

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Actikerall 5 mg/g + 100 mg/g liuos iholle

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g (= 1,05 ml) liuosta iholle sisältää 5 mg fluorourasiilia ja 100 mg salisyylihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 gramma liuosta sisältää 80 mg dimetyylisulfoksidia ja 160 mg etanolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Liuos iholle.

Actikerall on kirkas, väritön tai hieman oranssinvalkoinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Actikerall on tarkoitettu käytettäväksi immunokompetenttien aikuispotilaiden lievästi palpoitavan ja/tai kohtalaisen paksun hyperkeratoottisen aktiinkeratoosin (aste I/II) paikallishoidossa.

Asteen I/II intensiteetti perustuu neljportaiseen asteikkoon (Olsen et al. 1991). Ks. kohta 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Actikerallia levitetään hoidettavalle alueelle (enintään 25 cm²) kerran vuorokaudessa, kunnes leesiot ovat kokonaan hävinneet, tai enintään 12 viikon ajan. Jos vaikeita haittavaikutuksia esiintyy, lääkkeen käyttö harvennetaan kolmeen kertaan viikossa, kunnes haittavaikutukset häviävät. Jos hoidetaan ihoalueita, joilla epidermis on ohut, liuosta tulee käyttää harvemmin ja hoitoa seurata useammin.

Vaste voidaan nähdä jo neljän viikon kuluessa (ks. kohta 5.1). Vaste paranee ajan myötä, ja tietoja on saatavissa hoidosta 12 viikon keston saakka. Täydellinen leesion (leesioiden) paraneminen tai optimaalinen terapeuttinen vaikutus ei mahdollisesti ilmene kuin vasta kahdeksan viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Hoitoa on jatkettava, vaikka vastetta ei ilmenisikään ensimmäisen neljän viikon jälkeen.

Harkitessaan uusiutuvien leesioiden hoitovaihtoehtoja lääkärin tulee ottaa huomioon, että uusintahoidon tehokkuutta Actikerallilla ei ole muodollisesti mitattu kliinisissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Actikerallia pediatrien potilaiden aktiinkeratoosin hoitoon.

Iäkkäät

Annostusta ei ole tarpeen muuttaa.

Antotapa

Actikerall on tarkoitettu käytettäväksi vain iholle. Kokemuksia on jopa kymmenen yksittäisen leesion samanaikaisesta hoidosta. Useita aktiinkeratooseja ja niitä ympäröivää ihoa voidaan hoitaa samanaikaisesti, jos mieluummin käytetään kenttähoitoa. Actikerallilla samanaikaisesti hoidettavan ihoalueen kokonaispinta-ala ei saa olla yhteensä suurempi kuin 25 cm² (5 cm x 5 cm).

Actikerall annostellaan korkkiin kiinnitetyn applikointisiveltimen avulla. Jottei siveltimeen tulisi liikaa liuosta, se pyyhitään pullon kaulaa vasten ennen levitystä, mutta siihen jätetään kuitenkin riittävästi valmistetta kalvon muodostumiseksi valmisteen kuivuessa. Hoidettua aluetta ei saa peittää luoksen levityksen jälkeen, ja neste on annettava kuivua, jotta se muodostaa kalvon hoidetun alueen päälle. Aina kun Actikerallia levitetään uudelleen, entinen kalvo irrotetaan hellävaraisesti kuorimalla se pois. Lämmin vesi voi auttaa kalvon irrottamisessa. Actikerallia ei saa annostella karvaiselle iholle. Käyttö karvaiselle iholle voi aiheuttaa hoidettavalla alueella kasvavien karvojen yhteen liimautumista. Jos valmistetta annostellaan karvaiselle iholle, karvojen ajamista tai muita sopivia karvanpoistokeinoja on harkittava ennen Actikerallin käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Actikerall on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).
- Actikerallia ei saa käyttää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon.
- Actikerallia ei saa käyttää yhdessä brivudiinin, sorivudiinin tai niiden analogien kanssa. Brivudiini, sorivudiini ja niiden analogit ovat potentteja fluorourasiilia hajottavan dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymin (DPD) estäjiä (ks. myös kohta 4.5).
- Actikerall ei saa joutua kosketuksiin silmien tai limakalvojen kanssa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

DPD-entsyymi

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymillä on tärkeä rooli fluorourasiilin hajottamisessa. Tämän entsyymin estäminen, puutos tai vähentynyt aktiivisuus voi johtaa fluorourasiilin kertymiseen. Koska fluorourasiilin imeytyminen ihon läpi on kuitenkin hyvin vähäistä, kun Actikerall -valmistetta annetaan hyväksytyjen lääkemääräystietojen mukaisesti, ei eroja Actikerallin turvallisuusprofiilissa ole odotettavissa tässä alapopulaatiossa eikä annoksen muuttamista katsota tarpeelliseksi.

Tuntohäiriöt

Jos potilaalla on tuntohäiriöitä (esim. diabeetikot), on hoitoalueen huolellinen lääketieteellinen seuranta välttämätöntä.

Auringonvalolle altistuminen

Aktiinkeratoosi johtuu kroonisesta UV-vauriosta, ja mahdollinen paikallinen ärsytys Actikerallin käyttökohdassa saattaa pahentua auringonvalolle altistuttaessa. Potilaita tulee neuvoa suojaamaan iho lisäältistukselta tai kumuloituvilta altistukselta erityisesti aktiivisesti hoidettavilla alueilla.

Muut ihosairaudet

Ei ole olemassa kokemuksia aktiinkeratoosin hoidosta alueella, jolla on jokin muu ihosairaus, ja lääkärin tulee ottaa huomioon, että hoitotulos voi vaihdella.

Tyvisolukarsinooman ja Bowenin taudin hoidosta ei ole kokemuksia, eikä näitä tauteja saa sen vuoksi hoitaa tällä valmisteella.

Yleistä

Actikerall sisältää sytostaattista ainetta, fluorourasiilia.

Actikerallia ei saa käyttää vuotavien leesioden hoidossa.

Pullo pitää sulkea tiiviisti käytön jälkeen, tai muuten liuos kuivuu nopeasti eikä sitä voi enää käyttää oikein.

Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on kiteitä.

Actikerall-liuos ei saa joutua kosketuksiin tekstiilien tai akryyliin (kuten akryylisten kylpyammeiden) kanssa, koska se saattaa aiheuttaa pysyviä värjäymiä.

Herkästi syttyvä: pidä poissa tulen läheltä äläkä käytä avotulen, palavan tupakan tai tiettyjen laitteiden (esimerkiksi hiustenkuivaajan) läheisyydessä.

Tämä lääkevalmiste sisältää dimetyylisulfoksidia, joka saattaa ärsyttää ihoa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 160 mg alkoholia (etanolia) per gramma. Saattaa aiheuttaa polttelua vahingoittuneilla ihoalueilla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymillä (DPD) on tärkeä osuus fluorourasiilin hajottamisessa. Antiviraaliset nukleosidianalogit, kuten brivudiini ja sorivudiini, saattavat aiheuttaa fluorourasiilin tai muiden fluoropyrimidiinien plasmapitoisuuksien voimakkaan nousun ja siten olla yhteydessä toksisuuden lisääntymiseen. Siksi fluorourasiilin ja brivudiinin/sorivudiinin/analogien käytön välissä tulee pitää vähintään 4 viikon tauko.

Jos nukleosidianologeja, kuten brivudiinia ja sorivudiinia, annetaan vahingossa potilaille, joita hoidetaan fluorourasiililla, on ryhdyttävä tehokkaisiin toimiin fluorourasiilin toksisuuden vähentämiseksi. Potilaan ottaminen sairaalaan voi olla tarpeen. Potilas on suojattava systeemisiltä infektioilta ja kuivumiselta kaikin tarpeellisin toimenpitein.

Fenytoiinimyrkytyksen oireisiin johtavista kohonneista fenytoiinin plasmatasoista on raportoitu systeemisen fluorourasiilin ja fenytoiinin samanaikaisen annon yhteydessä.

Salisyylihapon relevantista systeemisestä imeytymisestä ei ole näyttöä, mutta imeytyneellä salisyylihapolla saattaa kuitenkin olla yhteisvaikutus metotreksaatin ja sulfonyyliureoiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja paikallisen fluorourasiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Systemisesti annetulla fluorourasiililla on todettu olevan teratogeeninen vaikutus eläimiin (ks. kohta 5.3).

Salisyylihappo voi vaikuttaa haitallisesti jyräjoiden tiineyteen.

Actikerall on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fluorourasiili tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon paikallisen käytön jälkeen. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Actikerall on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimukset fluorourasiililla osoittivat uroksen ohimenevää hedelmättömyyttä ja tiineyksien vähenemistä naarasrotilla. Tämä ei kuitenkaan todennäköisesti ole relevanttia ihmisen hoidossa, koska Actikerallin vaikuttavien aineiden imeytyminen on erittäin vähäistä iholle levittämisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Actikerallilla ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lievää tai kohtalaista antopaikan ärsytystä ja tulehdusta esiintyi suurimmalla osalla potilaista, joiden aktiinkeratoosia hoidettiin liuksella. Vaikeiden reaktioiden yhteydessä hoitojen väliä voidaan pidentää.

Koska tällä lääkevalmisteella on hyvin voimakas pehmittävä vaikutus sarveiskerrokseen, ihossa saattaa esiintyä vaaleita värjäymiä ja hilseilyä erityisesti aktiinkeratoosia ympäröivillä alueilla.

Salisyylihapposisällön takia tämän lääkevalmisteen käyttö saattaa aiheuttaa lieviä ärsytysoireita, kuten dermatiittia ja kosketusallergiareaktioita niihin taipuvaisilla potilailla. Tällainen kosketusallergia saattaa ilmetä kutinana, punoituksena ja pieninä rakkuloina jopa hoitoalueen ulkopuolella.

Haittavaikutustaulukko

Jäljempänä luetellaan haittavaikutukset MedDRA-järjestelmän elinluokituksen mukaan alenevassa esiintymisjärjestyksessä. Esiintyvyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Järjestelmän elinluokka | Yleisyys | Haittavaikutus |
|---|-------------------|---|
| | | |
| | | |
| | | |
| Hermosto | Yleinen | Päänsärky |
| Silmät | Melko harvinainen | Silmien kuivuminen ja kutina, lisääntynyt kyynelehtiminen |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleinen | Ihon hilseily |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | Antopaikassa: punoitus, tulehdus, ärsytys (kuumotus mukaan lukien), kipu, kutina. |
| | Yleinen | Antopaikassa: verenvuoto, eroosio, rupi |
| | Melko harvinainen | Antopaikassa: turvotus, haavauma, dermatiitti |

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Antopaikan reaktioita on raportoitu usein Actikerall-hoidon aikana ja niitä odotetaan esiintyvän, koska ne liittyvät vaikuttavien aineiden, fluorourasiilin ja salisyylihapon, farmakologiseen aktiivisuuteen iholla. Vaikeita antopaikan reaktioita hoidetaan harventamalla annostelua (ks. kohta 4.2). Jos esiintyy verenvuotoa, hoito lopetetaan, kunnes haittavaikutus paranee (ks. kohta 4.4). Antopaikan reaktioiden yleisyys saattaa suurentua yhtenäisen hoitoalueen koon kasvaessa (kenttä enintään 25 cm²). Etenkin dermatiitin, ruven, eroosion, verenvuodon ja turvotuksen yleisyysluokka voi olla hyvin yleinen, ja haavauman yleisyysluokka voi olla yleinen.

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

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

4.9 Yliannostus

Kun valmistetta levitetään iholle suositusten mukaisesti, kummankaan vaikuttavan aineen aiheuttama systeeminen intoksikaatio ei ole todennäköinen. Jos valmistetta käytetään huomattavasti enemmän kuin on suositeltu, reaktioita esiintyy käyttöalueella useammin ja ne ovat vakavampia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat; antimetaboliitit; pyrimidiinianalogit, ATC-koodi: L01BC52

Fluorourasiilin vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine fluorourasiili (FU) on sytostaatti, jolla on antimetaboliittivaikutus. Koska FU:n rakenne muistuttaa nukleiinihapoissa esiintyvän tymiinin (5-metyyliurasiili) rakennetta, se estää tämän muodostusta ja hyväksikäyttöä ja siten estää sekä DNA- että RNA-synteesiä, mikä johtaa kasvun estymiseen.

Salisyylihapon vaikutusmekanismi

Paikallisella salisyylihapolla (SA) on keratolyttinen vaikutus, ja se vähentää aktiinkeratoosiin liittyvää hyperkeratoosia. Sen vaikutusmekanismin keratolyttisenä ja korneolyttisenä aineena ajatellaan liittyvän siihen, että se häiritsee korneosyyttien adheesiota, luottaa intersellulaarista sementtiä sekä löyhentää ja irrottaa korneosyyttejä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Keskeisessä satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, kolmihaaraisessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa hoidettiin Actikerallilla tai lumelääkkeellä tai diklofenaakkigeelillä (30 mg/g) (DG) 470 potilasta, joilla oli asteen I–II aktiinkeratoosi (AK) (ks. jäljempänä). 187 potilasta altistettiin kiinteälle Actikerall-yhdistelmälle enintään 12 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli leesion histologinen puhdistuma 8 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Paikallishoito Actikerallilla osoittautui lumehoitoa paremmaksi ja DG-hoitoon verrattuna. Toissijaiset tehoa osoittavat päätetapahtumat, kuten leesioiden kokonaismäärä, AK-leesioiden yhteiskoko, leesion vaste, lääkärin yleinen arvio ja tutkimushenkilön kokonaisarvio hoidon tehosta, vahvistivat ensisijaisen päätetapahtuman tulokset. Actikerall-ryhmän tutkimushenkilöistä 72,0 %:lla ei voitu enää löytää aktiinkeratoosia biopsiassa, kun sen sijaan puhdistumamäärä DG-ryhmässä oli 59,1 % ja lumelääkeryhmässä 44,8 % (tutkimussuunnitelman mukaisen analyysin mukaan). Myös täydellisen vasteen saavuttaneiden tutkimushenkilöiden (kaikki leesiot kliinisesti puhdistuneet) lukumäärä oli korkein Actikerall-ryhmässä (55,4 %) verrattuna lukemiin DG-ryhmässä (32,0 %) ja lumelääkeryhmässä (15,1 %). Yleisimmät Actikerallin aiheuttamat haittavaikutukset olivat hoitoalueen ärsytys (kuumotus mukaan lukien) (86,1 %) ja antopaikan tulehdus (73,3 %). Myös hoitoalueen kutinaa (44,9 %) ja hoitoalueen kipua (25,1 %) esiintyi usein. Muita haittavaikutuksia olivat hoitoalueen punoitus ja eroosio. Keskeyttäminen ihon ja hoitoalueen reaktioiden takia oli vähäistä (0,5 %).

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa, kaksihaarisessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa hoidettiin Actikerall-valmisteella tai vehikkelillä (suhde 2:1) 166 potilasta, joilla oli asteen I–II aktiinkeratoosi. Potilaat altistettiin enintään 12 viikon ajan hoidolle, jossa Actikerallia tai sen vehikkelä käytettiin hoidettavalle 25 cm²:n alueelle, jolla oli 4–10 kliinistä AK-leesiota ja 30 potilaan alaryhmässä myös vähintään 3

heijastuskonfokaalimikroskopiaalla (RCM) todettua subkliinistä leesiota. Ensisijainen päätetapahtuma oli hoidetun kentän AK-leesioiden täydellinen kliininen puhdistuma 8 viikkoa hoidon lopettamisen jälkeen. Täydellinen kliininen puhdistuma todettiin Actikerall-ryhmässä 49,5 %:lla potilaista (hoitoaikeen mukainen analyysi, ITT) tai 55,1 %:lla potilaista (per protocol -analyysi) verrattuna 18,2 %:iin (hoitoaikeen mukainen analyysi) tai 19,6 %:in (per protocol -analyysi) vehikkeliryhmän potilaista. Paikallishoito Actikerallilla osoittautui vehikkelihoidoa paremmaksi. Toissijaiset tehoa osoittavat päätetapahtumat, kuten osittainen puhdistuma, leesioiden kokonaisuus, leesioiden vaikeusaste, lääkärin yleinen arvio ja tutkimushenkilön kokonaisarvio hoidon tehosta, vahvistivat ensisijaisen päätetapahtuman tulokset.

Yksittäisen kliinisen AK-leesion täydellisestä puhdistumasta ja valikoitujen subkliinisten leesioiden lukumäärästä tehdyn RCM-alaryhmäanalyysin perusteella Actikerall osoittautui merkitsevästi tehokkaammaksi kuin vehikkeli (87,5 % vs 44,4 %, $p = 0,0352$, ja 89,6 % vs 47,1 %, $p = 0,0051$). Suurin osa Actikeralliin liittyvistä haittavaikutuksista oli antopaikan reaktioita, jotka olivat enimmäkseen vähäisiä. Actikerall-ryhmässä 27 potilaalla (24,1 %) ilmoitettiin 30 antopaikan verenvuotoa: 26 oli vähäisiä, 3 kohtalaisia ja 1 voimakkaita. Actikerall-hoitoa saaneista potilaista 3 potilaalla (2,8 %) ilmoitettiin 4 antopaikan haavaumatapahtumaa: 3 oli lieviä ja 1 keskivaikea. Keskeyttäminen lääkkeeseen liittyvien ihon ja hoitoalueen reaktioiden takia oli hoitoryhmässä vähäistä ($n = 1$, 0,9 %).

Kliinistä tehoa tukee myös vaiheen II satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus, jossa käytettiin kryoterapiaa verrokkina. Actikerall-hoitoa kuusi viikkoa saaneilla histologinen puhdistuma oli parempi viikolla 8 ($n=33$) kuin kryoterapiaa saaneilla viikolla 14, kun hoitoa annettiin päivänä 1 ja tarvittaessa päivänä 21 ($n = 33$) (62,1 % vs 41,9 %). Lisäksi aktiinkeratoosin uudelleen ilmaantuminen oli vähäisempää Actikerall-hoitoa saaneiden ryhmässä 6 kuukauden kohdalla tehdyssä seurannassa (27,3 % vs 67,7 %).

Actikerallin teho hoidon keston (≤ 4 – yli 12 viikkoa) suhteen osoitettiin non-interventionaalisessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli asteen I–III aktiinkeratoosi ($n=1051$). Noin 8 viikkoa hoidon jälkeen leesioiden määrä oli vähentynyt keskimäärin 69,7 % ja koko pienentynyt keskimäärin 82,1 %. Tämä saavutettiin noin 50 %:lla potilaista alle 6 viikkoa kestäväällä hoidolla. Hoidon kestosta riippumatta (korkeintaan 4 viikkoa; >4 –alle 6 viikkoa; yli 6– ≤ 9 viikkoa; yli 9– ≤ 12 viikkoa; sekä yli 12 viikkoa) leesioiden määrä väheni keskimäärin 65–70 %.

Sekä vaiheen II tutkimuksessa että non-interventionaalisessa tutkimuksessa Actikerallin turvallisuusprofiiliin todettiin olevan linjassa lääkevalmisteen haittavaikutusten kanssa (ks. kohta 4.8).

Vaiheen IV non-interventionaalisessa monikeskustutkimuksessa, jossa selvitettiin Actikerall-hoidon kestoa tavanomaisessa hoidossa potilailla, joilla oli aktiinkeratoosi (kliininen aste I tai II Olsenin mukaan), tutkittiin ensimmäisen kerran myös käsivarsissa, jaloissa ja vartalossa sijaitsevia AK-leesioita. Leesioiden sijainnista tehdyn analyysin tulokset osoittivat, että Actikerall tehosi kaikkiin hoidettuihin leesioihin niiden sijainnista riippumatta. Päätettäessä muiden kehon alueiden kuin kasvojen, otsan ja kaljun päänahan hoidosta epidermisen paksuus saatetaan ottaa huomioon. Epidermisen keskimääräiset paksuudet eri kehon osissa on esitetty kirjallisuudessa seuraavasti: kasvat 49,4 μm , otsa 50,3 μm , ylävartalon etupuoli (dekoltee) 42,2 μm ja käsivarret/sääret 60,1 μm (Koehler 2010, *Skin Res Technol* 2010, 16:259-264; Sandby-Moller 2003, *Acta Derm Venereol* 2003; 83(6):410-3; Whitton et Everall 1973 *Br J Dermatol* 1973; 89(5):467-76).

Aktiinkeratoosileesion intensiteetti luokitettiin neliportaisen asteikon (Olsen et al. 1991) mukaan (*J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 738-743):

| <i>Aste</i> | <i>Intensiteetin luokituksen kliininen kuvaus</i> |
|-------------|--|
| 0 | ei keratoosia |
| I | lievä litteitä, vaaleanpunaisia makuloita ilman hyperkeratoosin löydöksiä ja punoitusta, lievä palpoitavuus, AK tuntuu paremmin kuin näkyy |
| II | kohtalainen vaaleanpunaisia tai punaisia papuloita ja punoitavia läiskiä, joissa on hyperkeratoottinen pinta, kohtalaisen paksu AK, joka helposti nähtävissä ja tunnettavissa |
| III | vaikea hyvin paksu ja/tai ilmeinen AK |

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt aktiinkeratoosin hoitoa koskevan valmisteryhmäkohtaisen poikkeusluvan perusteella vapautuksen velvoitteesta toimittaa Actikerallin tutkimustulokset kaikista pediatrian väestön alaryhmistä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä lapsille).

5.2 Farmakokineetiikka

Sioilla tehdyssä imeytymistutkimuksessa fluorourasiilia ei havaittu seerumissa kutaanisen käytön jälkeen – edes suurien määrien yhteydessä – ts. vaikuttava aine ei imeytynyt sellaisina määrinä, jotka olisi voitu havaita normaaleilla analyysimenetelmillä (HPLC).

Yli 0,05 µg/ml:n fluorourasiilipitoisuutta ei voitu todentaa aktiinkeratoosipotilailla (n = 12).

Eräässä farmakokineettisessä tutkimuksessa analysoitiin fluorourasiilin imeytymistä ihmisillä, kun fluorourasiili oli annettu samana formulaationa syylin. Tutkimuksen mukaan imeytymisen määrä oli huomattavasti alle 0,1 %.

Iholle levittämisen jälkeen Actikerall muodostaa kiinteän kalvon, joka näyttää valkoiselta liuottimen haihtumisen jälkeen. Tämä tuottaa okklusiivisen vaikutuksen edistämällä vaikuttavien aineiden tunkeutumista epidermikseen, jossa aktiinkeratoosi sijaitsee.

Salisyylihappoa on lisätty sen keratolyttisten ominaisuuksien takia, jotta se parantaisi vaikuttavan aineen tunkeutumista, joka on erityisen vaikeaa hyperkeratoottisissa aktiinkeratoosissa. Sama vaikutus saavutetaan dimetyylisulfoksidiapuaineella, joka toimii vaikuttavan aineen fluorourasiilin liuottajana.

Salisyylihapon keratolyttinen vaikutus perustuu siihen, että se vaikuttaa suoraan intrasellulaarisen sementin aineisiin tai desmosomeihin, jotka edistävät sarveistumisprosessia.

Eläinkokeet ja farmakokineettiset ihmistutkimukset ovat osoittaneet, että salisyylihappo läpäisee pinnan nopeasti substraatin ja muiden tunkeutumiseen vaikuttavien tekijöiden, kuten ihon kunnon, mukaan.

Salisyylihappo metaboloituu konjugoitumalla glysiiniin kanssa ja muodostamalla salisyylivirtsahappoa, konjugoitumalla glukuronihapon kanssa tämän fenoliseen OH-ryhmään ja muodostamalla eetteriglukuronidia sekä COOH-ryhmään ja muodostamalla esteriglukuronidia tai hydroksyloitumalla gentisiinihapoksi ja dihydroksibentsoehapoksi. Normaaliannosalueella systeemisesti imeytyneen salisyylihapon puoliintumisaika on 2-3 tuntia, mutta se saattaa pidentyä 15-30 tuntiin suurien annosten yhteydessä, koska maksa pystyy konjugoimaan salisyylihappoa vain rajoitetusti.

Salisyylihapon paikallisesta annostelusta ei yleensä ole odotettavissa toksisia sivuvaikutuksia (ks. kuitenkin kohta 4.3), koska yli 5 mg/dl:n seerumitasoja ei saavuteta juuri koskaan.

Salisylaattimyrkytyksen varhaisia oireita on odotettavissa vain yli 30 mg/dl:n seerumitasoilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fluorourasiilin (FU) akuutista ja subkroonisesta toksisuudesta paikallisen käytön jälkeen ei ole saatavissa kokeellista tietoa. Rotilla FU:n systeeminen hyötyosuus on annosriippuvaista ja aiheuttaa vakavia paikallisia reaktioita ja fataaleja systeemisiä vaikutuksia, jotka johtuvat FU:n antimetaboliittivaikutuksista korkeilla annoksilla (jopa 10 000-kertaisilla annoksilla ihmisille käytettäviin annoksiin verrattuna), joita ei saavuteta Actikerallilla, kun sitä käytetään suositusten mukaan.

FU oli *in vitro* mutageeninen joissakin testikannoissa. Useissa tutkimuksissa on tutkittu FU:n karsinogeenisyyttä jyrsijöissä, eikä vaikutuksia ole ilmennyt. Yhdessä tutkimuksessa on kuitenkin näyttöä FU:n karsinogeenisyydestä hiirissä intraperitoneaalisen käytön jälkeen. Useat tutkimukset FU:n systeemisen käytön jälkeen osoittavat suuren annoksen mahdollisen teratogeenisten tai sikiötoksisten vaikutusten riskin, mutta alhaisemman tai olemattoman hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymistoimintaan vaikuttavan riskin. Systeemisellä FU:lla tehtyjen hedelmällisyystutkimusten

tulokset viittasivat uroksen ohimenevään hedelmättömyyteen ja tiineyksien määrän alenemiseen naaraspuolisilla jyräjillä. Koska imeytyminen kutaanisen käytön jälkeen on kuitenkin hyvin vähäistä, tällaisella vaikutuksella on hyvin epätodennäköisesti merkitystä ihmiselle.

Salisyylihapon akuutti toksisuus on alhainen, mutta se voi aiheuttaa ihoreaktioita paikallisen käytön jälkeen korkeammilla pitoisuuksilla. Salisyylihapolla ei tiedetä olevan mutageenisia, genotoksisia, karsinogeenisiä tai teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dimetyylisulfoksidi
Etanoli, vedetön
Etyyliasettaatti
Pyrokxyliini
Poly(butyylimetakrylaatti, metyylimetakrylaatti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Kestoaika avaamisen jälkeen: 3 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna kuivumisen estämiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Tämä lääkevalmiste on pakattu ruskeaan lasipulloon, jossa on lapsiturvallinen, valkoinen polypropeenikorkki, sekä pahvipakkaukseen. Pullon korkkiin on kiinnitetty sivellin, jolla liuosta annostellaan. Applikaattorisivellin on valmistettu polyeteenistä (HDPE ja LDPE 1:1), ja sen nailonharjakset on kiinnitetty ruostumattomaan teräsvarteen (V2A).

Pakkaus koko: 25 ml liuos iholle

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
D-21465 Reinbek
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30441

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.10.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Actikerall 5 mg/g + 100 mg/g kutan lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g (=1,05 ml) kutan lösning innehåller 5 mg fluorouracil och 100 mg salicylsyra.

Hjälpämne med känd effekt

1 g lösning innehåller 80 mg dimetylsulfoxid och 160 mg etanol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kutan lösning.

Actikerall är en klar, färglös till svagt orangevit lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Actikerall är avsedd för topikal behandling av knappt palpabel och/eller måttligt tjock hyperkeratotisk aktinisk keratos (grad I/II) hos immunkompetenta vuxna patienter.

Grad I/II intensitet är baserad på den 4-gradiga skalan av Olsen et al. (1991), se avsnitt 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Actikerall bör appliceras en gång dagligen på det angripna området (upp till 25 cm²) till dess att lesionerna är helt borta eller i upp till maximalt 12 veckor. Om allvarliga biverkningar inträffar, minskas applikationsfrekvensen till tre gånger per vecka till dess att biverkningarna minskar. Om hudytor med ett tunt epidermis behandlas bör lösningen appliceras mindre frekvent och behandlingen monitoreras oftare.

Den terapeutiska effekten kan ses så tidigt som efter fyra veckor (se avsnitt 5.1) och effekten ökar över tid. Data finns tillgängliga upp till 12 veckor efter behandling. Fullständig läkning av lesioner eller

optimal terapeutisk effekt kan ibland inte vara påtaglig förrän upp till åtta veckor efter att behandlingen avslutats. Behandlingen ska fortsättas även om inget svar uppnås efter de första fyra veckorna.

När man utvärderar alternativ till att behandla upprepade gånger bör läkaren ta hänsyn till att effekten av återbehandling med Actikerall inte formellt har bedömts i kliniska studier.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Actikerall för en pediatrisk population för indikationen aktinisk keratos.

Äldre

Doseringen behöver inte justeras.

Administreringssätt

Actikerall är endast avsett för kutan användning. Det finns erfarenhet från behandling av upp till tio separata lesioner samtidigt. Flera lesioner av aktinisk keratos och omgivande hud kan behandlas samtidigt på ett större sammanhängande område. Den totala hudytan som kan behandlas med Actikerall vid samma tillfälle bör inte överskrida 25 cm² (5 cm x 5 cm).

Actikerall appliceras med hjälp av applikatorn som är en borste fäst i förslutningen till flaskan. För att undvika att få för mycket lösning på borsten, bör borsten strykas av mot flaskhalsen före applicering. Man bör dock ha tillräckligt med lösning på borsten för att det ska bildas en film när lösningen torkar.

Det behandlade området bör inte täckas efter appliceringen och lösningen bör lämnas att torka och bilda en film över den applicerade ytan. Varje gång Actikerall åter appliceras skall den befintliga filmen tas bort innan genom att den försiktigt skalas bort. Varmt vatten kan underlätta att ta bort filmen. Actikerall ska inte appliceras på håriga hudpartier. Applicering på håriga hudpartier kan leda till att håret klippar ihop på det behandlade området. Om Actikerall appliceras på hårig hud ska rakning eller andra lämpliga hårborttagningsmetoder övervägas före användning av Actikerall.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Actikerall är kontraindicerat vid graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Actikerall skall inte användas för att behandla patienter med njurinsufficiens.
- Actikerall skall inte användas tillsammans med brivudin, sorivudin och deras analoger. Brivudin, sorivudin och deras analoger är potenta hämmare av dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) som är ett fluorouracilmetaboliserande enzym (se också avsnitt 4.5).
- Actikerall får inte komma i kontakt med ögonen eller slemhinnor.

4.4 Varningar och försiktighet

DPD-enzym

Enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD) har en viktig roll i nedbrytningen av fluorouracil. Hämmning, brist eller sänkt aktivitet av enzymet kan leda till ackumulering av fluorouracil. Då absorptionen av fluorouracil genom hud är försumbar om Actikerall administreras i enlighet med den

godkända produktinformationen förväntas dock inga skillnader i säkerhetsprofilen för Actikerall i denna undergrupp av populationen. Inga dosjusteringar anses vara nödvändiga.

Sensoriska störningar

Hos patienter med sensoriska störningar (t.ex. patienter med diabetes mellitus) krävs noggrann medicinsk monitorering av behandlingsområdet.

Exponering för sol

Aktinisk keratos orsakas av kronisk UV skada och eventuell lokal irritation där Actikerall har applicerats kan förvärras genom exponering för sol. Patienter bör rådas att skydda huden mot fortsatt överdriven eller ökad exponering, speciellt på det område som aktivt behandlas.

Andra hudsjukdomar

Det saknas erfarenhet från behandling av aktinisk keratos på ett område som också är angripet av en annan hudsjukdom och klinikern bör ta hänsyn till att resultatet av behandlingen kan avvika.

Det saknas erfarenhet av behandling av BCC och Bowen's sjukdom som därför inte skall behandlas med produkten.

Allmänt

Actikerall innehåller fluorouracil som är ett cytostatika.

Actikerall bör inte användas på blödande lesioner.

Flaskan bör förslutas ordentligt efter användning annars kommer lösningen att torka upp snabbt och inte kunna användas på ett korrekt sätt.

Lösningen bör inte användas om kristaller förekommer.

Actikerall lösning bör inte komma i kontakt med textilier eller akryl (t.ex. badkar av akryl) eftersom lösningen kan orsaka permanenta fläckar.

Varning: Brandfarligt - håll borta från eld och använd inte i närheten av öppen låga, tända cigaretter eller vissa apparater (t.ex. hårtorkar).

Detta läkemedel innehåller dimetylsulfoxid som kan vara irriterande för huden.

Detta läkemedel innehåller 160 mg alkohol (etanol) per gram. Det kan orsaka en brännande känsla på skadad hud.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Enzymet dihydropyrimidinhydrogenas (DPD) spelar en viktig roll vid metaboliseringen av fluorouracil. Antivirala nukleosidanaloger såsom brivudin och sorivudin kan leda till en drastisk ökning av plasmanivåerna av fluorouracil eller andra fluoropyrimidiner och följaktligen en tillhörande ökning i toxicitet. Därför bör det gå minst 4 veckor mellan användning av fluorouracil och brivudin, sorivudin och ders analoger.

I händelse av felaktig administrering av nukleosidanaloger såsom brivudin och sorivudin till patienter som behandlas med fluorouracil bör effektiva åtgärder tas för att minska fluorouracil toxiciteten. Inläggning på sjukhus kan vara nödvändigt. Alla nödvändiga åtgärder för att skydda mot systemiska infektioner och dehydrering bör påbörjas.

Förhöjda plasmanivåer av fenytoin som kan leda till symptom på fenytoin förgiftning har rapporterats vid samtidig administrering av systemisk fluorouracil och fenytoin.

Det finns inga bevis för relevant systemisk absorption av salicylsyra, men absorberad salicylsyra kan interagera med metotrexat och sulfonylurea.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas data från topikal användning av fluorouracil på gravida kvinnor. En teratogen effekt av systemiskt tillförd fluorouracil har observerats på djur (se avsnitt 5.3). Salicylsyra kan negativt påverka utgången av graviditeten hos råttor. Actikerall är kontraindicerat vid graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om fluorouracil eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken på människa efter topikal applikation. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Actikerall är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Fertilitetsstudier med systemiskt tillförd fluorouracil resulterade i övergående infertilitet hos hanråttor och en minskning av graviditetsfrekvensen hos honråttor. Det är dock osannolikt att detta är relevant för människa, på grund av en mycket begränsad absorption av de aktiva komponenterna efter kutan administrering av Actikerall.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Actikerall har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Lätt till medelsvår irritation och inflammation vid applikationsstället förekom hos de flesta patienterna som behandlades med lösningen för aktinisk keratos. Om allvarliga biverkningar uppstår kan behandlingsfrekvensen minskas.

Eftersom läkemedlet har en mycket starkt mjukgörande effekt på stratum cornea kan vit missfärgning och fjällning av huden uppstå, speciellt i områden omkring den aktiniska keratosen.

På grund av att läkemedlet innehåller salicylsyra kan det orsaka svaga tecken på irritation såsom dermatit och kontaktallergi reaktioner hos predisponerade patienter. Sådana kontaktallergiska reaktioner kan manifesteras som klåda, rodnad och små blåsor också utanför applikationsområdet.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA klassificering av organsystem inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|----------------|--|
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Huvudvärk |
| Ögon | Mindre vanliga | Torra ögon, pruritus, ökad lakrimering |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Hudexfoliering |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Vid applikationsstället: erytem, inflammation, irritation (inklusive brännande känsla), smärta, pruritus |

| | | |
|--|----------------|--|
| | Vanliga | Vid applikationsstället: blödning, huderosion, skorpbildning |
| | Mindre vanliga | Vid applikationsstället: ödem, ulcus, dermatit |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid applikationsstället har ofta rapporterats under behandling med Actikerall. Dessa reaktioner förväntas att uppstå eftersom de är förknippade med den farmakologiska aktiviteten på huden hos de aktiva substanserna, fluorouracil och salicylsyra. Svåra reaktioner vid applikationsstället hanteras genom att minska applikationsfrekvensen (se avsnitt 4.2). Om blödningar uppstår ska behandlingen avbrytas tills biverkningen går över (se avsnitt 4.4). Vid applicering på större sammanhängande områden (ett fält på upp till 25 cm²) kan frekvensen av reaktioner vid administreringsstället öka. Framför allt kan frekvensen av dermatit, skorpbildning, huderosion, blödning och ödem vara mycket vanlig medan frekvensen av ulcus kan vara vanlig.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

När läkemedlet appliceras på huden enligt föreskrift är systemisk förgiftning osannolik med någon av de aktiva komponenterna. Signifikant fler applikationer än rekommenderat resulterar i en ökning av frekvensen och allvarlighetsgraden av reaktioner vid applikationsstället.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, antimetaboliter, pyrimidinanaloger, ATC-kod: L01BC52

Verkningsmekanism för fluorouracil

Den aktiva substansen fluorouracil (FU) är ett cytostatika som har antimetabolisk effekt. På grund av den strukturella likheten med tyminen (5-metylyracil) som förekommer i nukleidsyror, förhindrar FU dess bildande och användning och på detta sätt hämmas både DNA och RNA syntesen som resulterar i tillväxthämning.

Farmakodynamisk effekt

Topikal salicylsyra (SA) har en keratolytisk effekt och minskar den hyperkeratos som associeras med aktinisk keratos. Dess verkningsmekanism som ett keratolytiskt och korneolytiskt medel tros vara relaterad till störningen av korneocyt vidhäftning, den solubilisierande effekten på intercellulär cementsubstans, och att den lossar och släpper korneocyterna.

Klinisk effekt och säkerhet

I en pivotal randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, trearmad, parallellgrupp, multicenter, Fas III studie behandlades 470 patienter med aktinisk keratos (AK) grad I till II (se nedan) med Actikerall eller placebo eller ett diklofenak gel (30 mg/g) (DG). 187 patienter använde den fasta kombinationen Actikerall i upp till 12 veckor. Det primära effektmåttet var histologiskt clearance av en lesion 8 veckor efter behandlingens slut. Topikal behandling med Actikerall visade överlägsenhet mot placebo och mot DG behandling. Sekundära effektmått såsom totalt antal lesioner, total AK lesions storlek, lesions respons, klinikerns globala utvärdering och patientens övergripande utvärdering av effekten bekräftade resultaten för det primära effektmåttet. Hos 72% av patienterna i Actikerall gruppen kunde aktinisk keratos inte längre upptäckas i de biopsier som togs, medan clearance i DG och placebo grupperna var 59,1% respektive 44,8% (per protokolls analys). Antalet patienter med fullständig respons (alla lesioner kliniskt läkta) var också högst i Actikerall gruppen 55,4% jämfört med 32,0% i DG gruppen och 15,1% i placebo gruppen. De vanligaste biverkningarna av Actikerall var irritation vid applicering och vid applikationsstället (inklusive brännande känsla) (81,1%) och inflammation på applikationsstället (73,3%). Pruritus vid applikationsstället (44,9%) och smärta vid applikationsstället (25,1%) var också vanligt förekommande. Andra biverkningar var erytem vid applikationsstället och erosion. Avbrytande på grund av reaktioner på huden och på applikationsstället var lågt (0,5%).

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, tvåarmad, parallellgrupp, multicenter, fas III studie behandlades 166 patienter med aktinisk keratos (AK) grad I till II med Actikerall eller vehikel (i förhållandet 2:1). Patienterna behandlades i upp till 12 veckor genom applicering av Actikerall eller dess vehikel på ett angripet område om 25 cm² med 4–10 kliniska lesioner av aktinisk keratos, och i en undergrupp med 30 patienter med minst 3 subkliniska lesioner identifierade genom reflektanskonfokalmikroskopi (RCM). Det primära effektmåttet var fullständig klinisk clearance av lesioner av aktinisk keratos på behandlingsområdet 8 veckor efter behandlingens slut. Fullständig klinisk clearance observerades hos 49,5 % (intention-to-treat-analys) eller 55,1 % (per protocol-analys) av patienterna i Actikerall-gruppen jämfört med 18,2 % respektive 19,6 % av patienterna i vehikelgruppen. Topikal behandling med Actikerall visade överlägsenhet mot vehikelbehandling. Sekundära effektmått såsom partiellt clearance, totalt antal lesioner, lesionernas svårighetsgrad, klinikerns globala utvärdering och patientens övergripande utvärdering av effekten bekräftade resultaten för det primära effektmåttet.

I RCM-undergruppsanalysen beträffande fullständig clearance av en enskild klinisk lesion av aktinisk keratos och antalet utvalda subkliniska lesioner, visades Actikerall vara signifikant mer effektivt än vehikeln (87,5 % mot 44,4 %, p=0,0352 och 89,6 % mot 47,1 %, p=0,0051). Majoriteten av biverkningarna mot Actikerall var reaktioner vid appliceringsstället, varav de flesta var lindriga. 30 fall av blödning vid appliceringsstället rapporterades hos 27 patienter (24,1 %) behandlade med Actikerall: 26 av fallen var lindriga, tre var måttliga och ett svårt. Fyra fall av ulcus vid appliceringsstället rapporterades hos tre patienter (2,8 %) behandlade med Actikerall: tre av fallen var lindriga och ett måttligt. Avbrytande på grund av läkemedelsrelaterade reaktioner på huden och på applikationsstället var lågt i behandlingsgruppen (n=1, 0,9 %).

Klinisk effekt har ytterligare påvisats i en randomiserad, multicenter, Fas II studie med parallella grupper och kryoterapi som komparator. Actikerall visade högre histologiskt clearance vid vecka 8 efter 6-veckors behandling (n=33) jämfört med kryoterapi vid vecka 14 efter första behandling på Dag 1 och vid behov på Dag 21 (n=33) (62,1% vs 41,9%). Dessutom upptäcktes färre återfall av aktinisk keratos (AK) hos Actikerall gruppen vid 6-månaderskontroll (27,3% vs 67,7%).

Effekten av Actikerall med avseende på behandlingens längd (från ≤4 till >12 veckor) påvisades i en multi-center non-interventionell studie hos patienter med AK grad I till III (n=1 051). Cirka 8 veckor efter behandlingen var den genomsnittliga minskningen i antalet lesioner 69,7% och i storleken på lesioner 82,1%, som uppnåddes hos cirka 50 % av patienterna inom mindre än 6 veckors behandling. Alla behandlingens längder (≤4 veckor; >4 till ≤6 veckor; >6 till ≤9 veckor; >9 till ≤12 veckor; och >12 veckor) visade en genomsnitt minskning på 65-70% i antalet lesioner.

I både Fas II studien och de non-interventionella studierna var säkerhetsprofilen av Actikerall överensstämmande med biverkningarna av läkemedlet (se avsnitt 4.8).

I en icke-interventionell, fas IV, multicenterstudie som undersökte användning av Actikerall hos patienter med aktinisk keratos (klinisk grad I eller II enligt Olsen) med avseende på behandlingstid i rutinmässig medicinsk behandling undersöktes för första gången även lesioner av aktinisk keratos på armar, ben och bål. Resultaten av analysen med avseende på lesionernas lokalisering visade att Actikerall hade effekt på alla behandlade lesioner oberoende av lokalisering.

Då man avväger behandling av andra delar av kroppen på än ansiktet, pannan och skallig hårbotten kan tjockleken på epidermis på olika områden tas i beaktande. Medeltjockleken på epidermis på olika kroppsdelar har publicerats som: ansikte 49,4µm, pannan 50,3µm, övre bålen (dekolleterad) 42,2 µm, och armar/ben 60,1µm (Koehler 2010, Skin Res Technol 2010, 16:259-264; Sandby-Moller 2003, Acta Derm Venereol 2003; 83(6):410-3; Whitton et Everall 1973 Br J dermatol 1973; 89(5):467-76).

Aktinisk keratos lesioners intensitet graderades enligt en 4-punkts skala baserad på Olsen et al. 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

| Grad | | Klinisk beskrivning av graderingens intensitet |
|-------------|-----------|--|
| 0 | ingen | ingen AK lesion finns, varken synlig eller palpabel |
| I | mild | platta, rosa fläckar utan tecken på hyperkeratos och erytem, svagt palpabel, där AK är lättare att känna än att se |
| II | medelsvår | rosa till rödaktiga papler och erytematösa plack med hyperkeratotisk yta, måttligt tjocka AK som lätt kan ses och kännas |
| III | allvarlig | mycket tjock och/eller uppenbar AK |

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Actikerall för alla grupper av den pediatrika populationen baserat på klassdispens för behandling av aktinisk keratos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en absorptionsstudie utförd på grisar kunde ingen fluorouracil detekteras i serum efter kutan applikation – också i stora kvantiteter – d.v.s. den aktiva substansen absorberades inte i kvantiteter som kunde upptäckas med vanliga analysmetoder (HPLC).

Ingen fluorouracil koncentration över 0,05 µg/ml kunde påvisas hos patienter med aktinisk keratos (n=12).

Enligt en farmakokinetisk studie där man analyserade absorptionshastigheten av fluorouracil på människa efter applicering på vårtor med samma beredning, är denna betydligt lägre än 0,1%.

Efter applicering på huden bildar Actikerall en fast film som är vit efter det att lösningsmedlet har avdunstat. Denna har en ocklusiv effekt som gynnar penetrationen av den aktiva substansen i epidermis där den aktiniska keratosen är lokaliserad.

Salicylsyra har tillsatts på grund av dess keratolytiska egenskaper för att förbättra penetrationen av den aktiva substansen, något som är speciellt svårt vid hyperkeratotiska aktiniska keratoser. Samma effekt uppnås med hjälpämnet dimetylsulfoxid, som verkar som solubileringsmedel för den aktiva substansen fluorouracil.

Den keratolytiska effekten av salicylsyra baseras på dess direkta verkan på de intercellulära cementsubstanser eller desmosomer som främjar kornifieringsprocessen.

Djurförsök och farmakokinetikstudier på människa har visat att salicylsyra penetrerar ytan snabbt, beroende på substratet och andra faktorer som påverkar penetrationen, som hudens tillstånd.

Salicylsyra metaboliseras genom konjugering med glycin genom att bilda salicylurinsyra med glukuronsyra på den fenoliska OH gruppen för att bilda eter glukuronid och på COOH gruppen för att bilda ester glukuronid, eller genom hydroxylering till gentisinsyra och dihydroxibensoesyra. Vid normala dosspann är halveringstiden för systemiskt absorberad salicylsyra mellan 2 och 3 timmar men den kan öka till 15 till 30 timmar vid höga doser på grund av leverns begränsade kapacitet att konjugera salicylsyra.

Inga toxiska effekter förväntas normalt från topikal applikation av salicylsyra (men se biverkningsavsnittet) eftersom serumnivåer över 5 mg/dl mycket sällan uppnås. Tidiga symptom av salicylat intoxication förväntas endast vid serumnivåer över 30 mg/dl.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga experimentella data finns tillgängliga beträffande akut och subkronisk toxicitet av fluorouracil (FU) efter topikal applikation. Dosberoende systemisk biotillgänglighet av FU förekommer hos råttor och resulterar i allvarliga lokala reaktioner och dödliga systemiska effekter på grund av de antimetaboliska verkningsmekanismerna hos FU vid så höga doser (upp till 10 000 gånger human dos) doser som inte uppnås med Actikerall då det används enligt rekommendationerna.

FU var mutagen in vitro i vissa test system. Ett antal studier undersökte den karcinogena effekten av FU på gnagare men dessa visade ingen effekt. Men i en enstaka studie finns det tecken på karcinogen effekt av FU på möss efter intraperitoneal administrering. Flera studier efter systemisk administrering av FU påvisar potentiella teratogena eller embryotoxiska effekter av höga doser men mindre eller inga effekter på fertilitet eller generell reproduktionsförmåga. Fertilitetsstudier på gnagare med systemiskt tillförd FU påvisade övergående infertilitet hos hannar och en minskad graviditetsfrekvens hos honor. Men på grund av den mycket begränsade absorptionen efter kutan administrering är det mycket osannolikt att detta är relevant för människa.

Salicylsyra har en låg akut toxicitet men kan inducera hudreaktioner efter topikal applikation vid högre koncentrationer. Salicylsyra har inga kända mutagena, genotoxiska, karcinogena eller teratogena effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylsulfoxid
Etanol, vattenfri
Etylacetat
Pyroxylin
Poly (butylmetakrylat, metylmetakrylat)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter öppnande: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Tillslut flaskan väl för att förhindra uttorkning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel är förpackat i en brun glasflaska med en barnskyddad förslutning av vit polypropen i en pappkartong. Förslutningen är kopplad till en borste med vilken man skall applicera lösningen.

Applikatorborsten består av polyeten (HDPE och LDPE 1:1) med borsthår av nylon fastsatt i ett skaft av rostfritt stål (V2A).

Förpackningsstorlek: 25 ml kutan lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
D-21465 Reinbek, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30441

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

4.10.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.01.2023