untersuchten Spezies (Ratte, Maus, Hamster, Kaninchen, Affe) Missbildungen ausgelöst. Die niedrigste teratogene Dosis bei der sensitivsten Spezies (Maus) liegt zwischen 1–3 mg/Tag bei subkutaner Gabe.

Es liegen einzelne Berichte über Geburtsdefekte bei Kindern vor, deren Mütter in der Schwangerschaft mit Tretinoin topisch behandelt wurden. Eine Kohortenstudie mit Kindern, deren Mütter während des ersten

Trimesters der Schwangerschaft einer topischen Tretinoinbehandlung ausgesetzt waren, zeigte keine Häufung von Fehlbildungen im Vergleich zu einer Gruppe nicht-exponierter Frauen. Kontrollierte, prospektive Studien an schwangeren Frauen sind nicht durchgeführt worden. Die zu teratogenen Effekten führenden Blutspiegel von Tretinoin sind nicht bekannt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Phenoxyethanol (Ph. Eur.), Poly(oxyethylen)-(1)-glycerolsorbitanisostearat, dünnflüssiges Paraffin, Decyloleat, Isopropylmyristat (Ph. Eur.), Poly(oxyethylen)-30-D-glucitol, Butan-1,3-diol, Propylenglycol, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.), Dexpantenol, Dibutyladipat, Hartparaffin, Magnesiumsulfat-Heptahydrat, weißes Vaseline, Citronensäure-Monohydrat, Glycerolsostearat, Polyglycerololeat, Polyethylenwachs, Butylhydroxyanisol (Ph. Eur.), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate im ungeöffneten Behältnis.

Nach Anbruch 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube

30 g Creme

100 g Creme

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

CARINOPHARM GmbH
Bahnhofstr. 18
31008 Elze

Telefon: 0180 2 1234-01*
Telefax: 0180 2 1234-02*
E-Mail: info@carinopharm.de

* 0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; Mobilfunkhöchstpreis: 0,42 € pro Minute

8. Zulassungsnummer

23521.00.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

26.11.2010

10. Stand der Information

April 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt