ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Actikerall 5 mg/100 mg/g uz ādas lietojams šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g (= 1,05 ml) uz ādas lietojama šķīduma satur 5 mg fluoruracila *(fluorouracilum)* un 100 mg salicilskābes *(acidum salicylicum)*.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
1 g šķīduma satur 80 mg dimetilsulfoksīda un 160 mg etilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Uz ādas lietojams šķīdums.

Actikerall ir dzidrs, bezkrāsains līdz nedaudz oranži balts šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Actikerall indicēts mazliet sataustāmas un/vai mēreni biezas hiperkeratotiskas aktīniskās keratozes (I/II pakāpes) vietējai ārstēšanai imūnkompetentiem pieaugušiem pacientiem.

I/II pakāpes intensitāte pamatojas uz *Olsen et.al.* (1991) 4 punktu skalas; skatīt 5.1. apakšpunktu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Skartajai vietai, līdz 25 cm^2, Actikerall jāuzklāj vienreiz dienā, līdz bojājumi izzuduši pavisam, bet ne ilgāk par 12 nedēļām. Ja parādās smagas blakusparādības, līdz blakusparādību izzušanai zāļu uzklāšanas biežums jāsamazina līdz trim reizēm nedēļā. Ja ārstē ādas rajonus ar plānu epidermu, šķīdums jāuzklāj retāk un ārstniecības kursa norise jākontrolē biežāk.

Atbildes reakcija novērojama jau pēc četrām nedēļām (skatīt 5.1. apakšpunktu). Laika gaitā atbildes reakcijas pakāpe pieaug un ir pieejami dati par ārstēšanas periodu līdz pat 12 nedēļām. Pilnīga bojājuma (-u) izzušana vai optimāla terapeitiskā iedarbība var nebūt acīmredzama līdz pat astoņām nedēļām pēc ārstēšanās pārtraukšanas. Terapija jāturpina, pat ja atbildes reakcija neparādās pēc pirmajām četrām nedēļām.

Izvērtējot iespējas atkārtotu bojājumu ārstēšanai, ārstam jāņem vērā, ka atkārtotas ārstēšanas ar Actikerall efektivitāte klīniskajos pētījumos formāli nav novērtēta.

Pediatriskā populācija

Actikerall nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā aktīniskās keratozes gadījumā.

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Actikerall paredzēts tikai lietošanai uz ādas. Pieredze ir par ne vairāk kā 10 atsevišķu bojājumu vienlaicīgu ārstēšanu. Vienlaicīgi var ārstēt vairākus aktīniskās keratozes bojājumus un ādu ap tiem, kad skartās vietas laukuma ārstēšana ir neiecieša̧ma. Kopējais ādas laukums, kam vienā reizē uzklāj Actikerall, nedrīkst būt lielāks par 25 cm^2 (5 cm x 5 cm).

Actikerall uzklāj ar otas aplikatoru, kas savienots ar noslēgšanas vāciņu. Lai ota nebūtu pārlieku piesūcināta ar šķīdumu, pirms uzklāšanas tā jāapslauka pudeles kakliņā, tomēr jālieto pietiekams zāļu daudzums, lai tas žūstot veidotu plēvi.

Pēc uzklāšanas ārstējamo zonu nedrīkst apklāt, šķīdumam jāļauj nožūt, lai apstrādātajā vietā veidotos plēvīte. Katrā reizē, kad Actikerall uzklāj atkārtoti, vispirms jānoņem plēvīte, to viegli nolobot. Plēvīti var noņemt arī ar siltu ūdeni. Actikerall nedrīkst uzklāt uz matainajiem ādas apvidiem. Tas var izraisīt matu salipšanu skartajā vietā. Ja jālieto uz matainiem ādas apvidiem, pirms Actikerall lietošanas jāapsver iespēja tos noskūt vai izmantot citu piemērotu matu noņemšanas metodi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Actikerall ir kontrindicēts grūtniecības un barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Actikerall nedrīkst lietot, lai ārstētu pacientus ar nieru mazspēju.

Actikerall nedrīkst lietot savienojumā ar brivudīnu, sorivudīnu un to analogiem. Brivudīns, sorivudīns un to analogi ir iedarbīgi fluoruracilu šķeļošā enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) inhibitori (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Nedrīkst pieļaut, ka Actikerall iekļūst acīs vai nokļūst uz gļotādas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

DPD enzīms
Enzīmam dihidropirimidīna dehidrogenāzei (DPD) ir svarīga loma fluoruracila šķelšanā. Šā enzīma inhibīcija, deficīts vai samazināta aktivitāte var izraisīt fluoruracila uzkrāšanos. Tomēr, tā kā fluoruracila uzsūkšanās caur ādu ir nenozīmīga, ja Actikerall lieto atbilstoši apstiprinātajai zāļu parakstīšanas informācijai, šajā apakšgrupā nav sagaidāmas Actikeral drošuma profila atšķirības, un devas pielāgošana nav nepieciešama.

Jušanas traucējumi
Pacientiem ar jušanas traucējumiem (piemēram, pacientiem ar cukura diabētu) nepieciešama rūpīga ārstējamās zonas medicīniska kontrole.

Tiešu saules staru ietekme

Aktīniskā keratoze rodas hroniska ultravioleto staru radīta bojājuma dēļ, un tiešu saules staru ietekmē Actikerall uzklāšanas vietā var pastiprināties kairinājums. Pacientiem jāiesaka aizsargāt ādu no

turpmākas pakļaušanas pārmērīgai vai kumulatīvai saules ietekmei, un īpaši sargājama ir aktīvi ārstētā zona.

Citas ādas slimības
Nav pieredzes aktīniskās keratozes ārstēšanā zonā, ko ietekmējusi vēl cita ādas slimība, tāpēc ārstam jāņem vērā, ka ārstēšanas iznākums var atšķirties.

Tā kā nav pieredzes par šo zāļu lietošanu bazālo šūnu karcinomas un Bovena slimības ārstēšanā, tās nedrīkst lietot šajos gadījumos.

Vispārīgi
Actikerall sastāvā ir citostatisks līdzeklis fluoruracils.

Actikerall nedrīkst lietot asiņojošu bojājumu ārstēšanai.

Pēc lietošanas pudele cieši jānoslēdz, citādi šķīdums ātri izžūs un vairs nebūs pareizi izmantojams.

Ja izveidojušies kristāliņi, šķīdumu lietot nedrīkst.

Tā kā Actikerall šķīdums var atstāt paliekošus traipus uz audumiem vai akrila izstrādājumiem (piemēram, akrila vannām), šķīdums nedrīkst nonākt saskarē ar tiem.

Brīdinājums - viegli uzliesmojošs: sargāt no uguns un nelietot pie atklātas liesmas, aizdegtas cigaretes vai kādām citām ierīcēm (piemēram, matu žāvētājiem).

Šo zāļu sastāvā ir dimetilsulfoksīds, kas var kairināt ādu.
Šīs zāles satur160 mg etilspirta (alkohola) katrā gramā. Tas var izraisīt dedzinošu sajūtu uz bojātas ādas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Enzīmam dihidropirimidīna dehidrogenāzei (DPD) ir liela nozīme fluoruracila šķelšanā. Pretvīrusu nukleozīdu analogi, piemēram, brivudīns un sorivudīns, var izraisīt krasu fluoruracila vai cita fluorpirimidīna koncentrācijas plazmā paaugstināšanos, tādējādi radot toksicitātes pieaugumu. Šī iemesla dēļ starp fluoruracila un brivudīna, sorivudīna un to analogu lietošanu jāievēro vismaz 4 nedēļu ilgs starplaiks.

Nukleozīdu analogu, piemēram, brivudīna un sorivudīna, nejaušas lietošanas gadījumā pacientiem, kurus ārstē ar fluoruracilu, jāizvēlas iedarbīgi līdzekļi, lai mazinātu fluoruracila toksicitāti. Iespējams, nepieciešama hospitalizācija. Jāliek lietā visi nepieciešamie līdzekļi aizsardzībai pret sistēmiskām infekcijām un dehidratāciju.

Par paaugstinātu fenitoīna līmeni plazmā, kas rada fenitoīna intoksikācijas simptomus, ziņots gadījumos, kad vienlaicīgi ievadīts sistēmisks fluoruracils un fenitoīns.

Pierādījumu par attiecīgu sistēmisku salicilskābes absorbciju nav, lai gan absorbēta salicilskābe var mijiedarboties ar metotreksātu un sulfonilurīnvielu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Dati par fluoruracila vietēju lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pēc sistemātiskas fluoruracila ievadīšanas dzīvniekiem novērota teratogēna iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Salicilskābe var nelabvēlīgi ietekmēt grūsnības iznākumu grauzējiem.
Actikerall lietošana ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu)

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai fluoruracils vai tā metabolīti pēc zāļu vietējas uzklāšanas izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērniem, kurus baro ar krūti.
Actikerall lietošana ir kontrindicēta barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte
Fertilitātes pētījumu rezultāti par sistēmisku fluoruracila lietošanu liecina par īslaicīgu neauglību grauzēju tēviņiem un grūsnības rādītāju samazināšanos grauzēju mātītēm. Tomēr maz ticams, ka tas attiecināms uz cilvēkiem, jo pēc Actikerall lietošanas uz ādas aktīvo vielu absorbcija ir ļoti ierobežota.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Actikerall neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Viegls līdz mērens kairinājums un iekaisums uzklāšanas vietā radās lielākajai daļai pacientu, ko ārstēja ar šķīdumu aktīniskās keratozes ārstēšanai. Smagu reakciju gadījumā zāļu uzklāšanas biežumu var samazināt.

Tā kā šīm zālēm raksturīga ļoti stipra raga slāni mīkstinoša iedarbība, āda var zaudēt krāsu – kļūt bālgana un zvīņoties – īpaši zonā apkārt aktīniskās keratozes skartajai vietai.

Tā kā viena no šo zāļu sastāvdaļām ir salicilskābe, tad pēc to lietošanas vieglas kairinājuma pazīmes, piemēram, dermatīts un kontaktalerģijas reakcijas, var rasties pacientiem, kam ir nosliece uz šādu reakciju. Kontaktalerģijas izpausme var būt šāda: nieze, apsārtums un nelieli pūšļi pat ārpus uzklāšanas zonas.

Novēroto blakusparādību tabula
Nevēlamās blakusparādības atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežuma samazinājuma secībā apkopotas tabulā. Biežums tika noteikts kā ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	**Biežums**	**Nevēlamā blakusparādība**
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Acu bojājumi	Retāk	Sausa acs, nieze acīs, pastiprināta asarošana.
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Ādas zvīņošanās
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Uzklāšanas vietā: eritēma, iekaisums, kairinājums (ieskaitot dedzināšanu), sāpes, nieze.
	Bieži	Uzklāšanas vietā: asiņošana, erozija, kreveļu veidošanās
	Retāk	Uzklāšanas vietā: tūska, čūla, dermatīts

Dažu novēroto blakusparādību apraksts
Saistībā ar Actikerall lietošanu bieži ziņots par reakcijām zāļu aplikācijas vietā un ir sagaidāma to novērošana, jo tas saistīts ar zāļu aktīvo vielu fluoruracila un salicilskābes farmakoloģisko iedarbību uz ādu. Smagu reakciju gadījumā zāļu uzklāšanas vietā var samazināt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Asiņošanas gadījumā terapija jāpārtrauc, līdz nevēlamā blakusparādība uzlabojas (skatīt 4.4.apakšpunktu). Jo lielāks laukums, kur zāles uzklājamas (lielāks par 25cm^2), reakciju biežums, ko novēro uzklāšanas vietā, var palielināties. Īpaši, tādu blakusparādību kā dermatīts, kreveļu veidošanās, erozija, asiņošana, tūska var novērot ļoti bieži, bet čūlas var novērot bieži.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Zāļu valsts aģentūrai,
Jersikas ielā 15,
Rīgā, LV 1003
Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Ja zāles uz ādas uzklāj atbilstoši ieteikumiem, sistēmiska intoksikācija ar jebkuru no aktīvajām sastāvdaļām ir maz ticama. Uzklājot ievērojami vairāk par ieteikto, palielinās reakciju biežums uzklāšanas vietā un to smaguma pakāpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; antimetabolīti; pirimidīna analogi, ATĶ kods: L01BC52.

Fluoruracila darbības mehānisms
Aktīvā viela fluoruracils (FU) ir citostatisks līdzeklis ar antimetabolītu iedarbību. Tā strukturālās līdzības dēļ ar timīnu (5-metiluracilu), kas ir nukleīnskābju sastāvā, FU aizkavē to veidošanos un izmantošanu un šādi kavē gan DNS, gan RNS sintēzi, kā rezultātā notiek augšanas aizture.

Salicilskābes darbības mehānisms
Vietēji uzklātai salicilskābei (SA) ir keratolītiska iedarbība un tā mazina ar aktīnisko keratozi saistīto hiperkeratozi. Salicilskābes kā keratolītiska un raga slāni noārdoša līdzekļa darbības mehānisms, domājams, saistīts ar tās iejaukšanos korneocītu adhēzijā, tās šķīdinošo iedarbību uz starpšūnu saistvielām un tās spēju atbrīvot un atdalīt korneocītus.

Klīniskā efektivitāte un drošums
Centrālajā randomizētā, placebo kontrolētā, dubulti maskētā, trīs paralēlu grupu, daudzcentru III fāzes pētījumā 470 pacienti ar aktīniskās keratozes (AK) I–II pakāpi (skatīt zemāk) tika ārstēti ar Actikerall vai placebo, vai diklofenaka gelu (30 mg/g) (DG). 187 pacienti līdz 12 nedēļām tika ārstēti ar fiksētu Actikerall kombināciju. Primārais mērķa kritērijs bija histoloģiska bojājuma izzušana 8 nedēļās pēc ārstniecības kursa beigām. Vietēja Actikerall uzklāšana bija pārākumā par placebo un ārstēšanas kursu ar DG. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, piemēram, bojājumu kopskaits, kopējais AK bojājumu izmērs, bojājumu atbildes reakcija, ārsta vispārējs novērtējums un pacientu vērtējums par iedarbību kopumā, apstiprināja primārā mērķa kritērija rezultātus. 72% pacientu Actikerall grupā paņemtās biopsijas analīzē aktīnisko keratozi vairs nevarēja atrast, turpretī DG grupā un placebo grupā bojājumu izzušanas rādītājs bija attiecīgi 59,1% un 44,8% (analizējot protokolam atbilstošo populāciju). Arī pacientu skaits ar pilnīgu atbildes reakciju (visas bojājumu vietas klīniski tīras)

Actikerall grupā bija vislielākais (55,4%), salīdzinot ar 32% DG grupā un 15,1% placebo grupā. Visbiežākā Actikerall nevēlamā blakusparādība bija uzklāšanas un atrašanās vietas kairinājums (arī dedzināšana) (86,1%) un iekaisums uzklāšanas vietā (73,3%). Ļoti bieži novēroja arī niezi uzklāšanas vietā (44,9%) un sāpes uzklāšanas vietā (25,1%). Citas nevēlamās blakusparādības bija eritēma un erozija uzklāšanas vietā. Terapijas pārtraukšanas rādītājs sakarā ar ādas reakcijām un reakcijām uzklāšanas vietā bija ļoti mazs (0,5%).

Randomizētā, placebo-kontrolētā, dubulti maskētā, divu paralēlu grupu, daudzcentru III fāzes pētījumā 166 pacienti ar aktīniskās keratozes (AK) I-II pakāpi tika ārstēti ar Actikerall vai šķīdumu (attiecībā 2:1). Pacientiem līdz pat 12 nedēļām uz skartajiem apvidiem, kas nebija lielāki par 25 cm^2 un kur bija 4 līdz 10 aktīniskās keratozes klīniski bojājumi, un apakšgrupā, 30 pacientiem, kam bija vismaz 3 subklīniski bojājumi, ko noteica ar RCM (*reflectance confocal microscopy)*, tika uzklāts vai nu Actikerall vai tā šķīdums. Primārais mērķa kritērijs bija AK bojājumu pilnīga klīniska izzušana - CCC *(complete clinical clearance)* ārstētajā apvidū 8 nedēļas pēc ārstniecības kursa beigām. Actikerall grupā CCC tika novērots 49,5 % (ārstēt paredzētajā populācijas analīzē) un 55,1% (protokola analīzē) salīdzinājumā ar 18,2% un 19,6% attiecīgi šķīduma grupā. Vietēja Actikerall lietošana bija pārāka par šķīduma lietošanu. Sekundārie mērķa kritēriji, tādi kā daļēja bojājumu izzušana, kopējais bojājumu skaits, bojājuma smaguma pakāpe, ārsta vispārējais novērtējums un pacienta vispārējais efektivitātes novērtējums, apstiprināja primārā mērķa kritērija rezultātus.
No RCM apakšgrupas analīzes, par viena klīniska AK bojājuma pilnīgu izzušanu un bojājumu skaitu no atsevišķiem subklīniskiem bojājumiem, Actikerall bija ievērojami efektīvāks salīdzinot ar šķīdumu (attiecīgi 87,5% pret 44,4%, p=0,0352 un 89,6% pret 47,1 %, p=0,0051).
Vairums ar Actikerall lietošanu saistītās blakusparādības bija reakcijas zāļu uzklāšanas vietā, lielākā daļa bija viegli izteiktas. Tika novēroti 30 asiņošanas gadījumi zāļu uzklāšanas vietā 27 pacientiem (24,1%), kas tika ārstēti ar Actikerall; 26 viegli izteikti, 3 mēreni izteikti un 1 spēcīgi izteikts. Trim pacientiem, kas tika ārstēti ar Actikerall, tika novēroti 4 čūlu veidošanās gadījumi zāļu uzklāšanas vietā (2,8%): 3 viegli izteikti, viens mēreni izteikts. Ārstēšanas pārtraukšana zāļu lietošanas izraisītu blakusparādību dēļ terapijas grupā bija reti (n=1, 0,9%).
Klīnisko efektivitāti atbalsta II fāzes, randomizēts, paralēlu grupu, daudzcentru pētījums, kur krioterapija izmantota kā salīdzinošā terapija. Vērtējot 8.nedēļā, pēc 6 nedēļu ilgas ārstēšanas, Actikerall uzrādīja augstāku histoloģisko bojājumu izzušanu (n=33) nekā krioterapija 14.nedēļā pēc pirmās ārstēšanas 1.dienā un 21.dienā, ja nepieciešams (n=33) (62,1% pret 41,9%). Turklāt, vērtējot pēc 6 mēnešiem, Actikerall grupā tika novērots zemāks AK rekurences līmenis (27,3% pret 67,7%). Actikerall efektivitāte terapijas ilgumā (no ≤4 līdz >12 nedēļām) tika pierādīta daudzcentru, neintervences pētījumā AK I līdz III pakāpes pacientiem (n=1,051). Apmēram 8.nedēļā pēc terapijas uzsākšanas, vidējais bojājumu skaita un izmēra samazinājums bija attiecīgi 69,7% un 82,1%, kas tika sasniegts apmēram 50 % pacientu mazāk kā 6 terapijas nedēļu laikā. Visas terapijas laikā (≤4 nedēļas; >4 līdz ≤6 nedēļas; > 6 līdz ≤9 nedēļas; > 9 līdz ≤12 nedēļas; un 12 nedēļas) tika novērots vidējais bojājumu samazinājuma skaits par 65 – 70%.
Gan II fāzes pētījumā, gan neintervences pētījumā, Actikerall drošuma profils bija atbilstošs, ar zāļu lietošanu saistītajām, novērotajām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Daudzcentru neintervences IV fāzes pētījums pētīja Actikerall iedarbību aktīniskās keratozes pacientiem (I vai II klīniskā pakāpe pēc *Olsen* kritērijiem) attiecībā uz terapijas ilgumu ierastas medikamentozas ārstēšanas gadījumā, pirmo reizi tika pētīti arī AK bojājumi uz rokām, kājām un ķermeņa. Analīzes rezultāti par bojājumu izvietojumu norādīja, ka Actikerall iedarbojās uz visiem bojājumiem neatkarīgi no to atrašanās vietas.

Lemjot par citu ķermeņa daļu, kas nav seja, piere un skalps, ārstēšanu, būtu jāņem vērā epidermas biezums atšķirīgos rajonos. Vidējais dažādu ķermeņa daļu epidermas biezums minēts publikācijās: seja – 49,4 µm, piere – 50,3 µm, rumpja augšdaļa priekšpusē (dekoltē zona) – 42,2 µm un rokas/kājas – 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).

Aktīniskās keratozes bojājuma intensitāte tika iedalīta pakāpēs atbilstoši *Olsen et.al.* 4 punktu skalai (*J Am Acad Dermatol*, 1991; 24: 738-743).

Pakāpe		***Pakāpes intensitātes klīniskais apraksts***
0	nav	Nav neviena AK bojājuma – ne redzama, ne sataustāma.
I	viegla	Plakani, sārti plankumi bez hiperkeratozes un eritēmas pazīmēm, mazliet sataustāmi, AK vairāk sajūtama nekā saskatāma.
II	mērena	Sārtas līdz iesarkanas pūtītes un eritematozi iekaisuma laukumi ar hiperkeratotisku virsmu, vidēji bieza AK, ko viegli saskatīt un sajust.
III	smaga	Ļoti bieza un/vai acīm redzama AK.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Actikerall visās pediatriskās populācijas apakšgrupās saskaņā ar atteikšanos no šīs grupas pacientu ārstēšanas no aktīniskās keratozes (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcijas pētījumā ar cūkām fluoruracils pēc uzklāšanas uz ādas – pat ievērojamā apjomā – serumā netika konstatēts, tas ir, aktīvā viela netiek absorbēta daudzumā, kas būtu konstatējams ar standarta analītiskajām metodēm (HPLC).

Fluoruracila koncentrācija virs 0,05 µg/ml aktīniskās keratozes pacientiem (n = 12) netika noteikta.

Farmakokinētiska pētījuma dati liecina, ka analizējot fluoruracila absorbcijas koeficientu pēc tāda paša sastāva uzklāšanas uz kārpām cilvēkiem, tas ir izteikti zem 0,1%.

Pēc uzklāšanas uz ādas Actikerall veido blīvu plēvīti, kas pēc šķīduma izgarošanas izskatās balta. Tā rada okluzīvu iedarbību, kas veicina aktīvās vielas iekļūšanu epidermā, kur ir aktīniskās keratozes atrašanās vieta.

Salicilskābe tiek pievienota tās keratolītisko īpašību dēļ, lai uzlabotu aktīvās vielas iekļuvi, kas ir īpaši sarežģīta hiperkeratotiskas aktīniskās keratozes gadījumā. Tāda pati iedarbība tiek panākta ar palīgvielu dimetilsulfoksīdu, kas darbojas kā šķīdinātājs aktīvajai sastāvdaļai fluoruracilam.

Salicilskābes keratolītiskās iedarbības pamatā ir tās tiešā darbība uz starpšūnu saistvielām vai desmosomām, kas sekmē keratinizācijas procesu.

Eksperimenti ar dzīvniekiem un farmakokinētiskie pētījumi cilvēkiem liecina, ka salicilskābe virsmā iesūcas ātri, atkarībā no substrāta un citiem faktoriem, kas ietekmē iesūkšanos, piemēram, no ādas stāvokļa.

Salicilskābe tiek metabolizēta konjugācijas ceļā ar glicīnu, lai veidotu salicilurīnskābi, ar glikuronskābi uz fenolu OH grupas, lai veidotu ētera glikuronīdu, un uz COOH grupas, lai veidotu estera glikuronīdu vai hidroksilējoties par 5-hidroksisalicilskābi un dihidroksibenzolskābi. Parastā devu diapazonā sistēmiski absorbētas salicilskābes eliminācijas pusperiods ir 2–3 stundas, bet lielu devu gadījumā var pagarināties līdz 15–30 stundām kā rezultāts gadījumā, kad aknām ir ierobežota spēja konjugēt salicilskābi.

Parasti nekādas toksiskas blakusparādības pēc salicilskābes vietējas uzklāšanas nav sagaidāmas (bet skatīt apakšpunktu par kontrindikācijām), jo gandrīz nekad netiek sasniegts līmenis serumā virs 5 mg/dl. Agrīni salicilātu intoksikācijas simptomi sagaidāmi vien tad, ja seruma rādītājs ir virs 30 mg/dl.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Eksperimentāli dati par akūtu un subhronisku fluoruracila (FU) toksiskumu pēc vietējas uzklāšanas nav pieejami. Žurkām parādās no devas atkarīga sistēmiska FU biopieejamība, kuras iznākums ir smagas vietējas reakcijas un fatāla sistēmiska iedarbība FU antimetabolītu iedarbības dēļ tik lielās devās (līdz 10 000 reižu lielāku par cilvēkam paredzētajām) , kas nav sasniedzamas ar Actikerall, ja to lieto atbilstoši ieteikumiem.
In vitro FU bija mutagēns dažām eksperimentālām sugām. Vairākos pētījumos tika pētīta FU kancerogenitāte grauzējiem, bet iedarbību nekonstatēja. Tomēr vienā pētījumā ir iegūts pierādījums FU kancerogenitātei pelēm pēc intraperitoneālas ievadīšanas. Vairāki pētījumi liecina par iespējamu lielu devu teratogēnu vai embriotoksisku ietekmi pēc sistēmiskas FU ievades, bet iedarbība uz fertilitāti vai vispārējām reproduktīvajām spējām ir niecīga vai tādas nav vispār. Fertilitātes pētījumu rezultāti par sistēmisku FU lietošanu liecina par īslaicīgu neauglību grauzēju tēviņiem un grūsnības rādītāju samazināšanos grauzēju mātītēm. Tomēr, tā kā absorbcija pēc lietošanas uz ādas ir ļoti ierobežota, maz ticams, ka šāda iedarbība attiecināma uz cilvēkiem.

Salicilskābei ir zema akūtā toksicitāte, bet pēc vietējas uzklāšanas stiprākā koncentrācijā tā var izraisīt ādas reakciju. Salicilskābei nav zināmas mutagēnas, genotoksiskas, kancerogēnas vai teratogēnas iedarbības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dimetilsulfoksīds
Etilspirts, bezūdens
Etilacetāts
Piroksilīns
Poli(butilmetakrilāts, metilmetakrilāts)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc atvēršanas: 3 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Neatdzesēt vai nesasaldēt.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē, lai pasargātu no izžūšanas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Šīs zāles ir iepildītas brūna stikla pudelē ar bērniem neatveramu baltu polipropilēna vāciņu un iepakotas kartona kastītē. Pudeles vāciņš ir savienots ar otu šķīduma uzklāšanai. Ota šķīduma uzklāšanai ir no polietilēna (ABPE un ZBPE 1:1), otas sariņi ir neilona, tie iestiprināti nerūsošā tērauda spalā (V2A).

Iepakojuma lielums: 25 ml uz ādas lietojams šķīdums.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
D-21465 Reinbek
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13-0058

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013.gada 04.aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023