

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actikerall, (5 mg + 100 mg)/g, roztwór na skórę

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g (= 1,05 ml) roztworu na skórę zawiera:

5 mg fluorouracylu (*Fluorouracilum*) i 100 mg kwasu salicylowego (*Acidum salicylicum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 gram roztworu na skórę zawiera 80 mg dimetylosulfotlenku oraz 160 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór na skórę.

Actikerall jest klarownym, bezbarwnym do lekko pomarańczowo-białego roztworem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Actikerall jest wskazany w miejscowym leczeniu lekko wyczuwalnego dotykem i (lub) umiarkowanie zgrubiałego hiperkeratotycznego rogowacenia słonecznego (starczego) stopnia I/II, u dorosłych pacjentów z prawidłową odpornością.

Stopień nasilenia I/II na podstawie 4-punktowej skali opracowanej przez Olsena i wsp. (1991), patrz punkt 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podania

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Actikerall powinien być stosowany raz na dobę, na zmienione chorobowo miejsce (powierzchnia, na którą stosowany jest produkt leczniczy nie powinna być większa niż 25 cm<sup>2</sup>) do całkowitego zniknięcia zmiany (zmian) lub maksymalnie przez 12 tygodni. W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy zmniejszyć częstość stosowania produktu leczniczego do trzech razy na tydzień aż do złagodzenia działań niepożądanych. W przypadku leczenia zmian występujących w okolicach skóry o cienkiej warstwie naskórka, produkt leczniczy należy nakładać rzadziej i częściej kontrolować przebieg leczenia.

Odpowiedź na leczenie można zauważyć najwcześniej po czterech tygodniach (patrz punkt 5.1). Odpowiedź na leczenie zwiększa się wraz z czasem trwania leczenia, a dostępne dane obejmują leczenie trwające do 12 tygodni. Całkowite wyleczenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne może być niewidoczne do ośmiu tygodni po zakończeniu leczenia. Terapię należy kontynuować, mimo iż odpowiedź na leczenie może nie być widoczna po upływie pierwszych czterech tygodni.

Oceniając możliwość leczenia zmian nawracających, lekarz powinien uwzględnić fakt, iż skuteczność ponownego leczenia produktem leczniczym Actikerall nie została oceniona w badaniach klinicznych.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Produkt leczniczy Actikerall nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu do leczenia rogowacenia słonecznego.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

#### Sposób stosowania

Produkt leczniczy Actikerall jest przeznaczony wyłącznie do stosowania na skórę. Zgromadzono doświadczenia w leczeniu jednocześnie do dziesięciu pojedynczych zmian skórnych. Można leczyć jednocześnie wiele ognisk rogowacenia słonecznego oraz otaczającą je skórę, jeśli preferuje się leczenie wielu zmian jednocześnie. Całkowita powierzchnia skóry leczonej produktem leczniczym Actikerall w tym samym czasie, nie powinna przekraczać 25 cm<sup>2</sup> (5 cm x 5 cm).

Actikerall наносzony jest na skórę za pomocą pędzelka dołączonego do zamknięcia (nakrętki) butelki. Aby uniknąć naniesienia zbyt dużej ilości roztworu na pędzelek, przed zastosowaniem produktu leczniczego należy wytrzeć pędzelek o szyjkę butelki; jednocześnie, ilość naniesionego na skórę produktu leczniczego powinna być wystarczająca do utworzenia powłoki po wyschnięciu.

Nie należy zakrywać leczonej powierzchni skóry po naniesieniu produktu leczniczego. Należy pozostawić naniesiony roztwór do wyschnięcia, aby umożliwić utworzenie powłoki w miejscu aplikacji.

Przed każdym zastosowaniem produktu leczniczego Actikerall należy najpierw usunąć powłokę pozostałą po poprzednim nałożeniu, poprzez delikatne złuszczenie jej. Ciepła woda może ułatwić usunięcie tej powłoki. Produktu leczniczego Actikerall nie należy nanosić na owłosioną powierzchnię skóry. Może to prowadzić do zlepiania się włosów na leczonej powierzchni skóry. W przypadku nanoszenia produktu leczniczego Actikerall na owłosioną powierzchnię skóry należy najpierw ją ogolić lub zastosować inne właściwe metody usuwania owłosienia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Actikerall jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

Nie stosować produktu leczniczego Actikerall u pacjentów z niewydolnością nerek.

Produktu leczniczego Actikerall nie wolno stosować jednocześnie z brywudyną, sorywudyną i innymi analogami nukleozydów. Brywudyna, sorywudyna i inne analogi są silnymi inhibitorami enzymu rozkładającego fluorouracyl – dehydrogenazy dihydropyrimidyny (DPD) (patrz także punkt 4.5).

Nie wolno dopuścić do kontaktu produktu leczniczego Actikerall z oczami ani błonami śluzowymi.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD)

Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (DPD) odgrywa ważną rolę w rozkładaniu fluorouracylu. Hamowanie, niedobór lub zmniejszenie aktywności tego enzymu może prowadzić do kumulacji fluorouracylu.

Niemniej jednak z uwagi na to, że wchłanianie przezskórne fluorouracylu jest znikome w przypadku podawania produktu leczniczego Actikerall zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego, nie oczekuje się żadnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Actikerall w tej subpopulacji i nie uważa się, by modyfikacja dawki była konieczna.

#### Zaburzenia czucia

U pacjentów z zaburzeniami czucia (np. u pacjentów z cukrzycą) konieczne jest szczegółowe kontrolowanie leczonej powierzchni skóry.

#### Ekspozycja na światło słoneczne

Rogowacenie słoneczne wywołane jest przewlekłym uszkodzającym działaniem promieniowania ultrafioletowego. Wszelkie miejscowe podrażnienia w miejscu nałożenia produktu leczniczego Actikerall mogą ulec nasileniu po wystawieniu ich na działanie światła słonecznego. Należy doradzić pacjentowi, by chronił skórę przed dalszym nadmiernym lub skumulowanym narażeniem na działanie światła słonecznego, zwłaszcza w miejscach, które są leczone.

#### Inne zmiany skórne

Brak danych dotyczących leczenia rogowacenia słonecznego na obszarach skóry dotkniętych innym schorzeniem, dlatego też lekarz powinien wziąć pod uwagę fakt, że skutek leczenia może być odmienny od spodziewanego.

Brak danych dotyczących leczenia raka podstawnokomórkowego skóry i choroby Bowena, dlatego pacjenci z tymi schorzeniami nie powinni być leczeni tym produktem leczniczym.

#### Ogólne ostrzeżenia

Produkt leczniczy Actikerall zawiera fluorouracyl, który należy do grupy cytostatyków.

Produktu leczniczego Actikerall nie należy stosować na krwawiące zmiany.

Po użyciu, butelkę należy dokładnie zamknąć; w przeciwnym wypadku roztwór szybko wysycha, co uniemożliwia właściwe stosowanie produktu leczniczego.

Nie należy używać roztworu, jeśli pojawią się w nim kryształy.

Nie należy dopuścić do kontaktu produktu leczniczego Actikerall z tkaninami lub przedmiotami wykonanymi z akrylu (np. wanną akrylową), ponieważ produkt leczniczy może spowodować trwałe plamy.

Uwaga – produkt łatwopalny. Należy przechowywać z dala od ognia i nie używać w pobliżu otwartego płomienia, zapalonego papierosa lub niektórych urządzeń (np. suszarek do włosów). Produkt leczniczy zawiera dimetylosulfotlenek. Może on powodować podrażnienie skóry. Ten produkt leczniczy zawiera 160 mg alkoholu (etanolu) w każdym gramie. Może powodować pieczenie uszkodzonej skóry.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Enzym DPD odgrywa ważną rolę w procesie rozkładania fluorouracylu. Przeciwwirusowe analogi nukleozydów, jak brywudyna i sorywudyna w wyniku hamowania aktywności DPD, mogą powodować drastyczne zwiększenie stężenia fluorouracylu lub innych fluoropirymidyn w osoczu i, w związku z tym, zwiększać toksyczność produktu leczniczego. Z tego powodu, pomiędzy podaniem fluorouracylu a zastosowaniem brywudyny, sorywudyny lub innych analogów należy zachować przerwę, wynoszącą co najmniej 4 tygodnie.

Jeżeli u pacjentów leczonych fluorouracylem przypadkowo podano analogi nukleozydów, takie jak np. brywudynę i sorywudynę należy podjąć skuteczne postępowanie, mające na celu zmniejszenie toksyczności fluorouracylu. Może być konieczne przyjęcie pacjenta do szpitala.

Należy zastosować wszelkie niezbędne sposoby postępowania w celu ochrony pacjenta przed zakażeniami ogólnymi i odwodnieniem.

Podczas jednoczesnego stosowania ogólnego fluorouracylu i fenytoiny obserwowano zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, prowadzące do objawów zatrucia fenytoiną.

Brak dowodów potwierdzających istotne wchłanianie ogólnoustrojowe kwasu salicylowego, jednak kwas salicylowy po wchłonięciu może powodować interakcje z metotreksatem i pochodnymi sulfonilomocznika.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych na temat stosowania fluorouracylu na skórę u kobiet w ciąży. U zwierząt obserwowano działanie teratogenne fluorouracylu podawanego ogólnie. Kwas salicylowy może niekorzystnie wpływać na ciążę u gryzoni.

Produkt leczniczy Actikerall jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fluorouracyl lub jego metabolity są wydzielane z mlekiem ludzkim po podaniu na skórę. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Produkt leczniczy Actikerall jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

W badaniach płodności z zastosowaniem fluorouracylu podawanego ogólnie stwierdzono przejściową niepłodność u samców i zmniejszenie odsetka ciąż u samic gryzoni. Jest jednak mało prawdopodobne by miało to znaczenie dla człowieka ze względu na znacznie ograniczone wchłanianie substancji czynnych po podaniu produktu leczniczego Actikerall na skórę.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Actikerall nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łagodne do umiarkowanego podrażnienie i stan zapalny w miejscu aplikacji występowały u większości pacjentów stosujących roztwór w leczeniu rogowacenia słonecznego. W przypadku wystąpienia nasilonych reakcji można zmniejszyć częstość stosowania produktu leczniczego.

Z powodu bardzo silnego działania zmiękczającego warstwę rogową naskórka mogą wystąpić: działanie wybielające i złuszczenie się skóry, szczególnie w okolicy otaczającej ognisko rogowacenia słonecznego.

Ze względu na zawartość kwasu salicylowego, zastosowanie produktu leczniczego może wywołać lekkie objawy podrażnienia, takie jak: zapalenie skóry i kontaktowe reakcje alergiczne u pacjentów podatnych na tego typu reakcje. Kontaktowe reakcje alergiczne mogą objawiać się w postaci świądu, zaczerwienienia i niewielkich pęcherzy, nawet poza miejscem zastosowania produktu leczniczego.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej podano częstość i klasyfikację działań niepożądanych według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA. Częstości są definiowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Suchość oka, świąd oka, nasilone łzawienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Złuszczenie się skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu podania: rumień, stan zapalny, podrażnienie (w tym pieczenie), ból, świąd
	Często	W miejscu podania: krwawienie, nadżerka, strup
	Niezbyt często	W miejscu podania: zapalenie skóry, obrzęk, owrzodzenie

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Actikerall często zgłaszano reakcje w miejscu podania. Występowanie tych reakcji jest spodziewane ze względu na właściwości farmakologiczne substancji czynnych, fluorouracylu i kwasu salicylowego, w odniesieniu do skóry. Ciężkie reakcje niepożądane w miejscu podania można leczyć poprzez zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2). W przypadku krwawienia należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia działania niepożądanego (patrz punkt 4.4). W przypadku zwiększenia powierzchni podawania produktu leczniczego (powierzchnia do 25 cm<sup>2</sup>), częstość reakcji niepożądanych w miejscu podania może wzrosnąć. W szczególności, bardzo często mogą występować: zapalenie skóry, strup, nadżerka, krwawienie, obrzęk, często może występować owrzodzenie.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku stosowania produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami, zatrucie ogólnoustrojowe którąś z obu substancji czynnych jest mało prawdopodobne. Aplikacja produktu leczniczego w ilości znacznie większej niż zalecana powoduje zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu podania oraz ich nasilenie.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; Antymetabolity, Analogi pirymidyn, kod ATC: L01BC52

#### Mechanizm działania fluorouracylu

Substancja czynna produktu leczniczego, fluorouracyl (FU) należy do leków z grupy cytotatyków o działaniu przeciwmetabolicznym.

Fluorouracyl, ze względu na podobieństwo strukturalne do tyminy (5-metylouracyl) występującej w kwasach nukleinowych, zapobiega powstawaniu i przyswajaniu tyminy, hamując w ten sposób syntezę zarówno DNA jak i RNA co skutkuje zahamowaniem wzrostu.

### Mechanizm działania kwasu salicylowego

Kwas salicylowy (KS) stosowany miejscowo działa keratolitycznie i zmniejsza hiperkeratozę związaną z rogowaceniem słonecznym.

Uważa się, że jego mechanizm działania jako środka keratolitycznego i działającego litycznie na komórki warstwy rogowej skóry jest związany z zakłócaniem przylegania korneocytów, działaniem rozpuszczającym „cement międzykomórkowy” oraz „poluzowaniem” i odłączaniem korneocytów.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W głównym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym, z trzema grupami w układzie równoległym, 470 pacjentów z rogowaceniem słonecznym [actinic keratosis (AK)] stopnia I do II (patrz poniżej) leczono produktem leczniczym Actikerall lub placebo lub diklofenakiem w żelu (30 mg/g) (DG).

187 pacjentów otrzymywało terapię skojarzoną produktem leczniczym Actikerall przez okres do 12 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny było potwierdzone histologicznie ustąpienie zmiany 8 tygodni po zakończeniu leczenia. Leczenie miejscowe produktem leczniczym Actikerall wykazało przewagę nad podawaniem placebo oraz terapią DG. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności, jak całkowita liczba zmian, całkowity rozmiar zmian związanych z rogowaceniem słonecznym, odpowiedź zmian na leczenie, ogólna ocena przez lekarza oraz ogólna ocena skuteczności przez pacjenta potwierdziły wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego punktu końcowego. U 72,0% pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Actikerall nie stwierdzono rogowacenia słonecznego w materiale pobranym podczas biopsji, zaś odsetek całkowitego ustąpienia zmian w grupie DG i placebo wynosił odpowiednio 59,1% oraz 44,8% (analiza zgodnie z protokołem - *per protocol*). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź (kliniczne ustąpienie wszystkich zmian), był również największy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Actikerall, w porównaniu z grupą DG i grupą placebo i wynosił odpowiednio 55,4%, 32,0% oraz 15,1%.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Actikerall należały: podrażnienie w miejscu zastosowania, w tym pieczenie (86,1%) oraz stan zapalny w miejscu zastosowania (73,3%). Ponadto z dużą częstością występowały: świąd w miejscu zastosowania (44,9%) oraz ból w miejscu zastosowania (25,1%). Do pozostałych działań niepożądanych należały: miejscowy rumień (w miejscu aplikacji) oraz nadżerki. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu reakcji skórnych oraz reakcji w miejscu zastosowania był mały i wynosił 0,5%.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu klinicznym III fazy z dwoma grupami w układzie równoległym, 166 pacjentów z rogowaceniem słonecznym (AK) stopnia I do II leczono produktem leczniczym Actikerall lub podłożem leku (w stosunku 2:1). Pacjenci byli leczeni przez okres do 12 tygodni, poprzez nanoszenie produktu leczniczego Actikerall lub podłoża leku na obszar chorobowy o powierzchni 25 cm<sup>2</sup> obejmujący od 4 do 10 zmian klinicznych rogowacenia słonecznego oraz w podgrupie 30 pacjentów z co najmniej 3 zmianami subklinicznymi zidentyfikowanymi przy użyciu refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (RCM). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było całkowite ustąpienie kliniczne (*ang. complete clinical clearance, CCC*) zmian rogowacenia słonecznego w leczonym obszarze w ciągu 8 tygodni od zakończenia leczenia. Całkowite ustąpienie kliniczne obserwowano u 49,5% (analiza ITT) lub 55,1% (analiza *per-protocol*) pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Actikerall w porównaniu z odpowiednio 18,2% i 19,6% pacjentów w grupie otrzymującej podłoże leku. Wykazano wyższość leczenia miejscowego produktem leczniczym Actikerall w porównaniu z leczeniem podłożem leku. Drugorzędowe punkty końcowe, takie jak częściowe ustąpienie zmian, całkowita liczba zmian, stopień ciężkości zmian, ogólna ocena skuteczności dokonywana przez lekarza oraz ogólna ocena skuteczności dokonywana przez pacjenta, potwierdziły wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Na podstawie analizy podgrupy przy użyciu RCM, dotyczącej całkowitego ustąpienia pojedynczej zmiany klinicznej rogowacenia słonecznego oraz liczby zmian wybranych zmian subklinicznych wykazano, że produkt leczniczy Actikerall jest istotnie bardziej skuteczny w porównaniu z podłożem leku (odpowiednio 87,5% w por. z 44,4%,  $p = 0,0352$  oraz 89,6% w por. z 47,1%,  $p = 0,0051$ ). Do najczęstszych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Actikerall należały reakcje w miejscu podania, z których większość miała łagodny przebieg.

Zgłoszono 30 przypadków krwawienia w miejscu podania leku u 27 pacjentów (24,1%) leczonych produktem leczniczym Actikerall: 26 z nich miało przebieg łagodny, 3 – umiarkowany, a 1 – ciężki. Cztery przypadki owrzodzenia w miejscu podania zgłoszono u 3 pacjentów (2,8%) leczonych produktem leczniczym Actikerall: 3 z nich miało przebieg łagodny, a 1 – umiarkowany. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu reakcji skórnych na lek lub reakcji w miejscu podania był niski (n = 1, 0,9%).

Skuteczność kliniczna została również potwierdzona na podstawie randomizowanego, wielośrodkowego badania klinicznego II fazy w grupach równoległych, w którym metodą porównawczą była krioterapia. W grupie leczonej produktem leczniczym Actikerall odsetek pacjentów z całkowitym histologicznym ustąpieniem zmian w 8 tygodniu po 6 tygodniowym okresie leczenia był większy (n = 33) w porównaniu do grupy leczonej krioterapią w 14. tygodniu po pierwszym leczeniu w dniu 1. i w dniu 21., jeśli powtórzenie leczenia było konieczne (n = 33) (62,1% w por. z 41,9%). Ponadto, w grupie leczonej produktem leczniczym Actikerall obserwowano mniejszy odsetek nawrotów rogowacenia słonecznego podczas kontroli po 6 miesiącach (27,3% w por. z 67,7%).

Skuteczność produktu leczniczego Actikerall w zależności od czasu trwania leczenia (od ≤ 4 do > 12 tygodni) wykazano w wielośrodkowym, nieinterwencyjnym badaniu pacjentów z rogowacieniem słonecznym stopnia I do III (n = 1,051). Po około 8 tygodniach po zakończeniu leczenia, średnie zmniejszenie liczby i wielkości zmian wynosiło odpowiednio 69,7% oraz 82,1%, które uzyskano u około 50% pacjentów leczonych krócej niż przez 6 tygodni. Dla każdego czasu trwania leczenia (≤ 4 tygodni; > 4 do ≤ 6 tygodni; > 6 do ≤ 9 tygodni; > 9 do ≤ 12 tygodni; oraz > 12 tygodni) wykazano średnie zmniejszenie liczby zmian o 65-70%.

Zarówno w badaniu II fazy, jak i w badaniu nieinterwencyjnym, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Actikerall był zgodny z reakcjami niepożądanymi po zastosowaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

Podjmując decyzję o leczeniu innych części ciała niż twarz, czoło i nieowłosiona skóra głowy, należy uwzględnić grubość naskórka w innych częściach ciała. Zgodnie z publikacjami, średnia grubość naskórka w innych częściach ciała wynosi: twarz 49,4 μm, czoło 50,3 μm, górna przednia część tułowia (dekolt) 42,2 μm, ręce/nogi 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).

Nasilenie rogowacenia słonecznego zostało sklasyfikowane wg 4-punktowej skali opracowanej przez Olsena i wsp. 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

<b>Stopień</b>	<b>Kliniczny opis stopnia nasilenia</b>
0 brak	Brak zmian związanych z rogowacieniem słonecznym w ocenie wzrokowej i dotykowej
I łagodne	Płaskie, różowe plamki bez oznak nadmiernego rogowacenia i rumienia, lekko wyczuwalne dotykiem, bardziej wyczuwalne dotykiem niż widoczne
II umiarkowane	Grudki o barwie różowej do czerwonej oraz rumieniowe płytki z hiperkeratotyczną powierzchnią, umiarkowanie zgrubiałe ognisko rogowacenia słonecznego, dobrze widoczne i wyczuwalne
III ciężkie	Bardzo zgrubiałe ognisko i (lub) niebudzące wątpliwości ognisko rogowacenia słonecznego

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Actikerall we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży na podstawie uchylecia obowiązku dla całej grupy leków stosowanych w leczeniu rogowacenia słonecznego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu wchłaniania fluorouracylu przeprowadzonym na świniach, nie stwierdzono obecności fluorouracylu w surowicy po zastosowaniu produktu leczniczego na skórę, nawet w dużych ilościach, co oznacza, że fluorouracyl nie był wchłaniany w ilościach wykrywalnych standardowymi metodami analitycznymi (HPLC).

U pacjentów z rogowaceniem słonecznym nie stwierdzono stężenia fluorouracylu większego niż 0,05 µg/ml (n = 12).

W badaniu farmakokinetycznym, analizującym stopień wchłaniania fluorouracylu u ludzi, po podaniu produktu leczniczego w takiej samej postaci na brodawki wynosił on znacznie mniej niż 0,1%.

Po nałożeniu na skórę, produkt leczniczy Actikerall tworzy zwartą błonę, która staje się biała po wyparowaniu rozpuszczalnika. Błona ta działa okluzyjnie, ułatwiając penetrację substancji czynnych do głębszych warstw skóry objętej rogowaceniem słonecznym.

Kwas salicylowy został dodany do produktu leczniczego ze względu na właściwości keratolityczne, w celu poprawy przenikania fluorouracylu, szczególnie utrudnionej po zastosowaniu na hiperkeratyczne ogniska rogowacenia słonecznego. Przenikanie fluorouracylu ułatwia także substancja pomocnicza dimetylosulfotlenek, która zwiększa rozpuszczalność fluorouracylu.

Działanie keratolityczne kwasu salicylowego opiera się na jego bezpośrednim działaniu na wewnątrzkomórkowe spoiwo lub desmosomy, które sprzyjają procesowi rogowacenia.

Badania na zwierzętach oraz badania farmakokinetyczne u ludzi wykazały, że kwas salicylowy przenika szybko przez skórę, w zależności od podłoża i innych czynników wpływających na przenikanie, takich jak stan skóry.

Kwas salicylowy jest metabolizowany poprzez sprzężanie z glicyną do kwasu salicylurowego, z kwasem glukuronowym w grupie fenolowej do glukuronidu eterowego i w grupie karboksylowej do glukuronidu estrowego, a także przez hydroksylację do kwasu gentyzynowego lub dwuhydroksybenzoesowego. Okres półtrwania kwasu salicylowego w zakresie standardowo stosowanych dawek (wchłanianych ogólnoustrojowo) wynosi od 2 do 3 godzin, ale w przypadku stosowania dużych dawek może wzrosnąć do 15-30 godzin, ze względu na ograniczone sprzężanie kwasu salicylowego w wątrobie.

Po miejscowym podaniu produktu leczniczego, stężenie kwasu salicylowego w surowicy rzadko jest większe, niż 5 mg/dl i dlatego nie należy spodziewać się toksycznych działań niepożądanych kwasu salicylowego (ale patrz punkt 4.3). Wczesne objawy zatrucia salicylanami mogą wystąpić dopiero wtedy, gdy ich stężenia w surowicy są większe niż 30 mg/dl.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak doświadczalnych danych dotyczących ostrej lub podprzewlekłej toksyczności fluorouracylu (FU) po podaniu na skórę. U szczurów występuje ogólnoustrojowa biodostępność FU zależna od wielkości dawek i skutkuje nasilonymi reakcjami miejscowymi i działaniami ogólnoustrojowymi prowadzącymi do śmierci, wynikającymi z przeciwmiejskowego działania FU podawanego w dużych (do 10 000 razy większych niż u ludzi) dawkach, które nie są osiągalne, jeżeli produkt leczniczy Actikerall jest stosowany zgodnie z zaleceniami.

W badaniach *in vitro*, FU wykazywał działanie mutagenne u niektórych badanych szczepów. W szeregu badań nie potwierdzono teratogenności FU u gryzoni, jednakże w jednym badaniu stwierdzono rakotwórczość FU podawanego dootrzewnowo myszom.



Wyniki kilku badań z udziałem FU podawanego ogólnie w dużych dawkach wskazują na potencjalne działanie teratogenne lub embriotoksyczne, lecz wpływ na płodność lub ogólną zdolność reprodukcyjną był mały lub żaden. Badania płodności z udziałem FU podawanego ogólnie wykazały przejściową niepłodność u samców i zmniejszenie odsetka ciąży u samic gryzoni. Ze względu na bardzo ograniczone wchłanianie fluorouracylu po podaniu na skórę, jest jednak bardzo mało prawdopodobne, aby takie działanie miało istotne znaczenie u ludzi.

Kwas salicylowy wykazuje małą toksyczność ostrą, ale może powodować odczyny skórne po podaniu miejscowym w większych stężeniach. Nie uważa się, żeby kwas salicylowy miał działanie mutagenne, genotoksyczne, rakotwórcze ani teratogenne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etylu octan  
Etanol bezwodny  
Dimetylosulfotlenek  
Kopolimer metakrylanu butylu i metakrylanu metylu  
Piroksylina

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata  
Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25° C.  
Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.  
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą aby zapobiegać wysychaniu zawartości.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z brązowego szkła, z zamknięciem (PP) zabezpieczającym przed dostępem dzieci, umieszczona w tekturowym pudełku.  
Zamknięcie zawiera aplikator z pędzelkiem (HDPE/LDPE/nylon).

Butelka zawiera 25 ml roztworu na skórę.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Niemcy

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 20254

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 czerwca 2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 stycznia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13.07.2023