

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Retef AP 0,127 %, Creme

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Retef AP 0,127 % Creme enthält 1,27 mg Hydrocortisonaceponat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Creme

Weißer Creme

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Retef AP dient zur Therapie von Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen:

- Ekzeme
- Dermatitis
- kleinflächige pustulöse oder nässende Psoriasis

Es ist besonders geeignet für den Einsatz bei akuten Formen.

Retef AP wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern ab 27 Tagen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Soweit nicht anders verordnet, wird Retef AP ein- bis zweimal täglich dünn auf die erkrankten Hautbezirke aufgetragen und nach Möglichkeit leicht eingerieben. Bei ungenügender Therapieansprache kann die Wirkung durch das zeitweise Anlegen eines Okklusivverbandes verstärkt werden.

Nach Abklingen der krankhaften Hauterscheinungen kann die Häufigkeit der Anwendung verringert werden.

Die Behandlung ist bis zur vollständigen Abheilung der akuten Krankheitsherde fortzuführen, wobei im Allgemeinen eine kontinuierliche Anwendung von Retef AP maximal 3 Wochen dauern sollte. Die Langzeittherapie mit lokal anzuwendenden Corticosteroiden bedarf der ärztlichen Kontrolle.

Bei chronischen Hauterkrankungen kann eine Intervalltherapie mit Retef AP und corticosteroidfreien Präparaten sinnvoll sein.

*Kinder und Jugendliche*

*Jugendliche ab 12 Jahren:*

Für Jugendliche ab 12 Jahren gilt die gleiche Dosierung wie für Erwachsene.

*Kleinkinder und Kinder (über 27 Tage bis 11 Jahre):*

In der Regel ist eine einmal tägliche Anwendung ausreichend. Die Creme wird dünn auf die erkrankten Hautbezirke aufgetragen und nach Möglichkeit leicht eingerieben. Auf eine Verordnung von Okklusivverbänden sollte verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Die Therapie-dauer ist bei Kleinkindern und Kindern auf kurze Zeiträume von etwa einer Woche zu beschränken, weil auch ohne Okklusivverbände eine erhöhte perkutane Resorption möglich ist. Bei längerer Anwendung sind

periodisch corticosteroidfreie Behandlungsphasen einzuschleichen.

Nach Abklingen der krankhaften Hauterscheinungen kann die Häufigkeit der Anwendung verringert werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Retef AP darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Hydrocortisonaceponat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- syphilitischen oder tuberkulösen Erkrankungen der Haut;
- Vakzinationsreaktionen;
- Varizellen;
- perioraler Dermatitis;
- Augenerkrankungen (Retef AP ist nicht für die Anwendung im Augenbereich vorgesehen);
- Frühgeborenen und Neugeborenen unter 27 Tagen.

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

Bei bakteriellen und mykotischen Hauterkrankungen muss eine zusätzliche antibakterielle bzw. antimykotische Therapie erfolgen.

Bei der Behandlung mit Retef AP im Genital- oder Analbereich kann es wegen des Hilfsstoffes Vaseline bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit kommen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Retef AP bei Kleinkindern (über 27 Tagen bis 23 Monaten) sollte nur auf besondere Anweisung des Arztes erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Corticoid-Präparaten erhöhte Vorsicht geboten, da es im Vergleich zu Erwachsenen zu einer erhöhten Aufnahme des Corticoids durch die kindliche Haut kommen kann. Bei Kindern soll eine Langzeitbehandlung vermieden werden, weil auch ohne Okklusivverbände eine erhöhte perkutane Resorption möglich ist. Bei Kleinkindern können Windeln wie ein Okklusivverband wirken.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Retef AP und Corticosteroiden in Form von Tabletten, Tropfen oder Injektionen kann ein verstärktes Auftreten der in Abschnitt 4.8 beschriebenen Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Retef AP bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Retef AP haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Deshalb sollte die Anwendung von Retef AP insbesondere während der

ersten drei Monate der Schwangerschaft nur auf besondere Anweisungen des Arztes und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen. Insbesondere eine großflächige oder langfristige Anwendung und okklusive Verbände sind während der Schwangerschaft zu vermeiden. Bei einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden während der Schwangerschaft kann es zu intrauteriner Wachstumsretardierung des Kindes kommen. Werden Glucocorticoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt des in Retef AP enthaltenen Wirkstoffs in die Muttermilch vor. Andere Glucocorticoide gehen in die Muttermilch über. Bei einer großflächigen oder langfristigen Anwendung soll Retef AP deshalb nicht während der Stillzeit angewendet werden. Ein Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautpartien ist zu vermeiden.

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

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

Retef AP wird im Allgemeinen gut vertragen. Wie für die Klasse der Corticosteroide bekannt, wurde auch für Retef AP ein Fall von Hautbrennen berichtet.

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die bei der äußerlichen Anwendung von Retef AP beschrieben wurden. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| <b>Tabelle 1: Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der topischen Anwendung von Retef AP beschrieben wurden</b> |                             |
|---|-----------------------------|
| <b>Häufigkeit</b>   | <b>Art der Nebenwirkung</b> |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>   |                             |
| Nicht bekannt   | Brennen                     |

Das Auftreten von Nebenwirkungen, die für die Klasse der Corticosteroide bekannt sind, kann auch für Retef AP nicht ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen, die für Glucocorticoide bekannt sind, können auch bei Retef AP auftreten wie Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut (Rötung, Brennen, Juckreiz). Vor allem bei äußerlicher Anwendung auf großen Flächen (30 % der Körperoberfläche oder mehr) und/oder über längere Zeit (ca. 2 Wochen) können folgende Nebenwirkungen auftreten: Hautatrophie, Striae

cutis distensae, periorale Dermatitis, Steroid-Akne, Teleangiectasien, Pigment-Verschiebungen, Hypertrichosis, Follikulitis. Außerdem kann es bei großflächiger Behandlung unter Okklusivverband zu Hautmazeration und infolge der Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut zu Störungen im Hormonhaushalt kommen.

#### **Kinder und Jugendliche**

Das Auftreten systemischer Effekte ist aufgrund der erhöhten perkutanen Resorption eher wahrscheinlich bei Kleinkindern und Kindern und bei der Anwendung unter Okklusivbedingungen. Windeln können wie ein Okklusivverband wirken. Bei Frühgeborenen und Neugeborenen unter 27 Tagen ist die Anwendung von Retef AP kontraindiziert.

Kinder sind aufgrund des größeren Verhältnisses Hautoberfläche zu Körpergewicht für eine Glucocorticoid-induzierte suppressive Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und für exogene Corticosteroideffekte empfänglicher als erwachsene Patienten.

Bei Kindern, die Corticosteroide äußerlich verabreicht bekamen, wurden eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Cushing-Syndrom, Wachstumsverzögerung, verminderte Gewichtszunahme und intrakranielle Hypertension beobachtet.

Die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse äußert sich bei Kindern durch einen niedrigen Plasma-Cortisol-Spiegel und das fehlende Ansprechen auf eine ACTH-Stimulation. Die Hirndrucksteigerung äußert sich durch eine Vorwölbung der Fontanelle, Kopfschmerzen und ein bilaterales Papilloedem.

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Eine Überdosierung ist bei topischer Anwendung sehr unwahrscheinlich. Allerdings kann es bei längerfristiger Anwendung zu hoher Dosen oder erheblicher Überschreitung der empfohlenen Behandlungszeit zu lokalen Corticoidnebenwirkungen (z. B. Striae distensae, Hautatrophie) kommen. Auch typische systemische Corticoidwirkungen können dann nicht mehr ausgeschlossen werden. Akute Symptome des Hyperkortizismus sind weitgehend reversibel.

Im Falle einer Suppression der Hypophysen-NNR-Funktion mit der Folge einer sekundären NNR-Insuffizienz ist eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten. Erforderlichenfalls sind Störungen im Elektrolythaushalt zu behandeln. Beste-

hen chronisch-toxische Schäden, so sind Corticosteroide allmählich abzusetzen.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Corticosteroid, stark wirksam (Gruppe III), ATC-Code: D07AC16

Glucocorticoide werden bekanntlich in der Dermatopharmakologie epikutan zur Reduktion entzündlicher Hautreaktionen eingesetzt. Die Wirkung wird durch die Bindung an zytosolische Rezeptoren bedingt, die zum Kern translozieren und die Gentranskription beeinflussen. Glucocorticoide müssen vor diesem Hintergrund als ligandengesteuerte Transkriptionsfaktoren zur Proteinsynthese verstanden werden. In hohen Konzentrationen kommen nicht-Rezeptor-vermittelte Effekte zum Tragen, die insbesondere in einer direkten Bindung an die Zellmembran bestehen und damit deren Stabilität erhöhen.

Neben den gewünschten Effekten der Hemmung von Entzündung und Vasodilatation werden auch unerwünschte Wirkungen beobachtet, die insbesondere in der Einflussnahme auf den Metabolismus von Fibroblasten zu suchen sind. Klinisch resultiert daraus eine Atrophie des dermalen Bindegewebes, die je nach verwendetem Glucocorticoid bzw. in Abhängigkeit von galenischen Bedingungen (Konzentrations-Zeit-Profil der Substanz) variiert.

Der in Retef AP enthaltene Wirkstoff Hydrocortisonaceponat gehört zu der Substanzklasse der nichthalogenierten, doppelt veresterten Glucocorticoide. Diese Substanz zeigt eine ausgeprägte anti-entzündliche, aber nicht eine entsprechend stark antiproliferative Wirkung (Klassifikation nach Niedner, Deutsch. Ärztebl. 93, Heft 44, 1996: Klasse II, mittelstark wirksam). Daraus resultiert eine verbesserte Nutzen-Risiko-Relation, da eine Hautverdünnung als Folge einer antiproliferativen Wirkung nicht beziehungsweise nur in geringem Maße auftritt. Deshalb ist diese Substanzklasse besonders geeignet zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen, die keine antiproliferative Wirksamkeit benötigen (wie in der Psoriasis-Therapie) oder wo eine solche sogar unerwünscht ist.

#### **Ergebnisse klinisch-experimenteller Studien:**

An hautgesunden Probanden wurde eine Studie durchgeführt, um die vasokonstriktive Wirksamkeit von Hydrocortisonaceponat (Retef AP) und die Einflussnahme auf die Koriumdicke im Vergleich zu handelsüblichen topischen Glucocorticoiden zu erfassen:

Das Prüfpräparat Retef AP Creme zeigt bereits nach 4 Tagen 2x täglicher Applikation eine deutliche (ca. 20%-ige) Reduktion der Hautröte (vasokonstriktischer Effekt, sog. Blanching-Effekt). Ab dem 21.-28. Tag bei 2x täglicher Applikation lässt sich eine Reduktion der Koriumdicke von 15–18% nachweisen (atropher Effekt). Die nach 6-wöchiger Behandlung auftretenden atro-

phischen Veränderungen sind innerhalb von 3 Wochen vollständig reversibel.

#### **Kinder und Jugendliche**

In einer offenen Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Retef AP bei 16 stationär aufgenommenen Kindern mit großflächiger Neurodermitis im Alter von 3 bis 17 Jahren untersucht. Die Behandlungsdauer betrug maximal 14 Tage, wobei die Anwendung des Prüfpräparates 2x täglich morgens und abends erfolgte. Bei Abschluss der Behandlung war das Symptom „Juckreiz“ in allen Fällen beseitigt. Die erkrankte Körperoberfläche nahm unter Retef AP im Mittel von 55,3% auf 9,7% ab. Die Wirksamkeit für die Creme wurde in 62,5% der Fälle als „sehr gut“ und bei 31,2% als „gut“ bewertet. Die Plasmacortisol-Konzentration nahm unter der Behandlung mit Retef AP im Mittel von 153,9 µg/l auf 132,5 µg/l (n = 15) ab und blieb damit im Mittel im Normbereich. Die Verträglichkeit von Retef AP wurde von den Prüfärzten durchgehend als „gut“ beurteilt.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Untersuchungen mit Retef AP an Meerschweinchen zeigen, dass der Wirkstoff Hydrocortisonaceponat nach dermalen Verabreichung in und durch die Haut penetriert. Der Corticosteroid-Gehalt in der Haut, d. h. am Wirkort, beträgt 24 Stunden nach dermalen Applikation 38% der verabreichten Dosis in ungeschädigter Haut. Während des transkutanen Resorptionsweges werden Estergruppen des Hydrocortisonaceponats sehr rasch abgespalten. Das dabei entstehende Hydrocortison verhält sich bzgl. Eliminationskinetik und Metabolitenmuster wie extern appliziertes Hydrocortison. Im Stratum corneum als der stärksten Permeationsbarriere bildet sich ein epidermales Depot, von dem aus der Wirkstoff langsam an das darunterliegende Gewebe abgegeben wird. Bei der in der Praxis üblichen, örtlich und zeitlich begrenzten Anwendung werden jedoch keine systemisch bedeutsamen Mengen resorbiert, da der Hauptabbau bereits im Stratum corneum der Epidermis stattfindet. Die systemische biologische Halbwertszeit von Hydrocortison beträgt 8–12 Stunden. Hydrocortison wird bis zu 95% größtenteils an Transcortin und unspezifisch an Albumine gebunden. Der systemische Abbau von Hydrocortison geschieht zu einem hohen Maß in der Leber, seine Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal.

#### **Kinder und Jugendliche**

Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Corticoid-Präparaten kann es im Vergleich zu Erwachsenen zu einer erhöhten Aufnahme des Corticoids durch die kindliche Haut kommen.

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

Zur Prüfung von Retef AP auf systemische Toxizität und lokale Unverträglichkeitsreaktionen wurde die Creme dermal an Ratten und Kaninchen über 6 Monate angewendet. Die niedrigste systemisch-toxische Dosis pro Tag lag bei 5,0 g Creme (Ratte) bzw. bei 0,32 mg Creme (Kaninchen). Dermale Tagesdosen bis zu 5 g Creme wurden von Ratten und bis zu 12,7 mg/kg von Kaninchen ohne



Zeichen einer lokalen Unverträglichkeit toleriert.

Die LD<sub>50</sub> wurde nach oraler, intraperitonealer und subkutaner Applikation von Hydrocortisonaceponat an Mäusen, Ratten und Hunden ermittelt. Das Vergiftungsbild war gekennzeichnet durch starke Sedierung, Ataxie, muskuläre Hypotonie, reduzierte Futtermittelaufnahme und verminderte Körpergewichtsentwicklung. Aus technischen Gründen war es nicht möglich, die dermale Dosis bis zur LD<sub>50</sub> zu erhöhen.

Der Sensibilisierungstest am Meerschweinchen nach MAGNUSSON und KLINGMAN und Untersuchungen auf Schleimhautverträglichkeit am Kaninchenaugen ergaben keine Hinweise auf sensibilisierende Eigenschaften und lokale Unverträglichkeitsreaktionen von Retef AP.

Peri- und postnatale Reproduktionsstudien an Ratten nach subkutanen Gaben von 3 bis 9 mg/kg Hydrocortisonaceponat zeigten keinerlei Einfluss auf Trächtigkeitsdauer, Geburt, Wurfgröße und Entwicklung der Nachkommenschaft. Bei Behandlung während der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation liegt die niedrigste toxische Dosis für Muttertiere und Nachkommen zwischen 9 und 27 mg/kg Hydrocortisonaceponat.

Die subkutane Verabreichung des Retef AP-Wirkstoffes Hydrocortisonaceponat kann bei Ratten ab einer Dosis von 3 mg/kg und bei Kaninchen ab 0,33 mg/kg zu Missbildungen führen, welche für topische Corticosteroide typisch sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weißes Vaseline, Octadecan-1-ol, Macrogol-1000-fettsäuremonoester (C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>) Fettalkohole (C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>)-Gemisch, Benzylalkohol, gereinigtes Wasser.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststofftube aus Polypropylen (PP) mit 30 g Creme

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Dolorgiet GmbH & Co. KG  
Otto-von-Guericke-Straße 1  
53757 Sankt Augustin  
Telefon: 02241/317-0  
Telefax: 02241/317390  
E-Mail: info@dolorgiet.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3638.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. Januar 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
26. Februar 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

02.2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt