

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Keronac 30 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 30 mg Diclofenac-Natrium

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 g Gel enthält 10 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Klares, transparentes, farbloses oder hellgelbes Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von aktinischen Keratosen (AK) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Keronac wird zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben. Die verwendete Menge richtet sich nach der Größe der zu behandelnden Fläche. Für gewöhnlich wird 0,5 g Gel (etwa erbsengroß) auf eine 5 x 5 cm große Läsionsstelle aufgetragen. Die Tageshöchstmenge von 8 g ermöglicht eine gleichzeitige Behandlung von bis zu 200 cm² Hautoberfläche.

Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten.

Ältere Menschen

Die normale Dosierung für Erwachsene kann angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Keronac bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Das Gel wird auf die betroffenen Körperpartien aufgetragen und sanft in die Haut eingerieben. Anschließend sollten die Hände mit einem Papiertuch abgewischt und dann gewaschen werden, es sei denn, die Hände sind der zu behandelnde Bereich.

Wenn versehentlich zu viel Gel aufgetragen wird, sollte das überschüssige Gel mit einem Papiertuch abgewischt werden.

Das Papiertuch sollte im Hausmüll entsorgt werden, um zu verhindern, dass unbenutztes Arzneimittel in die Gewässer gelangt.

Vor dem Anlegen eines Verbandes sollte das Gel einige Minuten auf der Haut trocknen gelassen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Wegen möglicher Kreuzreaktionen darf das Gel nicht bei Patienten angewendet werden, die Überempfindlichkeitsreaktionen wie Symptome von Asthma, allergische Rhinitis oder Urtikaria auf Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Entzündungshemmer gezeigt haben.
- Die Anwendung von Keronac im dritten Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der niedrigen systemischen Resorption von Keronac ist die Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen nach der äußerlichen Anwendung gering im Vergleich zur Häufigkeit der Nebenwirkungen, die durch oral verabreichtes Diclofenac hervorgerufen werden. Allerdings kann die Möglichkeit von systemischen Nebenwirkungen durch topische Anwendung von Diclofenac nicht ausgeschlossen werden, wenn das Präparat auf großen Hautarealen und über einen längeren Zeitraum angewendet wird (siehe Produktinformationen zu systemischen Diclofenac-Formulierungen). Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit aktiven Magen-Darm-Geschwüren bzw. -Blutungen oder reduzierter Herz-, Leber- oder Nierenfunktion und/oder einer entsprechenden Vor-

geschichte mit Vorsicht angewendet werden, da bei topisch verabreichten Antiphlogistika vereinzelte Fälle von systemischen Nebenwirkungen in Form einer Nierenschädigung berichtet wurden.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) können die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen. Obwohl die Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen sehr gering ist, ist bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen und Blutungsneigung Vorsicht geboten.

Direkte Sonneneinwirkung und Solarien sollten während der Behandlung vermieden werden.
Treten Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Keronac darf nicht auf Hautverletzungen, infizierte Hautstellen oder Dermatitis exfoliativa aufgetragen werden.

Das Gel darf nicht in Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten kommen und darf nicht eingenommen werden.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn sich unter Anwendung des Arzneimittels ein generalisierter Hautausschlag entwickelt.

Topisches Diclofenac kann mit nicht-okklusiven Verbänden angewendet werden, darf aber nicht mit luftundurchlässigen, okklusiven Verbandstoffen verwendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die systemische Resorption von Diclofenac bei Anwendung einer topischen Formulierung sehr gering ist, sind derartige Wechselwirkungen sehr unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die systemische Konzentration von Diclofenac ist nach topischer Anwendung im Vergleich zu oralen Formulierungen niedriger. Bezugnehmend auf die Erfahrung aus der Behandlung mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) zur systemischen Anwendung wird Folgendes empfohlen:

- Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung nachteilig beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen wurde von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.
- Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Diclofenac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig (< 30 % der Körperoberfläche) und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein (nicht länger als 3 Wochen).

Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- Nierenfunktionsstörung beim Fetus. Ab der 12. Woche: Oligohydramnie (normalerweise nach Beendigung der Behandlung reversibel) oder Anhydramnion (insbesondere bei langfristiger Exposition). Nach der Geburt: Die Niereninsuffizienz kann fortbestehen (insbesondere bei später oder langfristiger Exposition).
- pulmonale und kardiale Toxizität beim Fetus (pulmonale Hypertonie mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli). Dieses Risiko besteht von Anfang des 6. Monats und steigt, wenn die Anwendung kurz vor dem Ende der Schwangerschaft erfolgt.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer die Mutter und das Neugeborene folgenden Risiken aussetzen:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann.
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.
- Erhöhtes Ödemrisiko bei der Mutter.
Daher ist Keronac während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Wie andere NSARs geht Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. In der empfohlenen therapeutischen Dosierung von Keronac sind jedoch keine Auswirkungen auf das gestillte Kind zu erwarten. Aufgrund des Mangels an kontrollierten Studien bei stillenden Frauen sollte das Produkt in der Stillzeit nur nach ärztlicher Anweisung eingesetzt werden. In diesem Fall darf Keronac nicht im Brustbereich stillender Mütter und nicht an anderen Stellen auf großen Hautbereichen oder über einen längeren Zeitraum angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Anwendung von topischem Diclofenac auf der Haut hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind lokale Hautreaktionen, wie Kontakdermatitis, Erythem und Hautausschlag oder Reaktionen an der Applikationsstelle wie z.B. Entzündungen, Hautreizungen, Schmerzen und Blasenbildung. In Studien zeichnete sich kein altersbedingter Anstieg oder ein altersspezifisches Reaktionsmuster ab.

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach MedDRA Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1: Behandlungsbedingte Nebenwirkungen nach Organklasse und Häufigkeit

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Pustulöser Hautausschlag
Erkrankungen des Immunsystems				Die topische Anwendung großer Mengen kann zu systemischen Wirkungen einschließlich aller Arten von Überempfindlichkeitsreaktionen führen (einschließlich Urtikaria, Antioödem)
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Augenschmerzen, Tränensekretionsstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Hyperästhesie Hypertonie, lokalisierte Parästhesien			
Gefäßkrankungen		Blutungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit		Blutungen im Magen-Darm-Trakt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Dermatitis (einschließlich Kontaktdermatitis), Ekzem, Hauttrockenheit, Erythem, Ödem, Juckreiz, Ausschlag, Schuppiger Hautausschlag, Hauthypertrophie, Ulzera der Haut, Vesikulobullöser Ausschlag	Alopezie, Gesichtsoödem, makulapapulöser Hautausschlag, Seborrhoe	Bullöse Dermatitis	Lichtempfindlichkeitsreaktionen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Applikationsstelle (einschließlich Entzündung, Hautreizung, Schmerzen und Kribbeln oder Blasenbildung an der behandelten Stelle)			

Es wurde über eine vorübergehende Verfärbung der Haare am Verabreichungsort berichtet. Dies bildet sich in der Regel nach Beendigung der Behandlung zurück.

Hauttests bei einer zuvor behandelten Patientengruppe zeigten eine 2,18%ige Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegenüber Diclofenac, die eine allergische Kontaktdermatitis (Typ IV) auslöst. Die klinische Relevanz ist derzeit noch unbekannt. Eine Kreuzreaktion mit anderen NSAR ist unwahrscheinlich. Serum-Tests bei über 100 Patienten zeigte keine Anti-Diclofenac-Antikörper des Typ I.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der niedrigen systemischen Resorption von Diclofenac Gel ist eine durch äußerliche Anwendung verursachte Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Die Haut sollte jedoch mit Wasser abgespült werden. Es liegen keine klinischen Fälle einer Überdosierung durch orale Einnahme von Diclofenac 3% Gel vor.

Im Falle einer versehentlichen Einnahme (100 g Keronac 30 mg/g Gel entsprechen einem Äquivalent von 3000 mg Diclofenac-Natrium), die zu erheblichen systemischen Nebenwirkungen führt, sind die allgemeinen Behandlungsmaßnahmen für Vergiftungen mit nicht-steroidalen Antirheumatika durchzuführen.

Bei Komplikationen wie Nierenversagen, Krämpfen, Magen-Darm-Irritationen und Atemdepression sollten unterstützende und symptomatische Behandlungen eingesetzt werden. Eine Magenentgiftung und der Gebrauch von Aktivkohle sollte in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn die Einnahme erst kurze Zeit zurückliegt. Wegen der hohen Proteinbindungsrate der NSAR werden spezielle Behandlungen (wie forcierte Diurese und Dialyse) hinsichtlich deren Elimination wahrscheinlich nicht wirksam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dermatika, andere Dermatika

ATC-Code: D11AX18

Wirkmechanismus

Diclofenac ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum. Der Wirkmechanismus von Diclofenac bei AK könnte mit der Hemmung des Cyclooxygenase-Stoffwechselweges zusammenhängen, der zu einer reduzierten Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂) führt. Zusätzlich zeigten immunhistochemische (IHC) Untersuchungen von Hautbiopsien, dass die klinische Wirksamkeit von Diclofenac bei AK hauptsächlich auf entzündungshemmenden, antiangiogenetischen und möglicherweise antiproliferativen Effekten, sowie auf Apoptose-induzierenden Mechanismen beruht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass AK-Läsionen durch Behandlung mit einem Diclofenac 3% Gel abklingen, wobei eine maximale therapeutische Wirkung 30 Tage nach Beendigung der Behandlung gesehen wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten aus 3 unternehmens-gesponserten randomisierten, doppelblinden klinischen Studien, in denen Diclofenac 3% Gel als Vergleichsarm diente (Studien 0908, 1004 und 0702), liefern weitere Evidenz für die Wirksamkeit bei der Behandlung von AK-Läsionen (hyperkeratotische Läsionen eingeschlossen) bei einer Reihe von Endpunkten. Insbesondere zeigte der Arm von Diclofenac 3% Gel histologische Clearance-Raten zwischen 47,6 % und 54,1 %, während die für Placebo zwischen 33,9 % und 42,7 % lagen. Eine vollständige klinische Clearance der AK-Läsionen wurde bei 37,9 % bzw. 23,4 % der Patienten 30 (n=11/29) bzw. 60 Tage nach Behandlungsende (n=76/380) nachgewiesen.

In einer dreiarmligen Studie, in der 0,5 % 5-FU, Diclofenac 3% Gel und das 5-FU-Vehikel miteinander verglichen wurden, waren beide aktiven Arme bezogen auf die histologischen und vollständigen Heilungsraten überlegen, wobei 0,5 % 5-FU dem Diclofenac 3% Gel nicht unterlegen war und im Vergleich zu diesem eine höhere histologische Clearance aufwies (70,1 % vs. 54,1 %).

Moderate bis signifikante Verbesserungen wurden von Prüfern und Patienten mittels Verwendung des *Investigator/Patient Global Improvement Index* nach der Behandlung mit Diclofenac 3% Gel berichtet.

Follow-up-Daten nach einjährigem Beobachtungszeitraum zeigen 6 bzw. 12 Monate nach der Behandlung mit Diclofenac 3% Gel bei 28,8 % bzw. 36,8 % eine vollständige Clearance (18,9 % und 25,0 % mit Placebo zu ähnlichen Zeitpunkten).

Die Wirksamkeit von Diclofenac 3% Gel wurde an 32 Patienten (24 unter Diclofenac 3% Gel, 8 unter Placebo) untersucht, die zuvor einer Organtransplantation unterzogen worden waren und nun ein stabiles Transplantat hatten. Diclofenac 3% Gel war dem Placebo sowohl bei der vollständigen Clearance der AK Läsionen (41 % vs. 0 %) als auch bei der Reduktion der Läsionszahl (53 % vs. 17 %) überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die durchschnittliche Resorption von Diclofenac durch die Haut beträgt <1 % bis 12 % mit einer großen interindividuellen Variabilität. Die Resorption hängt von der Menge der lokal aufgetragenen Dosis und dem Applikationsort ab.

Verteilung

Diclofenac bindet stark an Serumalbumin.

Biotransformation

Die Biotransformation von Diclofenac besteht zum Teil in einer Konjugation des intakten Moleküls, aber hauptsächlich erfolgen einfache und mehrfache Hydroxylierungen, die zu mehreren phenolischen Metaboliten führen, von denen die meisten in Glukuronidkonjugate umgewandelt werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind biologisch aktiv, jedoch in einem viel geringeren Maße als Diclofenac. Die Metabolisierung von Diclofenac nach perkutaner und oraler Verabreichung ist ähnlich.

Elimination

Diclofenac und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung beträgt die systemische Clearance von Diclofenac aus dem Plasma 263 ± 56 ml/ min (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die terminale Plasmahalbwertszeit ist kurz (1-2 Stunden). Die Metaboliten haben ebenfalls kurze terminale Halbwertszeiten von 1-3 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Die Resorption von Diclofenac bei normaler und erkrankter Epidermis ist bei topischer Anwendung vergleichbar, auch wenn es große interindividuelle Unterschiede gibt. Die systemische Resorption von Diclofenac beträgt etwa 12 % der verabreichten Dosis bei geschädigter Haut und 9 % bei intakter Haut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Publizierte Tierversuche zeigten, dass bei einer oralen Verabreichung von Diclofenac Nebenwirkungen hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt auftreten. Diclofenac hemmte die Ovulation bei Kaninchen und beeinträchtigte die Implantation sowie das Frühstadium der Embryonalentwicklung bei der Ratte. Das embryotoxische/fetotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierspezies beurteilt (Ratte, Maus, Kaninchen). Nach Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, kam es zum Tod der Foeten und zu Wachstumsverzögerungen. Aufgrund des vorliegenden Datenmaterials wird Diclofenac jedoch nicht als teratogen eingestuft. Tragezeit und

Wurfdauer waren unter Diclofenac verlängert. Dosen unter der Toxizitätsgrenze für die Muttertiere hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung. Ergebnisse aus umfangreichen Untersuchungen zur Genotoxizität und Karzinogenese deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Diclofenac ein signifikantes karzinogenes Risiko für den Menschen darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhyaluronat
Benzylalkohol (E 1519)
 α -Hydro- ω -methoxypoly(oxyethylen) 350
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tuben aus Aluminium mit Membranverschluss und einer weißen HDPE-Schutzkappe.

Packungsgrößen: 25 g, 50 g, 60 g, 90 g, 100 g Gel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Klinge Pharma GmbH
Bergfeldstraße 9
83607 Holzkirchen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009129.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.04.2025

10. STAND DER INFORMATION

April 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig