

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Actikerall 5 mg/g + 100 mg/g kožní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g (= 1,05 ml) kožního roztoku obsahuje fluorouracilum 5 mg a acidum salicylicum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden g kožního roztoku obsahuje 80 mg dimethylsulfoxidu a 160 mg ethanolu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kožní roztok.

Actikerall je čirý, bezbarvý až slabě oranžovo-bílý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Actikerall je indikován pro místní léčbu hyperkeratotické iradiační keratózy stupně I/II (slabě hmatné a/nebo středně ztlustělé léze) u imunokompetentních pacientů dospělého věku.

Stupeň I/II vychází ze čtyřbodové škály podle Olsena et al. (1991), viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Actikerall má být aplikován jednou denně na postižené místo (do 25 cm²) dokud ložiska zcela nevymizí nebo nejdéle po dobu 12 týdnů. Pokud se vyskytnou závažné nežádoucí účinky, omezte četnost podání na tři aplikace týdně, dokud se nežádoucí účinek nezlepší. Při léčbě oblastí kůže s tenkou vrstvou epidermis, má být roztok aplikován méně často a průběh léčby má být častěji monitorován.

Odezva na léčbu může nastat již po čtyřech týdnech (viz bod 5.1). Účinek se v čase zesiluje, k dispozici jsou klinická data z léčby v trvání až 12 týdnů. Kompletní vyhojení kožních lézí, resp. optimální terapeutický efekt nemusí být zřejmý až do doby osmi týdnů po ukončení léčby. V léčbě má být pokračováno, přestože během prvních čtyř týdnů není odpověď na léčbu patrná.

Při posuzování možností léčby rekurentních ložisek by měl lékař vzít v úvahu skutečnost, že účinnost opakované léčby přípravkem Actikerall nebyla v klinických studiích formálně hodnocena.

Pediatrická populace

V pediatrické populaci není relevantní použití přípravku Actikerall v indikaci iradiační keratóza.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Přípravek Actikerall je určen pouze ke kožnímu podání. Klinické zkušenosti jsou s léčením maximálně deseti samostatných lézí v dané chvíli. Ložiska vícečetné iradiační keratózy a okolní kůže mohou být léčena současně, pokud se preferuje plošná léčba. Celková plocha kůže, na kterou je aplikován přípravek Actikerall, by však neměla přesáhnout 25 cm² (5 cm x 5 cm).

Actikerall se podává pomocí štětečkového aplikátoru nasazeného na uzávěr.

Aby se zabránilo většímu stékání roztoku na okolní kůži při aplikaci, měl by se přebytečný roztok ze štětečkového aplikátoru před samotným nanesením odstranit otřením o hrdlo lahvičky, nicméně tak, aby zůstalo dostatečné množství přípravku na tvorbu filmu po zaschnutí.

Bezprostředně po aplikaci se léčené plochy nemají zakrývat; roztok se má nechat zaschnout a nechat vytvořit nad postiženými místy film. Při každé následující aplikaci přípravku Actikerall je zapotřebí stávající film zaschlého léku z kůže odstranit jemným sloupnutím. K odstranění filmu pomáhá teplá voda. Actikerall se nemá podávat na ochlupenou kůži. Při použití na ochlupenou kůži může dojít ke slepení ochlupení na postiženém místě. Má-li být přípravek použit na ochlupenou kůži, doporučuje se před aplikací přípravku Actikerall zvážit oholení či jiná vhodná metoda k odstranění ochlupení.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Actikerall je kontraindikován v těhotenství a při kojení (viz bod 4.6).

Actikerall se nesmí používat k léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin.

Actikerall se nesmí používat při současném podávání brivudinu, sorivudinu a jejich analogů. Brivudin, sorivudin a jejich analogy jsou potentními inhibitory fluorouracil-degradujícího enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD) (viz také bod 4.5).

Actikerall se nesmí dostat do kontaktu s očima a se sliznicemi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Enzym DPD

Enzym dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) hraje důležitou úlohu při štěpení fluoruracilu. Inhibice, deficit nebo snížená aktivita tohoto enzymu mohou vést k hromadění fluoruracilu. Při podávání přípravku Actikerall podle schválených informací pro předepisování je ale perkutánní absorpce fluoruracilu zanedbatelná, a proto se u této subpopulace nepředpokládají žádné rozdíly v bezpečnostním profilu přípravku Actikerall a nejsou třeba žádné úpravy dávkování.

Senzitivní poškození

U pacientů s poruchami kožní citlivosti (např. s onemocněním diabetes mellitus) je zapotřebí pečlivého klinického sledování léčených míst.

Expozice slunci

Iradiační keratóza je způsobená chronickým poškozením UV zářením. Jakékoli lokální podráždění v místě aplikace přípravku Actikerall se může zhoršit při expozici slunci. Pacientům má být doporučeno, aby si kůže chránili před dalším nadměrným či kumulativním kontaktem se slunečním zářením, zejména v léčené oblasti.

Jiné kožní choroby

Nejsou zkušenosti s léčbou iradiační keratózy v oblasti, která je postižena i dalším kožním onemocněním. Lékař by měl vzít v úvahu možnost, že výsledek léčby může být odlišný.

Nejsou zkušenosti s léčbou bazaliomu (BCC) a Bowenovy choroby, proto tyto stavy nemají být tímto přípravkem léčeny.

Všeobecné

Actikerall obsahuje cytostatikum fluorouracil.

Actikerall nesmí být nanášen na krvácející léze.

Po každém použití je nutné lahvičku pevně uzavřít, jinak dojde k rychlému vyschnutí látky a přípravek už nebude možné správně používat.

Pokud dojde ke krystalizaci v roztoku, nemá se přípravek už dále používat.

Přípravek Actikerall by neměl přijít do styku s textiliemi a akrylovými hmotami (např. akrylátové vany), protože na nich může zanechávat trvalé skvrny.

Pozor, hořlavina: nevystavujte přípravek otevřenému ohni a nepoužívejte jej v blízkosti plamenů, zapálené cigarety nebo některých přístrojů (např. fénu na vlasy).

Tento léčivý přípravek obsahuje dimethylsulfoxid, který může způsobit podráždění kůže.

Tento léčivý přípravek obsahuje 160 mg alkoholu (ethanolu) v jednom gramu. Alkohol může na porušené pokožce způsobit pocit pálení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Enzym dihydropyrimidin dehydrogenáza (DPD) hraje důležitou roli v degradaci fluorouracilu. Antivirová analoga nukleosidů, jako např. brivudin a sorivudin mohou vést k drastickému zvýšení plazmatických koncentrací fluorouracilu a dalších fluoropyrimidinů a zvyšovat jejich toxicitu. Z tohoto důvodu musí být dodržen odstup v podávání fluorouracilu a brivudinu, sorivudinu nebo jejich analog v trvání nejméně 4 týdny.

V případě náhodného podání nukleosidových analog, jako jsou brivudin a sorivudin pacientům, kteří jsou léčeni fluorouracilem, musí být přijata adekvátní opatření k zamezení projevů toxicity fluorouracilu. Indikováno může být nemocniční ošetřování. Pozornost musí být věnována zejména ochraně před systémovými infekcemi a před dehydratací.

Při současném systémovém podávání fluorouracilu a fenytoinu byly zaznamenány zvýšené plazmatické hladiny fenytoinu, které vedly i k projevům toxicity.

Neexistují důkazy o podstatnější systémové absorpci salicylové kyseliny, ale absorbovaná salicylová kyselina by mohla vstupovat do interakce s methotrexátem a deriváty sulfonylurey.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Z použití kožních forem fluorouracilu u těhotných žen není zatím dostatek dat. U zvířat byly pozorovány teratogenní účinky systémově podávaného fluorouracilu (viz bod 5.3). Kyselina salicylová může nežádoucím způsobem ovlivnit výsledek těhotenství u hlodavců.

Actikerall je kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Není jasné, jestli je fluorouracil nebo jeho metabolity po topickém podání vylučován do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Actikerall je kontraindikován při kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie fertility se systémově podávaným fluorouracilem zjistily přechodnou infertilitu u samců a snížení procenta březosti u samic hlodavců. Význam pro člověka je však nepravděpodobný vzhledem k velmi omezené absorpci účinných látek po kožním podání přípravku Actikerall.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Actikerall nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mírné až středně závažné podráždění, resp. zanícení míst aplikace se vyskytuje u většiny pacientů léčených tímto roztokem s indikací iradiační keratózy. V případě vážnějších reakcí je vhodné snížit četnost aplikace.

Protože má tento léčivý přípravek velmi silný změkčující efekt na rohovou vrstvu kůže (stratum corneum), může se, zejména v oblastech kolem lézí, objevovat bělavé odbarvení kůže a její odlupování v šupínách.

Kvůli obsahu salicylové kyseliny může používání tohoto přípravku vyvolat mírné známky kožního podráždění jako je dermatitida nebo kontaktní alergické reakce, zejména u predisponovaných pacientů. Tato kontaktní alergie se může projevit svěděním a zarudnutím nebo vznikem malých puchýřků dokonce i mimo oblasti aplikace přípravku.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky řazené dle třídy orgánových systémů podle MedDRA a s klesající četností jsou uvedeny níže. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	Méně časté	Suchost oka, svědění oka, zvýšené slzení.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Kožní exfoliace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Erytém, zánět, podráždění (včetně pálení), bolest, svědění v místě aplikace.
	Časté	Krvácení, eroze, strup v místě aplikace.
	Méně časté	Edém, vřed, dermatitida v místě aplikace.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Při léčbě přípravkem Actikerall jsou často hlášeny reakce v místě aplikace a jejich výskyt se očekává, neboť souvisí s farmakologickým účinkem léčivých látek fluorouracilu a kyseliny salicylové na kůži. Závažné reakce v místě aplikace je možno řešit snížením dávky (viz bod 4.2). V případě krvácení léčbu ukončete do zlepšení nežádoucího účinku (viz bod 4.4). Pokud se zvětší povrch léčené oblasti (pole až 25 cm²), může se zvýšit frekvence nežádoucích účinků. Zejména četnost dermatitidy, strupu, eroze, krvácení, edému může být velmi častá, a četnost vředu může být častá.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pokud je přípravek aplikován na kůži doporučeným způsobem, je systémová intoxikace kteroukoli z léčivých látek vysoce nepravděpodobná. Výrazně častější nežli doporučené používání vede k četnějším a také závažnějším reakcím v místě aplikace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antimetabolity, analogy pyrimidinu

ATC kód: L01BC52

Mechanismus účinku fluorouracilu:

Léčivá látka fluorouracil (FU) je cytostatikou látkou s antimetabolickým efektem. Díky strukturální podobnosti s thyminem (5-methyluracil), který se přirozeně vyskytuje v nukleových kyselinách, zabraňuje fluorouracil formování a vazbám nukleových kyselin a tímto způsobem inhibuje syntézu jak DNA, tak RNA, což vede k inhibici růstu.

Mechanismus účinku kyseliny salicylové:

Lokálně aplikovaná kyselina salicylová (SA) vykazuje keratolytický efekt a snižuje hyperkeratózu spojenou s iradiační keratózou. Předpokládá se, že její keratolytický a korneolytický mechanismus účinku souvisí s narušením adheze korneocytů, se solubilizačním účinkem na mezibuněčnou hmotu (tzv. cement) a uvolňováním a oddělováním korneocytů.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klíčové studii fáze 3 (multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované) bylo 470 pacientů s iradiační keratózou (IK) stupně I-II (viz níže) léčeno přípravkem Actikerall nebo placebem nebo diklofenak gelem (30 mg/g) (DG). 187 pacientů bylo léčeno fixní kombinací Actikerallu po dobu až

12 týdnů. Primárním hodnotícím kritériem bylo vymizení lézí v histologickém preparátu po 8 týdnech od ukončení léčby. Topická léčba přípravkem Actikerall vykazovala převahu nad léčbou placebem nebo diklofenak gelem. Sekundární parametry účinnosti zahrnující celkový počet lézí, jejich celková velikost, reakci na léčbu, hodnocení efektivity lékařem i pacientem potvrdily výsledky parametru primárního. U 72 % nemocných ve skupině s přípravkem Actikerall nebyla iradiační keratóza v bioptickém materiálu prokazatelná, zatímco vymizení lézí ve skupině s placebem nastalo u 44,8 % nemocných a ve skupině s DG u 59,1 % nemocných (per protokol analýza). Počet subjektů s kompletní odpovědí (všechny léze klinicky vymizely) byl též nejvyšší ve skupině s přípravkem Actikerall, a to 55,4 % v porovnání s 32,0 % ve skupině s diklofenak gelem a 15,1 % ve skupině s placebem. Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby Actikeralem bylo podráždění v místě aplikace (vč. popálení) – 86,1 %, a zánět v místě aplikace – 73,3 %. S vysokou četností se vyskytovalo také svědění (44,9 %) a bolest (25,1 %) v místě aplikace. Dalšími nežádoucími reakcemi na léčených místech bylo zarudnutí v místě aplikace a eroze. Přerušení léčby z důvodu výskytu nežádoucích reakcí bylo nicméně nízké (0,5 %).

V randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, dvouramenné, multicentrické studii fáze III s paralelními skupinami bylo 166 pacientů s iradiační keratózou (IK) stupně I až II léčeno Actikeralem nebo vehikulem (poměr 2:1). Pacienti byli léčeni po dobu až 12 týdnů aplikací přípravku Actikerall nebo jeho vehikula na postiženou oblast velikosti 25 cm² se 4 až 10 klinickými lézemi iradiační keratózy, a u podskupiny 30 pacientů s nejméně 3 sub-klinickými lézemi zjištěnými reflektanční konfokální mikroskopií (RKM). Primárním hodnoceným parametrem bylo kompletní klinické clearance (KKC) lézí iradiační aktinózy v léčené oblasti za 8 týdnů po ukončení léčby. U 49,5 % (analýza populace zamýšlené léčby) či 55,1 % (analýza per protocol) bylo pozorováno KKC ve skupině léčené Actikeralem v porovnání s 18,2 % a 19,6 % ve skupině s vehikulem, v daném pořadí. Topická léčba přípravkem Actikerall prokázala superioritu vůči léčbě vehikulem. Výsledky primárního parametru byly potvrzeny sekundárními parametry účinnosti, kterými byly částečná clearance, celkový počet lézí, závažnost stupně lézí, celkové hodnocení účinnosti lékařem a pacientem.

V analýze podskupiny RKM ohledně kompletního vymizení jedné klinické léze IA a počtu lézí u vybraných sub-klinických lézí Actikerall prokázal signifikantně větší účinnost než vehikulum (87,5 % vs. 44,4 %, $p = 0,0352$ a 89,6 % vs. 47,1 %, $p = 0,0051$, v daném pořadí).

Většinu nežádoucích účinků Actikerallu představovaly reakce v místě aplikace, většinou mírné intenzity. Bylo hlášeno 30 případů krvácení z místa aplikace u 27 pacientů (24,1 %) léčených Actikeralem: 26 mírných, 3 středně vážné a 1 závažný. Čtyři případy vředu v místě aplikace byly hlášeny u 3 pacientů (2,8 %) léčených Actikeralem: 3 mírné a 1 středně závažný. Počet ukončení léčby z důvodu kožních reakcí a reakcí v místě aplikace souvisejících s lékem byl v léčené skupině nízký ($n = 1$, 09 %).

Klinická účinnost je dále podpořena randomizovanou, multicentrickou studií fáze II s paralelními skupinami s kryoterapií jako komparátorem. Actikerall prokázal vyšší míru histologického vymizení lézí v 8. týdnu po 6týdenní léčbě ($n = 33$) než kryoterapie ve 14. týdnu po první léčbě 1. den a 21. den, byla-li nutná ($n = 33$) (62,1 % vs. 41,9 %). Kromě toho při 6měsíčním následném sledování byla ve skupině s Actikeralem zjištěna nižší četnost rekurencí IK (27,3 % vs. 67,7 %).

Účinnost Actikerallu z hlediska trvání léčby (od ≤ 4 týdnů do > 12 týdnů) byla prokázána v multicentrické neintervenční studii u pacientů s IK stupně I až III ($n = 1,051$). Přibližně za 8 týdnů po léčbě bylo průměrné snížení počtu lézí 69,7 % a velikosti lézí 82,1 %, a bylo dosaženo průměrného snížení počtu lézí o 69,7 % a jejich počtu o 82,1 % asi u 50 % pacientů za méně než 6 týdnů léčby. Všechny délky trvání léčby (≤ 4 týdny; > 4 až ≤ 6 týdnů; > 6 až ≤ 9 týdnů; > 9 až ≤ 12 týdnů; a > 12 týdnů) prokázaly průměrné snížení počtu lézí o 65 – 70 %.

Ve studiích fáze II i neintervenčních studiích byl bezpečnostní profil Actikerallu shledán odpovídajícím nežádoucím účinkům léčivého přípravku (viz bod 4.8).

Při rozhodování o léčbě jiných částí těla, než je obličej, čelo a holá hlava má být uvážena tloušťka epidermis v dané oblasti. Průměrná tloušťka epidermis různých částí je v publikacích uváděna následovně: obličej 49,4 μm , čelo 50,3 μm , dekolt 42,2 μm a ruce/nohy 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).

Stupeň postižení kůže iradiační keratózou byl klasifikován na čtyřbodové škále dle Olsena et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

<i>Stupeň</i>		<i>Klinický popis</i>
0	žádná	Žádné léze nejsou přítomny, ani viditelné ani hmatné
I	mírná	Ploché, růžové skvrny bez známek hyperkeratózy a zarudnutí, slabě hmatné; ložiska bývají lépe hmatná nežli viditelná
II	střední	Růžové až zarudlé pupínky a zarudlé plaky hyperkeratotickým povrchem, středně ztlustělé; ložiska jsou dobře viditelná i hmatná
III	těžká	Výrazně ztlustělá, zřejmá ložiska iradiační keratózy

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Actikerall u všech podskupin pediatrické populace v léčbě iradiační keratózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve studii zaměřené na systémovou absorpci fluorouracilu u vepřů nebyla po kožní aplikaci i vysokých dávek FU účinná látka v séru detekovatelná; tzn. že látka se nevstřebává v takovém množství, které by bylo zjistitelné současnými analytickými metodami (HPLC).

Koncentrace fluorouracilu nad 0,05 µg/ml v séru nebyla u pacientů s iradiační keratózou zjištěna (n=12).

Podle farmakokinetických studií analyzujících vstřebávání léčivé látky při léčení bradavic totožným léčivým roztokem byl podíl vstřebané látky zřetelně pod 0,1 %.

Po nanesení na kůži vytvoří Actikerall solidní film, který po odpaření rozpouštědla získá bílou barvu. Dojde tak k zamezení odpařování účinné látky a ke zlepšení penetrace do epidermis, do ložisek iradiační keratózy.

Salicylová kyselina se do roztoku přidává pro své keratolytické vlastnosti v zájmu zlepšení průniku léčivé látky, který je v hyperkeratotických ložiscích obzvláště obtížný. Stejný účinek je dosažen použitím další pomocné látky dimethylsulfoxidu, která působí jako rozpouštědlo pro hlavní léčivou látku fluorouracil.

Keratolytický efekt salicylové kyseliny je založen na jejím přímém působení na mezibuněčné pojivo a tzv. desmosomy, které se účastní procesu rohovění kůže.

Pokusy na zvířatech a farmakokinetické studie u lidí prokázaly, že salicylová kyselina proniká povrchem rychle v závislosti na substrátu a dalších faktorech ovlivňujících penetraci, jako je stav kůže.

Salicylová kyselina je metabolizována konjugací s glycinem na kyselinu salicylurovou; s glukuronovou kyselinou na fenolové OH skupině tvoří eter glukuronid, popř. na COOH skupině tvoří ester glukuronid. Další možností je hydroxylace na kyselinu gentisovou a dihydroxybenzoovou. Při normálním dávkování má systémově absorbovaná salicylová kyselina poločas 2-3 hodiny, ale v případě vysokého dávkování se může poločas prodloužit až na 15-30 hodin jako důsledek omezené schopnosti jater konjugovat kyselinu salicylovou.

Při topickém použití kyseliny salicylové všeobecně nelze očekávat výskyt jakýchkoli toxických vedlejších účinků (nicméně viz bod kontraindikace), protože sérové hladiny vyšší než 5 mg/dl mohou být stěží dosaženy. Časné symptomy intoxikace salicyláty se očekávají až při sérových hladinách nad 30 mg/dl.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

K dispozici nejsou žádná experimentální data týkající se akutní nebo sub-chronické toxicity fluorouracilu (FU) při topickém používání. U potkanů nastává určitá na dávce závislá systémová absorpce FU, jejímž následkem jsou závažné místní reakce a také fatální systémové účinky vyplývající z účinku FU jako cytostatika s antimetabolickým působením v takto vysokých dávkách (až 10000 násobek dávky u lidí), které nejsou při doporučeném dávkování přípravku Actikerall nikdy dosaženy.

U některých testovaných druhů byl FU in vitro mutagenní. Několik studií hodnotilo karcinogenitu FU u hlodavců, s negativním výsledkem. V jedné studii však byl nalezen důkaz karcinogenity FU u myši po intraperitoneálním podání. Některé studie ukázaly potenciální teratogenní či embryotoxické účinky po systémovém podání vysokých dávek FU, nicméně byly zjištěny velmi malé či nulový vliv na fertilitu či celkovou reprodukční výkonnost. Studie fertility u systémového FU u hlodavců vedly k přechodné neplodnosti u samců a snížení poměru březosti u samic. Vzhledem k velmi omezené absorpci při zevním používání, je jakékoliv z výše uvedených nežádoucích působení při použití u člověka velmi nepravděpodobné.

Salicylová kyselina se vyznačuje velmi nízkou akutní toxicitou, ale pokud je lokálně podávána ve vyšší koncentraci, může vyvolat kožní reakce. O kyselině salicylové není známo, že by měla jakýkoli mutagenní, genotoxický, karcinogenní nebo teratogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylsulfoxid
Bezvodý ethanol
Ethyl-acetát
Pyroxylin
Poly(butylmethakrylát, methylmethakrylát)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před chladem a mrazem.

Uchovávejte lahvičku pevně uzavřenou, aby se zabránilo vysychání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tento léčivý přípravek je balen v hnědé skleněné lahvičce s bílým polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a v papírové krabici. Uzávěr lahvičky je spojen se štětečkovým aplikátorem, kterým se roztok nanáší. Štětečkový aplikátor je vyroben z polyetylenu (HDPE a LDPE v poměru 1:1), štětiny jsou vyrobeny z nylonu a rukojeť z nerezové oceli (V2A).

Velikost balení: 25 ml kožního roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními nařízeními.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
21465 Reinbek
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/(A)

46/250/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 4. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 5. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 7. 2023