

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Actikerall® 5 mg/g + 100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g (= 1,05 ml) Lösung zur Anwendung auf der Haut enthält 5 mg Fluorouracil und 100 mg Salicylsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 g Lösung enthält 80 mg Dimethylsulfoxid und 160 mg Alkohol (Ethanol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung auf der Haut.

Actikerall ist eine klare, farblose bis hellorange-weiße Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Actikerall wird zur topischen Behandlung leicht tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer aktinischer Keratosen (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten angewendet.

Die Intensitätsstufe Grad I/II basiert auf der vierstufigen Skala von Olsen et al. (1991), siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Actikerall sollte einmal täglich auf den zu behandelnden Bereich (bis zu 25 cm²) aufgetragen werden, bis die Läsionen vollständig abgeheilt sind oder bis zu maximal 12 Wochen. Falls schwere Nebenwirkungen auftreten, wird die Häufigkeit der Anwendung auf dreimal pro Woche reduziert, bis eine Besserung der Nebenwirkungen eintritt. Werden Hautareale mit dünner Epidermis behandelt, sollte die Lösung weniger oft aufgetragen und der Therapieverlauf häufiger kontrolliert werden.

Bereits nach vier Wochen kann ein Ansprechen auf das Arzneimittel festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1). Dieses verstärkt sich im Laufe der Zeit. Daten liegen über die Behandlung für bis zu 12 Wochen vor. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) oder die optimale therapeutische Wirkung kann möglicherweise erst bis zu acht Wochen nach Behandlungsende sichtbar sein. Die Behandlung sollte weiter fortgesetzt werden, auch wenn in den ersten vier Wochen kein Ansprechen sichtbar ist.

Bei der Beurteilung von Behandlungsmöglichkeiten für rezidivierende Läsionen sollte der Arzt berücksichtigen, dass die Wirksamkeit einer wiederholten Behandlung mit Actikerall formal nicht in klinischen Studien untersucht wurde.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Actikerall bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation aktinische Keratosen.

Ältere Bevölkerung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Actikerall ist nur für die Anwendung auf der Haut vorgesehen. Erfahrungswerte liegen für die gleichzeitige Behandlung von bis zu zehn einzelnen Läsionen vor. Multipel auftretende aktinische Keratosen und die umgebende Haut können gleichzeitig behandelt werden, wenn eine Flächenbehandlung bevorzugt wird. Die Gesamtfläche der mit Actikerall zu behandelten Haut sollte 25 cm² (5 cm × 5 cm) nicht übersteigen.

Actikerall wird mit einem Pinselapplikator aufgetragen, der sich direkt am Flaschenverschluss befindet. Um zu verhindern, dass der Pinsel zu stark mit Lösung getränkt ist, sollte er vor der Anwendung am Flaschenhals abgestreift werden, jedoch sollte genügend Produkt verwendet werden, damit sich nach dem Trocknen ein Film bilden kann.

Das behandelte Areal darf nach dem Auftragen nicht abgedeckt werden, damit die Lösung auf dem betroffenen Bereich trocknen und einen Film bilden kann. Vor jeder erneuten Anwendung von Actikerall sollte der bereits bestehende Film durch vorsichtiges Abziehen entfernt werden. Mit warmem Wasser lässt sich der Film eventuell leichter lösen. Actikerall sollte nicht auf behaarter Haut angewendet werden. Die Anwendung auf behaarter Haut kann zum Verkleben der Haare im Behandlungsgebiet führen. Wenn Actikerall auf behaarter Haut angewendet wird, sollten die Haare vor jeder Anwendung durch Rasieren oder mit anderen geeigneten Methoden entfernt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Actikerall ist während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Actikerall darf nicht zur Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt werden.

Actikerall darf nicht in Verbindung mit Brivudin, Sorivudin und Analoga angewendet werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des Fluorouracil-degradierenden Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) (siehe auch Abschnitt 4.5).

Actikerall darf nicht mit Augen oder Schleimhäuten in Berührung kommen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

DPD-Enzym

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) spielt beim Abbau von Fluorouracil eine wichtige Rolle. Eine Inhibition, ein Mangel oder eine verringerte Aktivität dieses Enzyms kann zu einer Akkumulation von Fluorouracil führen. Da jedoch die perkutane Resorption von Fluorouracil vernachlässigbar ist, wenn Actikerall gemäß der zugelassenen Produktinformation angewendet wird, sind in dieser Subpopulation keine Unterschiede im Sicherheits-

profil von Actikerall zu erwarten, und Dosisanpassungen werden nicht als notwendig angesehen.

Sensibilitätsstörungen

Bei Patienten mit Sensibilitätsstörungen (z. B. bei Diabetes mellitus) ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle des behandelten Bereiches erforderlich.

Sonnenexposition

Aktinische Keratosen entstehen durch chronische UV-Schäden. Jede lokale Reizung an den mit Actikerall behandelten Hautstellen kann sich durch Sonnenexposition verschlechtern. Patienten sollte angeraten werden, die Haut gegen weitere übermäßige und gehäufte Sonneneinstrahlung zu schützen, insbesondere an den behandelten Hautstellen.

Andere Hauterkrankungen

Es liegen keine Erfahrungen mit der Behandlung von aktinischen Keratosen in einem Hautareal vor, das gleichzeitig von einer anderen Hautkrankheit betroffen ist. Der Arzt sollte in Betracht ziehen, dass sich das Behandlungsergebnis unterscheiden kann.

Basalzellkarzinome (BCC) sowie Morbus Bowen sollten nicht mit diesem Arzneimittel behandelt werden, da hierfür keine Erfahrungen vorliegen.

Allgemein

Actikerall enthält das Zytostatikum 5-Fluorouracil.

Actikerall sollte nicht auf blutenden Läsionen angewendet werden.

Die Flasche ist nach jedem Gebrauch fest zu verschließen, da die Lösung ansonsten schnell eintrocknet und nicht mehr ordnungsgemäß angewendet werden kann.

Die Lösung darf bei Kristallbildung nicht verwendet werden.

Actikerall Lösung sollte nicht mit Textilien oder Acryl (z. B. Acryl-Badewannen) in Berührung gelangen, da die Lösung nicht entfernbare Flecken verursachen kann.

Achtung Feuergefahr: Von Feuer fernhalten und nicht in der Nähe von offenen Flammen, einer angezündeten Zigarette oder elektrischen Geräten (z. B. Haartrockner) anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Dimethylsulfoxid, das Hautreizungen hervorrufen kann. Diese Arzneimittel enthält 160 mg Alkohol (Ethanol) pro g. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle beim Abbau von Fluorouracil. Antivirale Nucleosid-Analoga wie Brivudin und Sorivudin können zu einem drastischen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und folglich zu einer damit verbundenen Zunahme der Toxizität führen. Daher sollte ein Zeitabstand von mindestens vier Wochen zwischen der Anwendung von Fluorouracil und

Brivudin, Sorivudin und Analoga eingehalten werden.

Im Fall einer versehentlichen Verabreichung von Nukleosid-Analoga wie Brivudin und Sorivudin an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, müssen wirkungsvolle Maßnahmen zur Reduzierung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Gegebenenfalls ist die Einweisung in ein Krankenhaus angezeigt. Alle Maßnahmen zur Verhinderung systemischer Infektionen und Dehydratation sollten eingeleitet werden.

Bei gleichzeitiger systemischer Verabreichung von Fluorouracil und Phenytoin wurden erhöhte Plasmaspiegel von Phenytoin berichtet, die Symptome einer Phenytoin-Intoxikation hervorgerufen haben.

Es gibt keinen Nachweis einer relevanten systemischen Resorption von Salicylsäure. Jedoch kann resorbierte Salicylsäure mit Methotrexat und Sulfonylharnstoffen interagieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von topischem Fluorouracil bei Schwangeren vor. Bei systemisch verabreichten Fluorouracil wurde bei Tieren eine teratogene Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Salicylsäure kann den Schwangerschaftsausgang bei Nagetieren negativ beeinflussen. Actikerall ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluorouracil oder seine Metaboliten nach topischer Anwendung in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. Actikerall ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Fertilitätsstudien mit systemisch angewendetem Fluorouracil zeigten eine transiente Infertilität bei männlichen und reduzierte Trächtigkeitsraten bei weiblichen Nagetieren. Jedoch ist aufgrund der sehr geringen Resorption der Wirkstoffe nach Anwendung von Actikerall auf der Haut eine Relevanz für die Anwendung beim Menschen unwahrscheinlich.

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

Actikerall hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Leichte bis moderate Reizungen und Entzündungen an der Applikationsstelle traten bei der Mehrzahl der Patienten auf, die wegen aktinischen Keratosen mit der Lösung behandelt wurden. Im Fall starker Reaktionen kann die Behandlungshäufigkeit reduziert werden.

Da das Arzneimittel sehr stark hornschichtaufweichend wirkt, können weißliche Ver-

färbungen und Abschilferungen der Haut auftreten, insbesondere in der unmittelbaren Umgebung der aktinischen Keratosen.

Aufgrund der enthaltenen Salicylsäure kann es durch Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit entsprechender Disposition zu leichten Reizungszeichen wie Dermatitis und kontaktallergischen Reaktionen kommen. Derartige kontaktallergische Reaktionen können in Form von Jucken, Rötungen und Bläschen auch außerhalb des Applikationsareals auftreten.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und mit absteigenden Häufigkeiten im Folgenden angeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle unten.

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Reaktionen an der Applikationsstelle werden unter Behandlung mit Actikerall häufig beobachtet und auch erwartet, da diese im Zusammenhang mit der pharmakologischen Aktivität der Wirkstoffe Fluorouracil und Salicylsäure auf der Haut stehen. Starke Reaktionen an der Applikationsstelle können durch Dosisreduktion gemanagt werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle einer Blutung ist die Behandlung zu unterbrechen bis sich die Nebenwirkung gebessert hat (siehe Abschnitt 4.4). Mit Zunahme der zusammenhängend behandelten Fläche (Bereiche bis zu 25 cm²) kann sich die Frequenz der Nebenwirkungen an der Applikationsstelle erhöhen. Insbesondere die Frequenz von Dermatitis, Wundschorf, Erosion, Bluten, Ödemen kann sich auf „Sehr häufig“ erhöhen, wohingegen sich die Frequenz von Ulzeration auf „Häufig“ erhöhen kann.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arznei-

mittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei vorschriftsmäßiger Anwendung auf der Haut ist eine systemische Intoxikation durch die Wirkstoffe oder sonstigen Bestandteile praktisch ausgeschlossen. Eine weit häufigere als die empfohlene Anzahl von Anwendungen führt zu einer gesteigerten Häufigkeit der Reaktionen an der Applikationsstelle und erhöht auch den Schweregrad der Reaktionen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; Antimetabolite; Pyrimidin-Analoga; Fluorouracil, Kombinationen, ATC-Code: L01BC52

Wirkmechanismus von Fluorouracil

Der Wirkstoff Fluorouracil (FU) gehört zu den als Antimetaboliten wirkenden Zytostatika. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem in Nucleinsäuren vorkommenden Thymin (5-Methyluracil) verhindert FU dessen Bildung und Verwertung und hemmt daher sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese, wodurch eine Wachstumshemmung hervorgerufen wird.

Wirkmechanismus von Salicylsäure

Topische Salicylsäure (SA) weist eine keratolytische Wirkung auf und reduziert die mit aktinischen Keratosen einhergehende Hyperkeratose. Ihr Wirkprinzip als Keratolytikum und Korneolytikum wird in Zusammenhang gesehen mit der Interferenz auf die Korneozytenadhäsion, der solubilisierenden Wirkung auf die interzelluläre Zementsubstanz sowie mit der Lockerung und Ablösung der Korneozyten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, dreiarmligen und multizentrischen Phase-III-Studie mit Parallelgruppen wurden 470 Patienten mit aktinischen Keratosen (AK) des klinischen Grades I bis II (siehe unten) entweder mit Actikerall oder einem Vehikel oder Diclofenac in Hyaluronsäuregel (30 mg/g) (DG) behandelt. 187 Patienten wurden bis zu 12 Wochen mit Actikerall behandelt. Den

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Trockene Augen, Augenjucken, vermehrte Tränensekretion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautabschilferung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Am Verabreichungsort: Erythem, Entzündung, Reizung (einschließlich Brennen), Schmerz, Pruritus
	Häufig	Am Verabreichungsort: Bluten, Erosion, Wundschorf
	Gelegentlich	Am Verabreichungsort: Ödem, Ulzeration, Dermatitis

primären Endpunkt stellte die histologische Untersuchung einer Läsion acht Wochen nach Behandlungsende dar. Die topische Behandlung mit Actikerall zeigte im Vergleich zur Behandlung mit dem Vehikel und mit DG eine überlegene Wirkung. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wie die Gesamtanzahl der Läsionen, Gesamtfläche der AK-Läsionen, Ansprechen der Läsionen, globales ärztliches Abschlussurteil und Gesamteinschätzung der Wirkung seitens des Patienten – bestätigten die Ergebnisse des primären Endpunktes. Bei 72,0% der Patienten in der mit Actikerall behandelten Gruppe war die aktinische Keratose im entnommenen Biopsiegewebe histologisch nicht mehr nachweisbar, wohingegen die histologische Clearance in der mit DG und mit dem Vehikel behandelten Gruppen bei 59,1% bzw. 44,8% lag (per Protokollanalyse). Die Anzahl der Patienten mit vollständigem Ansprechen (alle Läsionen klinisch abgeheilt) war mit 55,4% ebenfalls am höchsten in der mit Actikerall behandelten Gruppe im Vergleich zu 32,0% in der mit DG behandelten Gruppe und 15,1% in der mit dem Placebo behandelten Gruppe. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen unter Actikerall waren Reizungen an der Applikationsstelle (einschließlich Brennen) (86,1%) und Entzündungen an der Applikationsstelle (73,3%). Darüber hinaus traten häufig Pruritus an der Applikationsstelle (44,9%) und Schmerzen an der Applikationsstelle (25,1%) auf. Als weitere Nebenwirkungen traten Erytheme und Erosionen an der Applikationsstelle auf. Der Behandlungsabbruch aufgrund von Hautreaktionen und Reaktionen an der Applikationsstelle war gering (0,5%).

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, zweiarmigen und multizentrischen Phase-III-Studie mit Parallelgruppen wurden 166 Patienten mit aktinischen Keratosen (AK) des klinischen Grades I bis II bis zu 12 Wochen entweder mit Actikerall oder dem Vehikel behandelt (2:1 Verhältnis). Der Behandlungsbereich von 25 cm² enthielt 4 bis 10 klinische AK-Läsionen, und in einer Subgruppe von 30 Patienten mindestens 3 subklinische AK-Läsionen, die mit einem Reflexions-Konfokal-Mikroskop (RCM) diagnostiziert wurden. Der primäre Endpunkt war die vollständige klinische Abheilung (CCC) der AK-Läsionen in dem behandelten Bereich 8 Wochen nach Behandlungsende. Bei 49,5% (Intention-to-treat-Analyse) oder 55,1% (per Protokoll-Analyse) der Actikerall-Gruppe kam es zur vollständigen klinischen Abheilung (CCC) im Vergleich zu 18,2% oder 19,6% bei der Vehikel-Gruppe. Die topische Behandlung mit Actikerall zeigte im Vergleich zur Behandlung mit dem Vehikel eine überlegene Wirkung. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte – wie die partielle Clearance, Gesamtanzahl der Läsionen, Schweregrad der Läsionen, globales ärztliches Abschlussurteil und Gesamteinschätzung der Wirkung seitens des Patienten – bestätigten die Ergebnisse des primären Endpunktes.

Die RCM-Subgruppen-Analyse mit der vollständigen Clearance einer einzelnen klinischen AK-Läsion und der Läsion-Anzahl ausgewählter subklinischen Läsionen zeig-

te für Actikerall eine signifikante höhere Wirkung im Vergleich zum Vehikel (87,5% vs. 44,4%, p = 0,0352 und 89,6% vs. 41,7%, p = 0,0051).

Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen unter Actikerall waren Reaktionen an der Applikationsstelle mit meistens leichter Intensität. Es gab 30 berichtete Ereignisse von Blutungen im Applikationsbereich bei 27 Patienten (24,1%), die mit Actikerall behandelt wurden, davon 26 mit leichter, 3 mit mittlerer und 1 mit schwerer Intensität. Vier Ereignisse von Ulzeration an der Applikationsstelle wurden bei 3 der mit Actikerall behandelten Patienten (2,8%) gemeldet, davon 3 mit leichter und 1 mit mittlerer Intensität. Behandlungsabbrüche aufgrund von Arzneimittel-bedingten Hautreaktionen und Reaktionen an der Applikationsstelle waren gering (n = 1; 0,9%).

Die klinische Wirksamkeit wurde zusätzlich durch eine randomisierte, multizentrische Phase-II-Parallelgruppenstudie mit Kryotherapie als Komparator bestätigt. Actikerall zeigte in Woche 14 (8 Wochen nach Abschluss einer 6-wöchigen Behandlung) eine höhere histologische Clearance-Rate (n = 33) im Vergleich zur Kryotherapie (n = 33) (62,1% vs. 41,9%). Patienten in der Kryotherapie-Gruppe waren am Tag 1 und falls erforderlich erneut am Tag 21 behandelt worden. Zusätzlich wurde eine geringere AK-Rezidivrate bei der mit Actikerall behandelten Gruppe bei der 6-Monats-Nachuntersuchung festgestellt (27,3% vs. 67,7%).

In Hinblick auf die Behandlungsdauer (von ≤ 4 bis > 12 Wochen) wurde die Wirksamkeit von Actikerall in einer multizentrischen, nicht-interventionellen Studie mit AK Grad I und III Patienten gezeigt (n = 1.051). Ungefähr 8 Wochen nach der Behandlung lag die durchschnittliche Reduktion der Anzahl und Größe der Läsionen jeweils bei 69,7% und 82,1%. Dies wurde bei 50% der Patienten innerhalb von weniger als 6 Wochen Behandlung erreicht. Bei jeder Behandlungsdauer (≤ 4 Wochen; > 4 bis ≤ 6 Wochen; > 6 bis ≤ 9 Wochen; > 9 bis ≤ 12 Wochen und > 12 Wochen) zeigte sich eine durchschnittliche Reduktion der Anzahl der Läsionen um 65–70%.

In beiden Studien, der Phase II und der nicht-interventionellen Studie, war das Sicherheitsprofil von Actikerall konsistent mit den zuvor beschriebenen Nebenwirkungen des Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Entscheidung über eine Behandlung anderer Körperstellen als im Gesicht, auf der Stirn und der nackten Kopfhaut kann die Epidermisdicke der verschiedenen Körperbereiche berücksichtigt werden.

Die mittlere Epidermisdicke verschiedener Körperbereiche wurde wie folgt veröffentlicht: Gesicht 49,4 µm; Stirn 50,3 µm; obere Rumpf-Vorderseite (Hals-Brust-Bereich) 42,2 µm und Arme/Beine 60,1 µm (Koebler 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).

Die klinische Intensitätseinstufung der aktinischen Keratosen erfolgte gemäß der vierstufigen Skala nach Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Siehe Tabelle unten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Actikerall eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von aktinischen Keratosen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer bei Schweinen durchgeführten Absorptionsstudie wurde nach kutaner Anwendung – auch bei großen Mengen – kein Fluorouracil im Serum festgestellt, d. h. der Wirkstoff wurde nicht in solchen Mengen resorbiert, die durch standardmäßige Analyseverfahren (HPLC) feststellbar sind.

Bei Patienten mit aktinischen Keratosen (n = 12) wurde keine Fluorouracilkonzentration über 0,05 µg/ml festgestellt.

Nach einer pharmakokinetischen Studie zur Analyse der Resorptionsrate von Fluorouracil beim Menschen liegt diese nach Anwendung in derselben Formulierung bei Warzen deutlich unter 0,1%.

Nach Auftragen auf die Haut bildet Actikerall einen festen Film, der nach Verdunstung der Flüssigkeit weiß wird. Dies führt zu einem Verschlusseffekt, der das Eindringen der Wirkstoffe in die Läsionen der aktinischen Keratosen begünstigt.

Salicylsäure wurde dem Arzneimittel aufgrund der keratolytischen Eigenschaften hinzugefügt, um das Eindringen des Wirkstoffes zu verbessern, was bei hyperkeratosen aktinischen Keratosen besonders erschwert ist. Dieselbe Wirkung wird durch den weiteren Bestandteil Dimethylsulfoxid erzielt, der für den Wirkstoff Fluorouracil einen solubilisierenden Effekt bewirkt.

Die keratolytische Wirkung von Salicylsäure basiert auf dem direkten Einwirken auf die intrazelluläre Zementsubstanz oder die Desmosomen, welche durch die stabile

Grad		Klinische Beschreibung des Intensitätsgrades
0	keine KA	keine aktinische Keratose, weder sichtbar noch tastbar
I	schwache KA	flache, rosafarbene Flecken ohne Anzeichen von Hyperkeratosen und Erythemen, leichte Tastbarkeit, aktinische Keratose besser tastbar als sichtbar
II	moderate KA	rosafarbene bis rötliche Papeln und erythematöser Plaque mit hyperkeratotischer Oberfläche, moderat erhabene aktinische Keratose, die leicht sicht- und tastbar ist
III	schwere KA	sehr dicke und/oder auffällige aktinische Keratose

Verbindung von Keratinozyten den Verhornungsprozess fördern.

Tierexperimentelle Studien und pharmakokinetische Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, dass Salicylsäure die Hautoberfläche je nach Substrat und weiteren penetrationsbeeinflussenden Faktoren (wie Hautbeschaffenheit) rasch durchdringt.

Die Metabolisierung von Salicylsäure erfolgt durch Konjugation mit Glycin zu Salicylursäure, mit Glucuronsäure an der phenolischen OH-Gruppe zu Etherglucuronid und an der COOH-Gruppe zu Esterglucuronid oder durch Hydroxylierung zu Gentisinsäure und Dihydroxybenzoesäure. Im normalen Dosierungsbereich liegt die Halbwertszeit von systemisch resorbierter Salicylsäure zwischen zwei und drei Stunden. Diese kann jedoch im Fall hoher Dosen auf 15 bis 30 Stunden erhöht sein, was auf die begrenzte Fähigkeit der Leber, die Salicylsäure zu konjugieren, zurückzuführen ist.

Im Allgemeinen sind bei topischer Anwendung von Salicylsäure keine toxischen Nebenwirkungen zu erwarten (vgl. aber Kontraindikationen), da praktisch nie ein Serumspiegel von über 5 mg/dl erreicht wird. Frühe Symptome einer Salicylatintoxikation sind nur bei Serumwerten über 30 mg/dl zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine experimentellen Daten zur akuten und subchronischen Toxizität von Fluorouracil (FU) nach topischer Anwendung vor. Eine dosisabhängige systemische Bioverfügbarkeit von FU tritt bei Ratten auf und führt aufgrund der antimetabolischen Wirkung von FU zu schwerwiegenden lokalen Reaktionen und tödlich verlaufenden systemischen Auswirkungen. Derartig hohe Dosen (bis zu 10.000-fach über der Dosierung zur Anwendung am Menschen) werden bei vorschriftsmäßiger Anwendung von Actikerall nicht erreicht.

In vitro war FU in einigen Teststämmen mutagen. Die Karzinogenität von FU wurde in mehreren Studien bei Nagetieren untersucht, wobei kein Effekt festgestellt wurde. Dennoch wurde in einer einzelnen Studie Karzinogenität von FU bei Mäusen nach intraperitonealer Applikation nachgewiesen. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass FU bei systemischer Anwendung in hoher Dosierung möglicherweise teratogene oder embryotoxische Auswirkungen, jedoch geringere oder keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit hat. Fertilitätsstudien mit systemisch angewendetem FU zeigten eine transiente Infertilität bei männlichen und reduzierte Trächtigkeitsrate bei weiblichen Nagetieren. Jedoch ist aufgrund der nur sehr geringen Resorption nach Anwendung auf der Haut eine derartige Auswirkung beim Menschen praktisch bedeutungslos.

Salicylsäure hat nur eine geringe akute Toxizität, kann jedoch nach topischer Anwendung in höheren Konzentrationen Hautreaktionen auslösen. Eine mutagene, genotoxische, karzinogene oder teratogene Wirkung von Salicylsäure ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid
Ethanol, wasserfrei
Ethylacetat
Pyroxylin
Poly(butylmethacrylat-co-methylmethacrylat) (80 : 20)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Die Flasche fest verschlossen halten, um ein Austrocknen zu verhindern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel wird in einer braunen Glasflasche mit kindersicherem Verschluss aus weißem Polypropylen und in einem Umkarton geliefert. Ein Pinsel zur Anwendung der Lösung befindet sich direkt am Flaschenverschluss. Der Pinselapplikator besteht aus Polyethylen (HDPE und LDPE 1 : 1). Die Pinselhaare sind aus Nylon und mit korrosionsbeständigem Edelstahl (V2A) im Schaft befestigt.

Packungsgröße: 25 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland
Tel.: +49 (0)40 7 27 04-0
Fax: +49 (0)40 7 22 92 96
info@almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

80136.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Anwendungsgebiet in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt