

## Produktinformation

### Zusammenfassung der Merkmale des Creamethicums

CREAUREA 40

#### Urea-Creme für Xerosis

**1. Bezeichnung des Creamethicums**

CREAUREA 40 Creme mit 40% Urea

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 g Creme enthält 400 mg Urea.  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1

**3. Darreichungsform Creme**

Lichtundurchlässig und homogen

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiet**

CREAUREA 40 ist angezeigt bei Erwachsenen zur Pflege der besonders trockenen Haut, Xerosis, speziell an den Fußsohlen.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

CREAUREA 40 sollte von Ärzten empfohlen werden, die Erfahrung in der Pflege der Xerosis haben.

Klinische Studiendaten unterstützen eine Anwendung von CREAUREA 40 über einen Zeitraum von zwei Wochen.

Grundsätzlich kann die Anwendung von CREAUREA 40 solange empfohlen werden, wie die Neigung der Haut gegeben ist, Erscheinungen der besonders trockenen Haut, Xerosis, auszuprägen.

CREAUREA 40 wird in einer dünnen Schicht zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen an den Fußsohlen aufgetragen und dann sanft und vollständig verrieben. Die behandelten Hautregionen werden über die vom Arzt als notwendig erachtete Zeit in der genannten Weise mit dem Präparat versehen, im Regelfall für wenigstens zwei Wochen. Auch bei vollständiger Rückbildung der Erscheinungen sollte die Anwendung – bei entsprechender Verträglichkeit – nicht vor Ende des Zweiwochenzeitraumes eingestellt werden.

Im Rahmen der Pflege der besonders trockenen Haut sollte eine Abdeckung der Haut durch Okklusion (mittels Folie) im Rahmen der Anwendung der Creme nicht erfolgen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Urea oder einen der Hilfsstoffe.  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

CREAUREA 40 sollte nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die Erscheinungen aufweisen, die über die der besonders trockenen Haut, Xerosis, hinausgehen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln zur äußeren Anwendung an der Haut und sonstige Wechselwirkungen**

Mögliche Wechselwirkungen zwischen CREAUREA 40 und anderen Mitteln zur äußeren Anwendung an der Haut wurden nicht systematisch untersucht. Es bestehen aber keine Bedenken, das Präparat bei Notwendigkeit der arzneilichen Behandlung des in Rede stehenden Hautareals zusätzlich anzuwenden. Dabei sollte aber auf einen zeitlichen Abstand von wenigstens zwei Stunden geachtet werden. Art und Ausmaß der Anwendung von CREAUREA 40 hat sich dann an dem Rat des Arztes zu orientieren, der die zusätzlich eingesetzten Arzneimittel verordnet. In jedem Falle sollte aber auf einen zeitlichen Abstand von wenigstens zwei Stunden zwischen der Anwendung der unterschiedlichen Mittel geachtet werden. Auf die Anwendung von CREAUREA 40 im Zusammenhang mit ausgedehnten Bestrahlungen der Haut durch ultraviolettes Licht wie etwa in Solarien oder im Rahmen einer dermatologischen Lichtanwendung ist zu verzichten.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von CREAUREA 40 bei schwangeren Frauen vor. Von daher wird von einer Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit abgeraten.

#### 4.7 **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es sind keine Auswirkungen von **CREAUREA 40** auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt oder auf Grund des Wirkstoffes Urea beziehungsweise der sonstigen Inhaltsstoffe der Präparaten zu erwarten.

#### 4.8 **Nebenwirkungen**

In einer kontrollierten (Halbseiten-) Doppelblindstudie wurden 25 Männer und Frauen mit Xerosis an den Fußsohlen halbseitig mit 40-prozentiger Urea-Creme behandelt. Die Anwendung erfolgte zweimal täglich über zwei Wochen. Eine umfassende Nachkontrolle war bei 18 dieser Personen möglich. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht dokumentiert.

#### 4.9 **Überdosierung**

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von **CREAUREA 40** vor. Es wurden keine Fälle versehentlicher Einnahme berichtet. Urea ist ein körpereigener, gut Wasser-löslicher Stoff, der von den Nieren in großen Mengen mit dem Harn ausgeschieden wird, mit toxischen Wirkungen des Wirkstoffes ist von daher bei normaler bis stärkergradig eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu rechnen.

### 5. **Kosmetologische Eigenschaften**

#### 5.1 **Kosmetikodynamische Eigenschaften**

##### **Nicht-klinische Kosmetologie**

Der Wirkstoff Urea kommt in der normalen menschlichen Haut regelmäßig in erheblichen Mengen vor. Schon bei normaler Haut kommt Urea große Bedeutung für die Regelung der Wasserabgabe durch die Haut zu, was wiederum eine der wichtigsten Funktionen der menschlichen Haut überhaupt darstellt. Er bildet dann zusammen mit einer Reihe weiterer Stoffe wie Milchsäure und verschiedenen Aminosäuren, insbesondere Serin, den natürlichen Feuchthalte-Faktor der Haut, auch Natural Moisturising Factor (NMF) genannt. Neueste Untersuchungen am Menschen, also in vivo, mittels des nichteingreifenden Verfahrens der Raman Spektroskopie haben zeigen können, dass er insbesondere in den obersten Hautschichten in großen Mengen zu finden ist: der Gehalt der Haut nimmt von oben nach unten rasch ab, ab einer Tiefe von etwa 60 Mikrometer ist kaum noch Urea nachweisbar.

Urea bildet damit speziell einen Bestandteil der obersten Hautschichten, die unter funktionellen Gesichtspunkten auch als epidermale Barriere bezeichnet werden.

Schon lange weiß man um das hohe Wasserbindungsvermögen von Urea. Die Beifügung von Urea zu Wasser führt zu einer Verminderung des Wasserdampfdruckes, und zwar in konzentrationsabhängiger Weise. In der normalen Haut ist Urea zusammen mit den übrigen Bestandteilen des natürlichen Feuchthaltefaktors verantwortlich für einen Wassergehalt der Hornschicht von etwa 10 Prozent. Dieser wiederum ist erforderlich für die Weichheit und Haltbarkeit der oberen Hautschichten. Schon lange weiß man, dass Ureahaltige Präparationen auf Basis von Wasser und Lipiden geeignet sind, bei trockener Haut den Hautzustand zu verbessern, wobei in der Regel ein Mindestgehalt von 5 Prozent Urea als erforderlich erachtet wird. Die einschlägigen Erkenntnisse spiegeln sich in Präparaten wider, die herkömmlicher Weise einen Wirkstoffgehalt von bis zu 12 Prozent aufweisen.

Für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Urea-Präparaten ist es wichtig, dass der Wirkstoff in der Präparation in feiner Verteilung vorliegt. Dies ist schon bei der Herstellung nicht leicht zu erreichen. Insbesondere besteht aber auch bei längerer Lagerung das Problem, dass die einzelnen Bestandteile des Wirkstoffes, die Ureamoleküle, sich aneinander lagern und dann unter Umständen große Aggregate ausbilden. Um Urea auch in hoher, nämlich 40-prozentiger Konzentration zum Einsatz bringen zu können, wurde für **CREAUREA 40** eine spezielle, patentierte geeignete Formulierung entwickelt.

##### **Klinische Daten**

Die Wirksamkeit von 40% Urea Creme ist durch eine kontrollierte (Halbseiten-)Doppelblindstudie belegt. 25 Personen – Männer und Frauen – mit ausgeprägt trockener Haut, Xerosis, an beiden Fußsohlen wurden in die Studie einbezogen. Eingeschlossen wurden ansonsten klinisch unauffällige Personen, bei denen die Xerosis an den Fußsohlen wenigstens den Schweregrad 2 aufwies – zugrunde gelegt wurde ein SCORE-System mit Werten von 0 (nicht vorhanden) bis 3 (schwer).

Nach dem Zufallsprinzip wurden die zu prüfenden beiden Präparationen je einer von Xerosis geprägten Fußsohle zugeordnet. Bei dem einen Präparat handelte es sich um die 40-prozentige Harnstoffcreme, bei dem Kontrollpräparat um eine weltweit übliche Präparation mit dem insbesondere in den USA verbreiteten Wirkstoff Ammoniumlactat, in 12-prozentiger Stärke. Die für Anwender wie Arzt verblindeten Präparate wurden morgens und abends in die Fußsohlen eingerieben, über einen Zeitraum von 14 Tagen. Unter Xerosis wurde eine ausgeprägt trockene Haut verstanden, geprägt durch trockene Schuppung und Verstärkung der Hautlinien. Neben der Einschätzung der Schwere der Veränderungen mittels des genannten SCORE-Systems durch den ärztlichen Untersucher wurden objektive Messverfahren zur

Bewertung des Hautzustandes eingesetzt. Der transepidermale Wasserverlust wurde mit einem Evaporimeter bestimmt, die Schuppenbildung wurde mittels der digitalen Bildanalyse im Sinne des De-Squame®-Verfahrens quantifiziert. Darüber hinaus wurden der Wassergehalt des Stratum corneum – mittels Kapazitanzmessung – ermittelt, des Weiteren die Hautrauhigkeit. Darüber hinaus erfolgte eine Selbsteinschätzung des Behandlungserfolges mittels eines Fragebogens durch die Anwender. 18 Probanden durchliefen die Studie vollständig in der vorgesehenen Weise und konnten so in die Endauswertung einbezogen werden. Die Ergebnisse der Bewertung der Schwere der Hauterscheinungen durch den Arzt mittels des SCORE-Systems sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tab. 1: SCORE-Werte für Rauigkeit, Fissuren, Dicke und Trockenheit in Abhängigkeit vom angewendeten Präparat vor (Tag 0), nach Ende der Präparatanwendung (Tag 14) und bei der Nachkontrolle 14 Tage nach Anwendungsende (Tag 28).

Parameter	12% Ammonium Lactat Creme			40% Urea Creme		
	Tag 0	Tag 14	Tag 28	Tag 0	Tag 14	Tag 28
Hautrauhigkeit	2.3±0.6	2.1±0.6	1.2±0.4	2.2±0.6	1.9±0.8	1.3±0.5
Fissuren	2.1±0.7	1.8±0.9	0.2±0.4	2.1±0.8	1.6±0.9	0.3±0.6
Hautdicke	2.2±0.8	1.8±0.6	0.8±0.5	2.2±0.8	1.5±0.9	0.9±0.5
Hauttrockenheit	2.4±0.7	1.8±0.8	1.4±0.5	2.3±0.8	1.4±0.9	1.4±0.5

Die angegebenen Werte stellen Mittelwerte ± Standardabweichung dar.

Zum Zeitpunkt des Anwendungsendes der Präparate, also nach 14 Tagen, erwies sich statistisch gesehen die 40-prozentige Harnstoffcreme als überlegen in Bezug auf die Größen Hautrauhigkeit, Fissuren, Hautdicke und Hauttrockenheit, verglichen mit dem Kontrollpräparat.

Eine Zusammenfassung der Messdaten vor und nach Anwendung der Prüfpräparate unter Zugrundelegung von Evaporimetrie (transepidermaler Wasserverlust), Corneometrie (Hornschichtfeuchtigkeit) und Squamometrie (Schuppungszustand) findet sich in Tab. 2.

Tab. 2: Ergebnisse der instrumentellen Beurteilung der Xerosis vor und nach Anwendung der beiden Präparationen, also zum Zeitpunkt 0 und 14 Tage.

Messverfahren	12% Ammonium Lactat Creme		40% Urea Creme	
	Tag 0	Tag 14	Tag 0	Tag 14
Evaporimetrie [g/(hm <sup>2</sup> )]	19.3±7.8	20.4±12.7	19.5±8.9	19.1±11.4
Corneometrie (arbiträre Einheiten)	8.4±6.2	14.0±8.7	9.4±3.7	18.4±15.6
Squamometrie (Desquamations- Index)	3±2.8	2.6±0.8	2.5±1.0	5.2±1.1

Die angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte und Standardabweichungen dar.

Zum Zeitpunkt 14 Tage, also zum Zeitpunkt des Endes der Anwendung der Präparationen, erwies sich bei statistischer Betrachtung das 40-prozentige Harnstoffpräparat als unzweifelhaft überlegen bezüglich Hautfeuchtigkeit und Schuppung (p<0,05). Die Hornschichtfeuchtigkeit wurde stärker erhöht, zugleich wurden die obersten Lagen toter Zellen vermehrt abgestoßen: Desquamation als Ausdruck der „Keratolyse“. Zum Zeitpunkt 28 Tage, also zwei Wochen nach Ende der Anwendung, ließen sich statistisch keine Unterschiede bezüglich des Hautzustandes mittels objektiver Messung aufzeigen. Eine Ausnahme bildet dabei der transepidermale Wasserverlust, der zum Zeitpunkt 28 Tage bei Anwendung des 40-prozentigen Harnstoffpräparates für niedriger befunden wurde (p<0,05).

Im Rahmen der Selbsteinschätzung durch die Anwender wurde die Wirkung von 40-prozentiger Urea-Creme etwas häufiger als günstig eingestuft, ohne dass dies statistisch abgesichert werden konnte.

## 5.2 Kosmetikokinetische Eigenschaften

Untersuchungen zum Eindringen des Wirkstoffes Urea in die menschliche Haut liegen für das 40-prozentige Präparat nicht vor. Die nachgewiesene Wirksamkeit lässt aber den Schluss auf eine hinreichende Bioverfügbarkeit zu.

### 5.3 Klinische Daten zur Sicherheit

Urea ist ein seit Jahrzehnten eingesetzter Inhaltsstoff in Kosmetika und Hautarzneimitteln. Bei örtlicher Anwendung ergibt sich kein Hinweis auf bedenkliche unerwünschte Wirkungen, wobei unter grundsätzlichen Gesichtspunkten Personen mit starker Nierenfunktionseinschränkung von der Anwendung ausgenommen werden sollen.

## 6. Dermopharmazeutische Angaben

### 6.1 Hilfsstoffe

#### Bestandteile (INCI)

Urea, purified water, mineral oil, petrolatum, propylene glycol, glyceryl stearate, cetyl alcohol, carbomer, triethanolamine and xanthan gum.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 ½ Jahre. Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 12 Wochen.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25° Celsius. Nicht einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchloridtube mit Deckel aus Polyvinylchlorid.  
Packungsgrößen: Tuben mit 200 ml.

### 6.6 Hinweise für die Handhabung

**CREAUREA 40** soll nicht zusammen mit anderen äußerlichen Mitteln auf die Haut aufgetragen werden. Sollen weitere Mittel zur äußerlichen Anwendung Verwendung finden, so ist ein Abstand von wenigstens zwei Stunden vorzusehen.

## 7. Dermopharmazeutischer Unternehmer

**CREADERM** GmbH  
Hildesheimer Straße 53  
30169 Hannover

## 8. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

**CREAUREA 40** ist ein Kosmetikum, das vom Apotheker in der Regel auf Empfehlung des Arztes abgegeben wird.

### Literatur:

Ademola J, Frazier C, Kim SJ, Theaux C, Saudez X: Clinical Evaluation of 40% Urea and 12% Ammonium Lactate in the Treatment of Xerosis. *Am J Clin Dermatol* 3 (2002) 217-222

Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, Bruining HA, Puppels GJ: *In Vivo* Confocal Raman Microspectroscopy of the Skin: Noninvasive Determination of Molecular Concentration Profiles. *J Invest Dermatol* 116 (2001) 434-442

Jennings MB, Alfieri D, Ward K, Lesczczynski C: Comparison of salicylic acid and urea versus ammonium lactate for the treatment of foot xerosis. A randomized, double-blind, clinical study. *J Am Podiatr Med Assoc* 88 (1998) 332-336

Lodén M: Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin. *Arch Dermatol* 288 (1996) 103-107

Miettinen H, Johansson G, Gobom S, Swanbeck G: Studies on Constituents of Moisturizers: Water-Binding Properties of Urea and NaCl in Aqueous Solutions. *Skin Pharmacol Skin Physiol* 12 (1999) 344-351

Rawlings AV: Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions. *Int J Cosm Science* 25 (2003) 63-95

Siskin SB, Quinlan PJ, Finkelstein MS, Marlucci M, Magliette TG, Gibson JR: The effects of ammonium lactate 12% lotion versus no therapy in the treatment of dry skin of the heels. *Int J Dermatol* 32 (1993) 905-907

Swanbeck G: Urea in the treatment of dry skin. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 177 (1992) 7-8

Vilaplana J, Coll J, Trullas C, Azon A, Pelejero C: Clinical and non-invasive evaluation of 12% ammonium lactate emulsion for the treatment of dry skin in atopic and non-atopic subjects. *Acta Derm Venereol* 72 (1992) 28-33