

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solaraze 3 % geeli

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen gramma sisältää 30 mg diklofenaakkinatriumia (3 painoprosenttia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 g geeliä sisältää 10 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Kirkas, läpinäkyvä, väritön tai kellertävä geeli.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aktiinisen keratoosin hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### *Aikuisille:*

Solarazea levitetään paikallisesti hoidettavalle alueelle kaksi kertaa päivässä, ja geeli tasoitetaan kevyesti ihoon. Tarvittava määrä riippuu hoidettavan alueen koosta. Tavallisesti vaurioalueelle, joka on 5 cm x 5 cm, käytetään 0,5 grammaa (herneen verran) geeliä. Valmisteen päivittäinen enimmäisannos on 8 grammaa, mikä riittää yhteensä jopa 200 cm<sup>2</sup>:n kokoisen ihoalueen hoitamiseen. Tavanomainen hoitajakso kestää 60-90 päivää. Hoitajakson maksimivaikutuksen on havaittu olevan kohti tämän aikajakson loppupäätä. Vauriokohdan (-kohtien) täydellinen parantuminen tai optimaalinen hoitoteho ei ole ehkä ilmeistä ennen kuin 30 päivää hoidon lopettamisen jälkeen.

##### *Ikäkkäille:*

Tavanomaista aikuisten annosta voidaan käyttää.

##### *Pediatriiset potilaat:*

Aktiinista keratoosia ei yleensä esiinny pediatriisilla potilailla, eikä sitä ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Tästä syystä Solarazen käytön annossuosituksia ja käyttöaiheita ei ole osoitettu lapsille.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Solaraze on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä diklofenaakille, bentsyylialkoholille, makrogolimonometyylietteri 350:lle ja/tai natriumhyaluronaatille.

Ristireaktion takia potilaiden, joilla on ollut yliherkkyysoireita (esim. astmaoireita, allerginen nuha tai nokkosihottuma) asetyylisalisyylihapolle tai muille steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille, ei tulisi käyttää geeliä.

Solaraze on vasta-aiheinen kolmannella raskauskolmanneksella (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemisten haittavaikutusten todennäköisyys Solarazen paikallisen käytön seurauksena on hyvin pieni verrattuna suun kautta otettavan diklofenaakin haittavaikutusten yleisyyteen, mikä johtuu Solarazen alhaisesta systeemisestä imeytymisestä. Systeemisten haittavaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois, jos diklofenaakkia käytetään topikaalisesti suhteellisen laajoille ihoalueille ja pitkän ajan (ks. systeemisten diklofenaakkilääkemuotojen valmistetiedot). Tuotetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut aktiivinen mahahaava tai maha-suolistoverenvuotoa tai heikentynyt sydämen, maksan tai munuaisten toiminta, sillä systeemisiä haittavaikutuksia, joihin liittyy munuaisaffektio, on havaittu yksittäistapauksina, kun tulehduskipulääkkeitä on käytetty paikallisesti.

Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) tiedetään vaikuttavan verihäntätoimintaan. Vaikka systeemisten haittavaikutusten todennäköisyys on erittäin pieni, varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on kallon sisäinen verenvuoto ja verenvuototaipumus.

Hoidon aikana on vältettävä suoraa auringonvaloa, myös solariumia. Jos iholla esiintyy yliherkkyysoireita, lopeta käyttö.

Solarazea ei saa laittaa haavoihin, infektiokohtiin tai hilseilevään ihottumaan. Se ei saa koskettaa silmiä eikä limakalvoja eikä sitä pidä niellä.

Hoito on keskeytettävä, jos lääkevalmisteen levittämisen jälkeen kehittyy yleistynyt ihottuma.

Topikaalista diklofenaakkia voidaan käyttää ei-okklusiivisten siteiden kanssa, mutta sitä ei saa käyttää ilmatiiviin okklusiositeen kanssa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg bentsyylialkoholia per gramma. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska paikallisen käytön jälkeen systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä yhteisvaikutukset ovat hyvin epätodennäköisiä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### **Raskaus:**

Diklofenaakin systeeminen pitoisuus on alhaisempi topikaalisesti käytettynä kuin suun kautta otettuna. Viitaten kokemuksiin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden systeemisestä käytöstä, suositellaan seuraavaa:

- Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.
- Eläinkokeet osoittavat lisääntymistoksisuutta. Koe-eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana diklofenaakkia ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos nainen, joka yrittää tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen tai toisen kolmanneksen aikana käyttää diklofenaakkia, lääkkeen käytetty määrä pitäisi pitää pienenä (< 30 % kehon pinta-alasta) ja hoitoaika mahdollisimman lyhyenä (ei yli 3 viikkoa).

Prostaglandiinisyntetaasin estäjien käyttö toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella saattaa johtaa:

- sikiön toiminnalliseen munuaisvaurioon, 12. viikosta lähtien lapsiveden niukkuuteen (yleensä korjaantuu hoidon päättymisen jälkeen) tai lapsiveden puutteeseen (etenkin pitkittyneen altistuksen yhteydessä). Syntymän jälkeen: munuaisten vajaatoiminta saattaa jatkua (etenkin myöhäisen ja pitkittyneen altistuksen yhteydessä).
- sikiön keuhkojen ja sydämen toksisuuteen (keuhkoverenpainetauti ja ductus arteriosuksen ennenaikainen sulkeutuminen). Tämä riski on olemassa kuudennen raskauskuukauden alusta ja kasvaa, jos käyttö tapahtuu lähellä täysiaikaisuutta.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle ja verihituleiden aggregaation estolle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen
- lisääntyneelle turvotusriskille äidillä

Tämän vuoksi diklofenaakki on vasta-aiheinen raskauden kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

#### **Imetys:**

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki kulkeutuu rintamaitoon pieninä määrinä. Suositeltuina terapeuttisina annoksina Solaraze-geelillä ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia imettävään lapseen. Koska kontrolloidut tutkimukset imettävillä naisilla puuttuvat, lääkevalmistetta tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan terveydenhuollon ammattilaisen neuvosta. Imettävät naiset eivät saa levittää Solarazea rintoihin, eikä muuallekaan laajoille ihoalueille tai käyttää sitä pitkäaikaishoitoon (ks. kohta 4.4).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Iholle annosteltu topikaalinen diklofenaakki ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmin raportoituja reaktioita ovat paikallisia ihoreaktioita kuten kosketusihottumaa, eryteemaa ja ihottumaa tai levityskohdan reaktioita, kuten tulehdusta, ärsytystä, kipua ja rakkalamuodostusta. Tutkimuksissa ei reaktioiden suhteen ole todettu mitään ikäsidonnaista lisääntymistä tai mallia.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -elinjärjestelmäluokan mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleiset (>1/10); yleiset ( $\geq$ 1/100, <1/10); melko harvinaiset ( $\geq$ 1/1 000, <1/100); harvinaiset ( $\geq$ 1/10 000, <1/1000); hyvin harvinaiset (<1/10 000); tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### **Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin**

<b>Infektiot</b>	
<b>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</b>	Märkärakkulainen ihottuma

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
<i>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</i>	Suuren määrän paikallinen annostelu saattaa aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, myös yliherkkyyttä (mukaan lukien nokkosihottuma, angioneuroottinen edeema)
<b>Hermosto</b>	
<i>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</i>	Hyperestesia, hypertonia, paikallinen parestesia
<b>Silmät</b>	
<i>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</i>	Konjunktiviitti
<i>Melko harvinaiset (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</i>	Silmäkipu, kyynelnesteen erityksen häiriö
<b>Verisuonisto</b>	
<i>Melko harvinaiset (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</i>	Verenvuoto
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
<i>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</i>	Astma
<b>Ruuansulatuselimistö</b>	
<i>Melko harvinaiset (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</i>	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
<i>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</i>	Ruoansulatus-kanavan verenvuoto
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
<i>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</i>	Dermatiitti (mukaan lukien kosketusihottuma), ihottuma, kuiva iho, eryteema, turvotus, kutina, ihottuma, hilseilevä ihottuma, ihon liikakasvu, ihon haavaumat, rakkulaihottuma
<i>Melko harvinaiset (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</i>	Hiustenlähtö, kasvojen turvotus, makulopapulaarinen ihottuma, valoherkkyyksireaktio, seborrea
<i>Harvinaiset (≥ 1/10 000, &lt; 1/1000)</i>	Rakkulaihottuma
<i>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</i>	Valoherkkyyksireaktio
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
<i>Hyvin harvinaiset (&lt; 1/10 000)</i>	Munuaisten vajaatoiminta
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
<i>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</i>	Antopaikan reaktiot (mukaan lukien tulehdus, ärsytys, kipu ja pistely tai rakkulaihottuma annostelukohdassa)

Hiusten väliaikaisia värimuutoksia on ilmoitettu esiintyneen käsittelykohdassa. Väri palautuu yleensä, kun hoito lopetetaan.

Lapputestaus aiemmin hoidetuilla potilailla osoittaa, että diklofenaakin aiheuttaman allergisen kosketusihottumaherkistymisen (tyyppi IV) todennäköisyys on 2,18 %. Tämän kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Ristireaktio muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa ei ole todennäköinen. Seerumitestit yli 100 potilaalla osoittivat, että tyyppin I diklofenaakkivasta-aineita ei esiintynyt.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Solarazen alhaisen systeemisen imeytymisen johdosta yliannostus on erittäin epätodennäköinen paikallisen käytön seurauksena. Iho tulisi kuitenkin huuhdella vedellä. Solarazen nauttimisesta johtuvasta yliannostuksesta ei ole kliinisiä tapauksia.

Jos vahingossa nautittu Solaraze (100 g Solaraze-geeliä sisältää 3000 mg diklofenaakkinatriumia) johtaa merkittäviin systeemisiin haittavaikutuksiin, käytetään steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden aiheuttaman myrkytyksen hoitoon normaalisti sovellettuja tavanomaisia hoitokeinoja.

Komplikaatioissa, kuten munuaisten vajaatoiminnassa, kouristuksissa, maha-suolikanavan ärsytyksessä ja hengityslamassa, on tuettava elintoimintoja ja annettava oireenmukaista hoitoa. Mahalaukun tyhjentämistä ja lääkehiilen käyttöä tulee harkita, varsinkin jos ottamisesta on kulut vähän aikaa.

Erikoishoidot, kuten tehostettu diureesi ja dialyysi, eivät todennäköisesti auta steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden poistamisessa, sillä nämä lääkkeet sitoutuvat proteiineihin suuressa määrin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautien lääkkeet, ATC-koodi: D11AX18

#### Vaikutusmekanismi:

Diklofenaakki on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke. Diklofenaakin toimintamekanismi aktiivisessa keratoosissa voi liittyä syklo-oksigenaasitien estoon ja prostaglandiini E<sub>2</sub>:n (PGE<sub>2</sub>) synteesin vähenemiseen. Lisäksi ihonäytteen immunohistokemiallinen analyysi osoitti diklofenaakin kliinisen vaikutuksen aktiivisen keratoosin hoidossa johtuvan pääasiassa tulehdusta ehkäisevästä, verisuonten kasvua estävästä ja mahdollisesti proliferaatiota estävästä vaikutuksesta sekä apoptoosia indusoivasta mekanismista.

### Farmakodynaamiset vaikutukset:

Solarazen on osoitettu parantavan aktiivisen keratoosin vaurioita. Hoidon maksimivaikutus nähdään 30 päivää lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

### Kliininen teho ja turvallisuus:

Kolmesta yhtiön toimeksiantamasta, satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa Solarazea käytettiin vertailuhaaran hoitona (tutkimukset 0908, 1004 ja 0702), on saatu lisänäyttöä Solarazen tehosta aktiivisen keratoosin vaurioiden hoidossa (hyperkeratoottiset vauriot mukaan lukien) lukuisten päätetapahtumien osalta. Solaraze-hoitohaarassa histologisen paranemisen saavuttaneiden osuus oli 47,6–54,1 %, kun se vehikkelin osalta oli 33,9–42,7 %. Aktiivisen keratoosin vaurioiden täydellisen kliinisen paranemisen saavuttaneiden potilaiden osuus oli 30 päivän hoidon jälkeen 37,9 % (n = 11/29) ja 60 päivän hoidon jälkeen 23,4 % (n = 76/380).

Kolme hoitohaaraa käsittävässä tutkimuksessa, jossa verrattiin 5-fluorourasiilia (0,5 %), Solarazea ja vehikkelä, molemmat aktiivihoitohaarat olivat vehikkelä parempia histologisen ja täydellisen paranemisen osalta, kun taas 0,5-prosenttinen 5-fluorourasiili oli vertailukelpoinen (non-inferior) Solaraze hoidon kanssa, ja histologisen paranemisen osalta se oli Solarazea parempi (70,1 % vs 54,1 %).

Solaraze-hoidon jälkeen ilmoitettiin kohtalaista tai merkittävää paranemista sekä tutkijan että potilaan arvioimalla Global Improvement -indeksillä mitattuna.

Yksivuotisen havainnoivan seurantatutkimuksen tulokset osoittavat, että Solaraze-hoitoa saaneista potilaista 28,8 % saavutti täydellisen paranemisen 6 kuukauden hoidon jälkeen ja 36,8 % saavutti täydellisen paranemisen 12 kuukauden hoidon jälkeen (lumevalmistetta saaneiden potilaiden osuudet vastaavina ajankohtina olivat 18,9 % ja 25,0 %).

Solarazen tehoa on tutkittu 32 potilaalla (24 potilasta sai Solarazea ja 8 potilasta sai lumevalmistetta), joille oli aiemmin tehty elinsiirto ja joiden siirteen tila oli vakaa. Solaraze oli vehikkelä tehokkaampi sekä aktiivisen keratoosin täydellisen paranemisen osalta (41 % vs 0 %) että vaurioiden lukumäärän pienenemisen osalta (53 % vs 17 %).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen:

Keskimääräinen imeytyminen ihon läpi vaihtelee < 1-12 % yksilöiden välisten erojen ollessa suuria. Imeytyminen riippuu paikallisesti annetun annoksen suuruudesta ja antokohdasta.

### Jakautuminen:

Diklofenaakki sitoutuu voimakkaasti seerumin albumiiniin.

### Biotransformaatio:

Diklofenaakin biotransformaatioon kuuluu osittain intaktin molekyylin konjugaatio, mutta pääasiassa yksinkertaiset ja moninkertaiset hydroksylaatiot, mitkä johtavat useisiin fenolisiin metaboliitteihin, joista useimmat muuttuvat glukuronidikonjugaateiksi. Näistä fenolisista metaboliiteista kaksi on biologisesti aktiivisia, kuitenkin diklofenaakkiin verrattuna huomattavasti vähemmässä määrin. Diklofenaakin metabolia on samanlainen perkutaanisesti tai suun kautta annettuna.

### Eliminaatio:

Diklofenaakki ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Diklofenaakin systeeminen puhdistuma plasmasta on  $263 \pm 56$  ml/min (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) suun kautta annettuna. Terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on lyhyt (1–2 tuntia). Metaboliiteilla on myös lyhyet 1–3 tunnin terminaaliset puoliintumisaajat.

### Farmakokinetiikka erityispopulaatioilla:

Paikallisen annon jälkeen diklofenaakin imeytyminen normaalilla ja vahingoittuneella orvaskedellä on vastaavaa, vaikka yksilöiden välinen ero on suuri. Diklofenaakin systeeminen imeytyminen on noin 12 % sairaalle iholle levitetystä annoksesta ja 9 % terveellä iholla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Julkaistuissa eläintutkimuksissa on osoitettu, että suun kautta annettuna pääasiallinen haittavaikutus kohdistuu maha-suolikanavaan. Diklofenaakki esti ovulaation kaniimilla ja heikensi ovulaatiota ja varhaista alkiokehitystä rotalla. Diklofenaakin alkio-/sikiötoksisuutta on tutkittu kolmella eläinlajilla (rotta, hiiri ja kaniini). Sikiökuolemia ja kasvun hidastumista on todettu emolle toksisilla annoksilla, mutta käytettävissä olevien tietojen perusteella diklofenaakin ei katsota olevan teratogeeninen. Diklofenaakki pidensi raskauden ja synnytyksen kestoa. Emolle toksisia annoksia alhaisemmat annokset eivät vaikuttaneet syntymän jälkeiseen kehitykseen. Laajojen genotoksisuus- ja karsinogeenisuustestien tulosten mukaan on epätodennäköistä, että diklofenaakki olisi merkittävä karsinogeeninen uhka ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhyaluronaatti  
Bentsyylialkoholi  
Makrogolimonometyylietteri 350  
Puhdistettu vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta  
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Tuote toimitetaan epoksifenolilla vuoratussa sinetöidyssä alumiiniputkessa, jossa on valkoinen polypropeenista valmistettu kierrekorkki, jossa on reiällinen pää, ja joka on kooltaan 25 g, 50 g, 60 g, 90 g ja 100 g.

Kaikkia pakkauskojoja ei ole välttämättä saatavana.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151

08022 Barcelona  
Espanja

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

17888

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.06.2003/25.07.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.12.2021



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLET NAMN

Solaraze 3 %, gel

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram innehåller 30 mg diklofenaknatrium (3 % w/w).

#### Hjälpämne med känd effekt

1 g gel innehåller 10 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

En klar, transparent, färglös eller svagt gul gel.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av aktinisk keratos.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### ***Vuxna:***

Solaraze appliceras lokalt på det påverkade området två gånger dagligen, och gelen smörjs varsamt in i huden. Mängden gel anpassas efter det påverkade områdets storlek. Normalt appliceras 0,5 g (en ärtstor klick) gel på det drabbade området, på en yta av 5 cm x 5 cm. Den maximala dygnsdosen är 8 g gel, vilket räcker till behandling av ett upp till 200 cm<sup>2</sup> stort hudområde. Vanligtvis pågår behandlingen under 60 till 90 dagar. Maximal effekt har observerats när behandlingstiden närmar sig den övre delen av detta intervall. Fullständig läkning av det drabbade området (områdena) eller optimal terapeutisk effekt ses ibland inte förrän upp till 30 dagar efter avslutad behandling.

##### ***Äldre:***

Samma dos som för vuxna kan användas.

##### ***Pediatrik population:***

Aktinisk keratos är en sjukdom som vanligen inte förekommer i den pediatrika populationen och denna patientgrupp har inte studerats. Därför saknas doseringsrekommendationer och indikationer för användning av Solaraze på barn.

#### 4.3 Kontraindikationer

Solaraze är kontraindicerat för patienter med känd överkänslighet för diklofenak, bensylalkohol, makrogolmonometyleter 350 och/eller natriumhyaluronat.

På grund av korsreaktioner skall gelen inte användas av patienter som fått överkänslighetsreaktioner såsom symtom på astma, allergisk rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida anti-inflammatoriska medel.

Användning av Solaraze är kontraindicerad under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Risken för systemiska biverkningar till följd av lokal tillförsel av Solaraze är liten jämfört med biverkningsfrekvensen efter oralt intag av diklofenak. Detta beror på att Solaraze har låg systemisk absorption. Dock kan risken för systemiska biverkningar inte uteslutas om gelen används på stora hudområden och under en längre period (se produktinformation på systemiska former av diklofenak). Solaraze skall användas med försiktighet till patienter med anamnes på och/eller pågående gastro-intestinal ulceration eller blödning, eller med nedsatt hjärt-, lever- eller njurfunktion, eftersom enstaka fall av systemiska biverkningar med njurpåverkan har rapporterats med andra lokalt tillförda antiflogistika.

Det är känt att icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan påverka trombocytfunktionen. Även om sannolikheten för att systemiska biverkningar skall uppträda är mycket liten, skall försiktighet iakttas vid behandling av patienter med intrakraniell blödning eller blödningsbenägenhet.

Direkt solljus, även solarium, skall undvikas under behandlingen. Avbryt användningen om överkänslighetsreaktioner i huden uppträder.

Solaraze skall inte användas på sår eller infektioner i huden eller vid exfoliativ dermatit. Solaraze får inte komma i kontakt med ögon eller slemhinnor och får ej förtäras.

Avbryt behandlingen om allmänt förekommande hudutslag uppkommer efter applicering av produkten.

Topikalt applicerad diklofenak kan användas med icke-occlusiva bandage men ska inte användas med lufttäta occlusiva bandage.

Detta läkemedel innehåller 10 mg bensylalkohol per gram. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom den systemiska absorptionen efter topikal applicering är mycket låg är interaktioner mycket osannolika.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### **Graviditet:**

Den systemiska koncentrationen av diklofenak är lägre efter topikal administrering jämfört med orala beredningsformer. Med hänvisning till erfarenheter från systemisk behandling med NSAID rekommenderas följande:

- Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryo-/fosterutvecklingen negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, hjärtmissbildning och gastroschisis efter användande av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till ca 1,5 %. Risken tros öka med dos och behandlingstid.
- Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet. Hos försöksdjur har användningen av prostaglandinsynteshämmare lett till ökad destruktions av äggceller (både pre- och postimplantation) och ökad fetal död. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos försöksdjur som behandlats med en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Diklofenak skänt användas under graviditetens första och andra trimester, såvida det inte är absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under den första och andra trimestern av graviditeten, måste dosen hållas så låg som möjligt (< 30 % av kroppsytan) och behandlingstiden så kort som möjligt (inte längre än 3 veckor).

Användningen av prostaglandinsyntetshämmare i andra och tredje trimestern kan resultera i:

- Skador på fostrets njurfunktion. Från vecka 12: oligohydramnios (vanligtvis reversibel efter behandlingens avslutande) eller anamnios (särskilt vid långtidsexponering). Efter födseln: kvarstående njursvikt (särskilt vid långtidsexponering eller exponering sent under graviditeten).
- Kardiopulmonell toxicitet hos fostret (pulmonell hypertension med för tidig slutning av ductus arteriosus). Denna risk föreligger från början av sjätte månaden och ökar vid exponering sent under graviditeten.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan användning av prostaglandinsyntetshämmare utsätta modern och det nyfödda barnet för:

- Eventuell förlängning av blödningstiden, en antikoagulationseffekt som kan inträffa även vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner som kan leda till försenad eller förlängd förlossning.
- Ökad risk för ödem hos modern.

Följaktligen är diklofenak kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3)

#### **Amning:**

Liksom andra NSAID passerar små mängder av diklofenak över i bröstmjölken. Dock förväntas inga effekter på det ammade barnet vid rekommenderad terapeutisk dos av Solaraze. Då kontrollerade studier på behandling av ammande kvinnor med diklofenak saknas, ska produkten bara användas under amning efter förskrivning av yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården. Solaraze ska inte appliceras på bröstet hos ammande mödrar, på stora hudytor eller under lång tid (se avsnitt 4.4).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Kutan applicering av topikal diklofenak har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligast rapporterade biverkningarna inkluderar lokala hudreaktioner såsom kontaktdermatit, erytem och hudutslag eller reaktioner på applikationsstället såsom inflammation, irritation, smärta och blåsor. Inget åldersspecifikt reaktionsmönster eller åldersspecifikt ökning av biverkningar har noterats i studier.

Biverkningar anges i Tabell 1 enligt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) organsystemklasser och efter avtagande frekvens enligt följande: mycket vanliga (>1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

**Tabell 1: Biverkningar i samband med behandling enligt organsystem och frekvens**

<b>Infektioner</b>	
<i>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</i>	Pustulösa utslag
<b>Immunsystemet</b>	
<i>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</i>	Topikal applikation av stora mängder kan ge upphov till systemiska effekter, också

	överkänslighet (inklusive urtikaria, angioneurotiskt ödem)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
<i>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</i>	Hyperestesi, hypertoni, lokala parestesier
<b>Ögon</b>	
<i>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</i>	Konjunktivit
<i>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</i>	Ögonsmärta, störning av tårflödet
<b>Blodkärl</b>	
<i>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</i>	Blödning
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
<i>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</i>	Astma
<b>Mag-tarmkanalen</b>	
<i>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</i>	Buksmärta, diarré, illamående
<i>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</i>	Gastrointestinal blödning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
<i>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</i>	Dermatit (inklusive kontaktdermatit), eksem, torr hud, erytem, ödem, pruritus, hudutslag, fjällande hudutslag, hudhypertrofi, ulceration i huden, hudutslag med blåsbildning
<i>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</i>	Alopeci, ansiktsödem, makulopapulösa hudutslag, överkänslighet mot ljus, seborré
<i>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</i>	Bullös dermatit
<i>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</i>	Överkänslighet mot ljus
<b>Njurar och urinvägar</b>	
<i>Mycket sällsynta (&lt;1/10 000)</i>	Njursvikt
<b>Allmänna symtom och/ eller symtom på administrerings-stället</b>	
<i>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</i>	Reaktioner på applikationsstället (inklusive inflammation, irritation, smärta och stickande känsla eller blåsor på behandlingsstället)

Tillfällig missfärgning av håret på appliceringsstället har rapporterats. Detta går vanligtvis tillbaka då behandlingen upphör.

Lapptest av tidigare behandlade patienter visar 2,18 % sannolikhet för kontaktallergisk överkänslighetsreaktion (typ IV) av diklofenak. Den kliniska relevansen av detta är ännu inte känd. Korsreaktion med andra NSAID-preparat är inte trolig. Serumtestning av över 100 patienter uppvisade ingen förekomst av typ I antidiklofenak-antikroppar.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Eftersom Solaraze har låg systemisk absorption är överdosering mycket osannolik som följd av lokal applicering. Huden ska dock sköljas med vatten. Inga kliniska fall av överdosering i samband med oralt intag av Solaraze har rapporterats.

Om oavsiktlig förtäring (100 g Solaraze gel innehåller motsvarande 3 000 mg diklofenaknatrium) av Solaraze resulterar i betydande systemiska biverkningar, ska de allmänna behandlingsmetoder som normalt används för behandling av förgiftning med NSAID användas.

Stödande och symptomatisk behandling skall ges för komplikationer såsom njursvikt, konvulsioner, gastrointestinal irritation och andningsdepression. Magpumpning och användning av medicinskt kol ska övervägas, särskilt kort tid efter intag.

Specifik terapi såsom forcerad diures och dialys är sannolikt inte terapeutiskt motiverat för att eliminera NSAID pga deras höga grad av proteinbindning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX18

#### Verkningsmekanism

Diklofenak hör till preparatgruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel. Diklofenaks verkningsmekanism vid aktinisk keratos kan ha samband med hämning av cyklooxygenasbanan som leder till reducerad prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) syntes. Dessutom har immunohistokemisk (IHC) analys av hudbiopsier visat att den kliniska effekten för diklofenak vid behandling av aktinisk keratos främst beror på antiinflammatoriska, antiangiogena och möjligen antiproliferativa effekter samt apoptosinducerande mekanismer.

#### Farmakodynamisk effekt

Solaraze har visat sig kunna förbättra lesioner av typ aktinisk keratos med en maximal terapeutisk effekt 30 dagar efter avslutad behandling.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Data från tre randomiserade, dubbelblinda kliniska studier vilka sponsrats av företag och där Solaraze användes som behandling i den jämförande armen (Studierna 0908, 1004 och 0702) gav ytterligare belegg för effekten av Solaraze vid behandling av lesioner vid aktinisk keratos (inklusive

hyperkeratotiska lesioner) för flera effektmått. I Solaraze-armen uppnådde 47,6 %–54,1 % histologisk förbättring, medan förbättringen i bärararmen var 33,9 %–42,7 %. Fullständig klinisk förbättring av lesioner vid aktinisk keratos uppnåddes hos 37,9 % (n=11/29) och 23,4 % (n= 76/380) av patienterna 30 respektive 60 dagar efter behandlingen

I en studie med tre armar som jämförde 5-fluorourasil (0,5 %), Solaraze och bärare var de båda aktiva armarna bättre än bäraren när det gäller antalet histologiskt och fullständigt tillfrisknade, medan 0,5 % 5-fluorouracil var jämförbar (non-inferior) med Solaraze och visade högre histologisk förbättring jämfört med Solaraze (70,1 % mot 54,1 %).

Måttlig till tydlig förbättring rapporterades mätt med både forskar och patient Global Improvement Index efter behandling med Solaraze.

Observationsdata efter ett års uppföljning visade att, efter behandling med Solaraze, uppnåddes fullständig förbättring hos 28,8 % respektive 36,8 % av patienterna 6 och 12 månader efter behandling (18,9 % respektive 25,0 % med placebo vid samma tidpunkter).

Effekten av Solaraze har undersökts hos 32 patienter (24 patienter fick Solaraze och 8 fick placebo) som tidigare genomgått organtransplantation och nu hade ett stabilt transplantat. Solaraze var bättre än bäraren både när det gäller fullständig förbättring av lesioner vid aktinisk keratos (41 % mot 0 %) och minskat antal lesioner (53 % mot 17 %).

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption:

Den genomsnittliga absorptionen av diklofenak genom huden varierar mellan < 1-12 %, med stora interindividuella skillnader. Absorptionen beror dels på applicerad mängd samt var på kroppen produkten appliceras.

### Distribution:

Diklofenak binds i hög grad till serum-albumin.

### Metabolism:

Metabolismen av diklofenak omfattar delvis konjugering av den intakta molekylen, men huvudsakligen enkla och multipla hydroxyleringar. Dessa resulterar i flera fenolmetaboliter, av vilka flertalet konverterats till glukuronidkonjugat. Två av dessa fenolmetaboliter är biologiskt aktiva, men i mycket mindre grad än diklofenak. Metabolismen av diklofenak sker på samma sätt efter perkutan och oral administrering.

### Eliminering:

Diklofenak och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen. Systemisk clearance av diklofenak från plasma är  $263 \pm 56$  ml/min (medelvärde  $\pm$  standardavvikelse) efter oral administrering. Den terminala halveringstiden i plasma är kort (1-2 timmar). Metaboliterna har också kort terminal halveringstid, på 1-3 timmar.

### Farmakokinetik inom särskilda patientgrupper:

Efter lokal applicering är absorptionsgraden av diklofenak i normal och skadad epidermis jämförbar även om stora interindividuella variationer förekommer. Den systemiska absorptionen av diklofenak är cirka 12 % av den administrerade dosen för angripen hud och 9 % för intakt hud.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier har visat, att vid oral administrering av diklofenak uppträder biverkningarna huvudsakligen i mag-tarm-kanalen. Diklofenak hämmade ägglossningen hos kanin och försämrade såväl ovulation som tidig utveckling av embryot hos råtta. Diklofenaks toxiska potential för embryot/fostret har utvärderats för tre djurarter (råtta, mus och kanin). Fosterdöd och tillväxtstörning uppträdde vid toxiska doser för moderdjuret men tillgängliga data tyder inte på att diklofenak har

teratogena egenskaper. Diklofenak har visat sig förlänga graviditet och födelseprocess. Doser som var lägre än toxisk dos för moderdjuret påverkade inte den postnatala utvecklingen. Resultat från omfattande studier av genotoxicitet och karcinogenicitet tyder på att det är osannolikt att diklofenak skulle utgöra en betydande cancerogen risk för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhyaluronat  
Bensylalkohol  
Makrogol monometyleter 350  
Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.  
Efter första öppnandet: 6 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Solaraze levereras i en epoxi-fenolbelagd, förseglad aluminiumtub med vit skruvkork av polypropen och ett perforerat huvud. Förpackningsstorlekar 25 g, 50 g, 60 g, 90 g och 100 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar fördestruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Almirall, S.A.  
Ronda General Mitre, 151  
08022 Barcelona  
Spanien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

17888

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

10.06.2003/25.07.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.12.2021