

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

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

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g (= 1,05 ml) dermálneho roztoku obsahuje 5 mg fluóruracilu a 100 mg kyseliny salicylovej.

#### Pomocné látky so známym účinkom

1 g dermálneho roztoku obsahuje 80 mg dimetylsulfoxidu a 160 mg etanolu.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálny roztok.

Actikerall je číry, bezfarebný až slabo oranžovobiely roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Actikerall je indikovaný na lokálnu liečbu slabo hmatateľnej a/alebo stredne hrubej hyperkeratotickej aktinickej keratózy (AK) (I./II. stupňa) u imunokompetentných dospelých pacientov.

Intenzita I./II. stupňa vychádza zo 4-bodovej škály podľa Olsen a kol. (1991), pozri časť 5.1.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí*

Actikerall sa má aplikovať na postihnuté miesto (do 25 cm<sup>2</sup>) jedenkrát denne až do úplného vymiznutia lézií alebo maximálne 12 týždňov. V prípade výskytu závažných nežiaducich účinkov sa má frekvencia používania lieku znížiť na trikrát týždenne, kým nežiaduce účinky neustúpia. Ak sa ošetrujú oblasti kože s tenkou epidermou, roztok sa má aplikovať menej často a priebeh liečby sa má častejšie kontrolovať.

Odpoveď na liečbu možno pozorovať už v priebehu štyroch týždňov liečby (pozri časť 5.1). Odpoveď na liečbu sa postupom časom zvyšuje; k dispozícii sú údaje o liečbe trvajúcej maximálne 12 týždňov. Úplné zahojenie lézie (lézií) alebo optimálny terapeutický účinok nemusia byť evidentné do ôsmich týždňov po ukončení liečby. Liečba má pokračovať, aj keď odpoveď na liečbu nie je zrejmá ani po prvých štyroch týždňoch.

Pri posudzovaní možnosti liečby rekurentných lézií musí lekár vziať do úvahy, že účinnosť opakovanej liečby Actikerallom sa v klinických štúdiách oficiálne nezisťovala.

### *Pediatrická populácia*

V pediatrickej populácii neexistuje relevantné použitie Actikerallu pre indikáciu aktinickej keratózy.

### *Populácia starších pacientov*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### Spôsob podávania

Actikerall je určený len na dermálne použitie. Existujú skúsenosti s liečbou maximálne desiatich samostatných lézií v rovnakom čase. Viacpočetné aktinické keratózy a okolitá koža sa môžu liečiť súbežne, keď sa uprednostňuje liečba poľa. Celková plocha kože ošetrená Actikerallom v danom čase nemá presiahnuť 25 cm<sup>2</sup> (5 cm x 5 cm).

Actikerall sa aplikuje pomocou štetcového aplikátora, ktorý je spojený s vrchnákom. Aby na štetci nezostalo po nabratí príliš veľa roztoku, treba ho pred aplikáciou otrieť o hrdlo fľaše – na štetci však má zostať dostatočné množstvo roztoku na to, aby sa po zaschnutí vytvoril na koži film.

Po aplikácii sa ošetrená plocha nemá prekryvať a roztok treba nechať zaschnúť, aby sa na mieste aplikácie vytvoril film. Vždy pred ďalšou aplikáciou Actikerallu sa má existujúci filmový povlak najprv odstrániť – jemne ho treba odlúpiť. Použitím teplej vody možno film ľahšie odstrániť. Actikerall sa nemá aplikovať na ochlpenú/vlasatú časť kože. Použitie na vlasatú časť kože môže spôsobiť zlepenie vlasov v postihnutej oblasti. Čo sa týka aplikácie na vlasatú časť kože – pred každou aplikáciou Actikerallu je potrebné zvážiť oholenie alebo iné metódy na odstránenie chlfov/vlasov.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Actikerall je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.6).

Actikerall sa nesmie používať na liečbu pacientov s insuficienciou obličiek.

Actikerall sa nesmie používať v kombinácii s brivudínom, sorivudínom a ich analógmi. Brivudín, sorivudín a ich analógy sú silnými inhibítormi enzýmu dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD), ktorým sa degraduje fluóruracil (pozri aj časť 4.5).

Actikerall sa nesmie dostať do kontaktu s očami alebo sliznicami.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Enzým DPD

Enzým dihydropyrimidíndehydrogenáza (DPD) zohráva dôležitú úlohu pri rozklade fluóruracilu. Inhibícia, nedostatok alebo znížená aktivita tohto enzýmu môže viesť k hromadeniu fluóruracilu. Keďže perkutánnu absorpciu fluóruracilu je zanedbateľná pri podávaní Actikerallu v súlade so schválenými informáciami o predpisovaní, neočakávajú sa žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile Actikerallu v tejto podskupine a úpravy dávky sa nepovažujú za potrebné.

### Senzorické poruchy

U pacientov so senzorickými poruchami (napr. u tých, ktorí majú diabetes mellitus) sa vyžaduje dôkladné sledovanie liečenej plochy.

### Expozícia slnku

Aktinická keratóza je dôsledkom chronického poškodenia UV žiarením. Akékoľvek lokálne podráždenie v mieste aplikácie Actikerallu sa môže expozíciou slnku ešte zhoršiť. Pacientov treba poučiť, aby si chránili kožu pred ďalšou nadmernou alebo kumulatívnou expozíciou – týka sa to najmä aktívne ošetrovanej oblasti.

### Iné kožné ochorenia

Nie sú žiadne skúsenosti s liečbou aktinickej keratózy v oblastiach postihnutých iným kožným ochorením, preto musí lekár vziať do úvahy, že výsledok liečby sa môže líšiť.

Neexistujú žiadne skúsenosti s liečbou bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a Bowenovej choroby, preto sa tieto ochorenia nemajú liečiť týmto liekom.

### Všeobecne

Actikerall obsahuje cytostatikum fluóruracil.

Actikerall sa nesmie používať na krvácajúce lézie.

Po použití sa má fľaška pevne uzatvoriť, pretože roztok rýchlo vyschne a už nebude možné ho správne používať.

Ak sa vytvoria kryštáliky, roztok sa nesmie používať.

Roztok Actikerallu nemá prísť do kontaktu s textilom alebo akrylátmi (napr. akrylátovými vaňami), pretože môže spôsobiť vznik trvalých škvŕn.

Pozor, horľavina: chráňte pred ohňom a nepoužívajte v blízkosti otvoreného ohňa, zapálenej cigarety alebo niektorých zariadení (napr. sušiče vlasov).

Tento liek obsahuje dimetylsulfoxid, ktorý môže vyvolať podráždenie pokožky.

Tento liek obsahuje 160 mg etanolu (alkohol) v každom grame. Môže vyvolať pocit pálenia na poškodenej koži.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Enzým dihydropyrimidíndehydrogenáza (DPD) hrá dôležitú úlohu v degradácii fluóruracilu. Nukleozidové analógy s antivirotickým účinkom ako brivudín a sorivudín môžu viesť ku drastickému zvýšeniu plazmatických koncentrácií fluóruracilu alebo iných fluórpyrimidínov, s čím je spojené zvýšenie toxicity. Z tohto dôvodu sa má medzi použitím fluóruracilu a brivudínu, sorivudínu a ich analógov dodržať odstup minimálne 4 týždne.

V prípade náhodného podania nukleozidových analógov ako brivudín a sorivudín pacientom, ktorí sa liečia fluóruracilom, sa majú zaviesť účinné opatrenia na zníženie toxicity fluóruracilu. Môže byť indikovaná hospitalizácia. Majú sa zaviesť všetky nevyhnutné opatrenia na ochranu pred systémovými infekciami a dehydratáciou.

Pri súbežnom podávaní systémového fluóruracilu a fenytoínu sa hlásili zvýšené plazmatické hladiny fenytoínu, ktoré viedli k symptómom intoxikácie fenytoínom.

Nie sú žiadne dôkazy o významnej systémovej absorpcii kyseliny salicylovej, absorbovaná kyselina salicylová však môže interagovať s metotrexátom a derivátmi sulfonylmočoviny.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o lokálnom použití fluóruracilu u gravidných žien. U zvierat sa pri systémove podávanom fluóruracile pozoroval teratogénny účinok (pozri časť 5.3). Kyselina salicylová môže mať nežiaduci vplyv na výsledok gravidity u hlodavcov. Actikerall je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa fluóruracil alebo jeho metabolity po lokálnom podaní vylučujú do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Actikerall je kontraindikovaný v období dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Výsledkom štúdií vplyvu systémoveho fluórouracilu na fertilitu systémoveým fluóruracilom bola prechodná neplodnosť u samcov a zníženie počtu gravidít u samic hlodavcov. Avšak vzhľadom na veľmi obmedzenú absorpciu liečiv po dermálnom použití Actikerallu je nepravdepodobné, že by toto zistenie bolo pre človeka relevantné.

#### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Actikerall nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

U väčšiny pacientov liečených roztokom na aktinickú keratózu sa v mieste aplikácie vyskytlo mierne až stredne závažné podráždenie a zápal. V prípade závažných reakcií sa frekvencia liečby môže znížiť.

Liek má veľmi silný zmäkčujúci účinok na *stratum corneum*, preto môže dôjsť k belavému sfarbeniu a odlupovaniu kože, najmä v okolí miesta aktinickej keratózy.

Pre obsah kyseliny salicylovej môže použitie tohto lieku u predisponovaných pacientov vyvolať mierne prejavy podráždenia ako dermatitída a kontaktné alergické reakcie. Takéto kontaktné alergické reakcie sa môžu prejavovať svrbením, sčervenaním a malými pľuzgierikmi, dokonca aj mimo miesta aplikácie.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky podľa triedy orgánových systémov klasifikácie MedDRA a klesajúcej frekvencie výskytu podľa sú uvedené nižšie.

Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy oka	menej časté	suché oko, očný pruritus, zvýšená lakrimácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	exfoliácia kože
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	v mieste aplikácie: erytém, zápal, podráždenie (vrátane pálenia), bolesť, pruritus
	časté	v mieste aplikácie: krvácanie, erózia, chrasta
	menej časté	v mieste aplikácie: edém, vred, dermatitída

### Opis vybraných nežiaducich účinkov

V súvislosti s liečbou Actikerallom sú často hlásené reakcie v mieste aplikácie a ich výskyt sa aj predpokladá, pretože súvisia s farmakologickým účinkom liečiv (fluóruracilu a kyseliny salicylovej) na kožu. Závažné reakcie v mieste aplikácie možno zvládnuť znížením dávky (pozri časť 4.2). V prípade krvácania ukončíte liečbu, kým sa nežiaduce účinky nezlepšia (pozri časť 4.4). Keď sa povrch súvislej vrstvy zväčší (plocha až do 25 cm<sup>2</sup>), reakcie v mieste podania sa môžu zvýšiť. Najmä frekvencia výskytu dermatitídy, chrast, erózie, krvácania, edému môže byť veľmi častá, zatiaľ čo frekvencia výskytu vredov môže byť častá.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národný systém hlásenia uvedený v [Prílohe V](#)**.

## **4.9 Predávkovanie**

Pri aplikácii na kožu podľa odporúčaní je systémová intoxikácia ktorýmkoľvek liečivom nepravdepodobná. Významne viac aplikácií, než sa odporúča, môže zvýšiť frekvenciu výskytu a závažnosť reakcií v mieste podania.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antimetabolity, analógy pyrimidínu, ATC kód: L01BC52.

#### Mechanizmus účinku fluóruracilu

Liečivo fluóruracil (FU) je cytostatikum, ktoré má antimetabolický účinok. Vzhľadom na jeho štrukturálnu podobnosť s tymínom (5-metyluracil), ktorý sa vyskytuje v nukleových kyselinách, FU zabráňuje tvorbe a využitiu tymínu, čím inhibuje syntézu DNA aj RNA; výsledkom je inhibícia rastu.

#### Mechanizmus účinku kyseliny salicylovej

Lokálne aplikovaná kyselina salicylová (salicylic acid, SA) má keratolytický účinok a znižuje hyperkeratózu súvisiacu s aktinickou keratózou. Predpokladá sa, že jej mechanizmus účinku ako keratolytika a látky s lytickým účinkom na *stratum corneum* súvisí s narušením adhézie korneocytov, so solubilizačným účinkom na medzibunkovú hmotu (tzv. cement) a uvoľňovaním a oddelovaním korneocytov.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V pivotnom randomizovanom, placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom multicentrickom klinickom skúšaní fázy III s 3 paralelnými skupinami sa 470 pacientov s aktinickou keratózou (AK) I. až II. stupňa (pozri nižšie) liečilo Actikerallom, placebom alebo géлом s obsahom diklofenaku (30 mg/g) (DG).

187 pacientov sa 12 týždňov liečilo fixnou kombináciou Actikerall. Primárnym ukazovateľom (primary endpoint) bolo vymiznutie lézie potvrdené histologicky 8 týždňov po ukončení liečby. Lokálna liečba Actikerallom sa v porovnaní s placebom a liečbou DG ukázala ako lepšia. Sekundárne ukazovatele účinnosti (secondary efficacy endpoints) ako celkový počet lézií, celková veľkosť lézií AK, odpoveď lézie na liečbu, celkové hodnotenie účinnosti lekárom a pacientom potvrdili výsledky primárneho ukazovateľa. U 72,0 % osôb v skupine s Actikerallom sa už AK v odobratých bioptických vzorkách nedala zistiť, zatiaľ čo miera odstránenia lézie bola v skupine s DG 59,1 % a v skupine s placebom 44,8 % (analýza *per protocol*). Počet pacientov s úplnou odpoveďou na liečbu (všetky lézie klinicky vymizli) bol tiež najvyšší v skupine s Actikerallom 55,4 % v porovnaní s 32,0 % v skupine s DG a 15,1 % v skupine s placebom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami Actikerallu bolo podráždenie v mieste aplikácie (vrátane pálenia) (86,1 %) a zápal v mieste aplikácie (73,3 %). S vysokou frekvenciou sa vyskytlo aj svrbenie v mieste aplikácie (44,9 %) a bolesť v mieste aplikácie (25,1 %). Ďalšími nežiaducimi účinkami boli erytém a erózia v mieste aplikácie. Percento prerušenia liečby z dôvodu kožných reakcií a reakcií v mieste podania bolo nízke (0,5 %).

V randomizovanom, placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom multicentrickom klinickom skúšaní fázy III s 2 paralelnými skupinami sa 166 pacientov s aktinickou keratózou (AK) I. až II. stupňa liečilo Actikerallom alebo vehikulom (v pomere 2:1). Pacienti sa 12 týždňov liečili Actikerallom alebo jeho vehikulom – aplikovali ho na postihnutú plochu s veľkosťou 25 cm<sup>2</sup> so 4 – 10 klinickými léziami AK a v podskupine 30 pacientov s minimálne 3 subklinickými léziami zistenými reflexnou konfokálnou mikroskopiou (reflectance confocal microscopy, RCM). Primárnym ukazovateľom bolo úplné klinické vymiznutie lézií AK (complete clinical clearance, CCC) v liečenej oblasti 8 týždňov po ukončení liečby. V skupine s Actikerallom sa CCC pozorovalo u 49,5 % (ITT-analýza) resp. 55,1 % (analýza *per protocol*) v skupine s vehikulom sa CCC pozorovalo u 18,2 % (ITT-analýza) resp. 19,6 % (analýza *per protocol*). Lokálna liečba Actikerallom sa v porovnaní s liečbou vehikulom ukázala ako lepšia. Sekundárne ukazovatele účinnosti ako čiastočné klinické vymiznutie lézií, celkový počet lézií, závažnosť stupňa lézií, celkové hodnotenie účinnosti lekárom a pacientom potvrdili výsledky primárneho ukazovateľa.

V analýze podskupiny RCM zameranej na úplné vymiznutie jednej klinickej lézie AK a počet vybraných subklinických lézií sa preukázalo, že Actikerall je signifikantne účinnejší ako vehikulum (87,5 % oproti 44,4 %;  $p = 0,0352$  a 89,6 % oproti 47,1 %;  $p = 0,0051$  v uvedenom poradí). Väčšina nežiaducich účinkov Actikerallu boli reakcie v mieste aplikácie, väčšina z nich bola miernej intenzity. Hlásených bolo 30 prípadov krvácania v mieste aplikácie u 27 pacientov (24,1 %) liečených Actikerallom: 26 miernej intenzity, 3 stredne závažnej intenzity a 1 závažnej intenzity. U 3 pacientov (2,8 %) liečených Actikerallom sa vyskytli vrede v mieste aplikácie: 3 miernej intenzity a 1 stredne závažnej intenzity. Percento prerušenia liečby z dôvodu kožných reakcií a reakcií v mieste podania bolo nízke ( $n = 1$ ; 0,9 %).

Klinickú účinnosť podporuje aj randomizovaná, multicentrická štúdia fázy II s paralelnými s kryoterapiou ako komparátorom v paralelnej skupine. Actikerall vykazoval vyššiu mieru histologicky potvrdeného vymiznutia lézií v 8. týždni po 6-týždňovej liečbe ( $n = 33$ ) ako kryoterapia v 14. týždni po prvej liečbe na deň 1 a na deň 21, ak bola potrebná ( $n = 33$ ) (62,1 % oproti 41,9 %). Okrem toho sa v skupine s Actikerallom zistil nižší výskyt recidívy AK v 6. mesiaci sledovania po ukončení liečby (27,3 % oproti 67,7 %).

Účinnosť Actikerallu, pokiaľ ide o dĺžku liečby (od  $\leq 4$  do  $> 12$  týždňov), sa preukázala v multicentrickej neintervenčnej štúdii u pacientov s AK I. až III. stupňa ( $n = 1\ 051$ ). Približne u 50 % pacientov bolo približne v 8. týždni po ukončení liečby kratšej ako 6 týždňov priemerné zníženie počtu lézií 69,7 % a veľkosti lézií 82,1 %. Pri všetkých typoch dĺžky liečby ( $\leq 4$  týždňov;  $> 4$  až  $\leq 6$  týždňov;  $> 6$  až  $\leq 9$  týždňov;  $> 9$  až  $\leq 12$  týždňov;  $> 12$  týždňov) sa preukázalo priemerné zníženie počtu lézií o 65 – 70 %.

Zistilo sa, že v oboch prípadoch – v štúdiách fázy II a neintervenčných štúdiách – bol bezpečnostný profil Actikerallu v súlade s nežiaducimi účinkami lieku (pozri časť 4.8).

Pri rozhodovaní o liečbe iných častí tela ako je tvár, čelo a lysina na hlave, sa má zohľadniť hrúbka epidermy na rôznych miestach. Priemerná hrúbka epidermy rôznych častí tela uvádzaná v publikáciách: tvár 49,4 µm, čelo 50,3 µm, horná časť trupu (dekolt) 42,2 µm, ramená/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).

Intenzita lézie AK bola odstupňovaná podľa 4-bodovej škály podľa Olsen a kol., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

<b>Stupeň</b>		<b>Klinický popis stupňujúcej sa intenzity</b>
0	žiadna	Lézie AK nie sú prítomné – ani viditeľné ani hmatateľné.
I	mierna	Ploché, ružové makuly bez prejavov hyperkeratózy a erytému, slabó hmatateľné, lézie sú viac hmatateľné ako viditeľné.
II	stredne závažná	Ružové až červenkasté papuly a erytematózne plaky s hyperkeratotickým povrchom, stredne hrubá AK, lézie sú dobre viditeľné a hmatateľné.
III	závažná	Veľmi hrubá a/alebo zreteľná AK.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Actikerallom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na základe výnimky pre liečbu aktinickej keratózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V štúdiu absorpcie u ošípaných sa fluóruuracil po dermálnej aplikácii v sére nezistil, ani po aplikácii vo veľkých množstvách, t. j. liečivo sa neabsorbovalo v množstvách, ktoré možno zistiť štandardnými analytickými metódami (HPLC).

U pacientov s aktinickou keratózou (n = 12) sa nezistila koncentrácia fluóruuracilu vyššia ako 0,05 µg/ml.

Podľa farmakokinetickej štúdie analyzujúcej stupeň absorpcie fluóruuracilu u ľudí po nanosení roztoku s rovnakým zložením na bradavice je tento výrazne nižší ako 0,1 %.

Po aplikácii Actikerallu na kožu sa vytvorí pevný film, ktorý po vyparení rozpúšťadla zbelie. Tento film pôsobí okluzívne, čím podporuje penetráciu liečiv do epidermy, kde je aktinická keratóza lokalizovaná.

Kyselina salicylová sa do lieku pridala pre svoje keratolytické vlastnosti, aby sa zlepšila penetrácia liečiva, ktorá je najmä v prípade hyperkeratotickej aktinickej keratóze mimoriadne ťažká. Rovnaký účinok sa dosiahne pomocnou látkou dimetylsulfoxid, ktorá pôsobí ako solubilizér pre liečivo fluóruuracil.

Keratolytický účinok kyseliny salicylovej je založený na jej priamom pôsobení na zložky medzibunkovej hmoty alebo dezmozómy, ktoré podporujú proces rohovatenia buniek.

Pokusy na zvieratách a farmakokinetické skúšania u ľudí ukázali, že kyselina salicylová penetruje povrchom rýchlo, v závislosti od podkladu a iných faktorov ovplyvňujúcich penetráciu, ako je stav kože.

Kyselina salicylová sa metabolizuje konjugáciou s glycínom za vzniku kyseliny salicylmočovej, s kyselinou glukurónovou na fenolovej skupine OH za vzniku éteru glukuronidu alebo na skupine COOH za vzniku esteru glukuronidu alebo hydroxyláciou na kyselinu gentisovú a kyselinu

dihydroxybenzoovú. V normálnom rozmedzí dávok sa počas systémovo absorbovanej kyseliny salicylovej pohybuje v rozmedzí 2 – 3 hodín, no v prípade vysokých dávok sa v dôsledku obmedzenej kapacity pečene konjugovať kyselinu salicylovú môže zvýšiť na 15 – 30 hodín.

Po lokálnej aplikácii kyseliny salicylovej sa vo všeobecnosti neočakávajú žiadne toxické vedľajšie účinky (pozri však kontraindikácie), pretože sérové hladiny vyššie ako 5 mg/dl sa takmer nikdy nedosiahnu. Prvé symptómy intoxikácie salicylátmi možno očakávať iba pri sérových hladinách vyšších než 30 mg/dl.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú k dispozícii žiadne experimentálne údaje o akútnej a subchronickej toxicite fluóruuracilu (FU) po lokálnej aplikácii. U potkanov závisí systémová biologická dostupnosť FU od dávky a spôsobuje závažné lokálne reakcie a smrteľné systémové účinky z dôvodu pôsobenia fluóruuracilu ako antimetabolitu v takých vysokých dávkach (až 10 000-násobne vyšších ako je dávka u ľudí), aké sa nedosiahnu, ak sa Actikerall používa podľa odporúčania.

FU bol u niektorých testovaných kmeňov *in vitro* mutagénny. Niekoľko štúdií skúmalo karcinogenitu FU u hlodavcov a nepreukázalo žiadny účinok. V jednej štúdií na myšiach sa však dokázala karcinogenita FU po intraperitoneálnom podaní. Niekoľko štúdií po systémovom podaní FU naznačuje potenciálne teratogénne alebo embryotoxické účinky pri vysokých dávkach, ale menej účinkov resp. žiadne účinky na fertilitu alebo celkovú reprodukčnú schopnosť. Štúdie fertility so systémovým FU mali u hlodavcov za následok prechodnú neplodnosť samcov zníženie počtu gravidít u samíc. Vzhľadom na veľmi obmedzenú absorpciu po dermálnom podaní je však veľmi nepravdepodobné, že by akýkoľvek z týchto účinkov bol u ľudí významný.

Kyselina salicylová má nízku akútnu toxicitu, no pri vyšších koncentráciách môže po lokálnom podaní vyvolať kožné reakcie. Nie je známe, či má kyselina salicylová nejaké mutagénne, genotoxické, karcinogénne alebo teratogénne účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

dimetylsulfoxid  
bezvodý etanol  
etylacetát  
pyroxylín  
poly(butylmetakrylát, metylmetakrylát)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

Čas použiteľnosti po otvorení: 3 mesiace.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajúte v chladničke ani v mrazničke.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú, aby sa zabránilo vysychaniu.



## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Tento liek je naplnený do fľašky z hnedého skla s bielym propylénovým uzáverom s detskou poistkou, fľaška je zabalená v papierovej škatuľke. Uzáver fľašky je spojený so štetcom, ktorým sa roztok nanáša. Štetcový aplikátor pozostáva z polyetylénu (HDPE a LDPE 1:1), nylónové štetinky sú upevnené v násade pomocou nehrdzavejúcej ocele (V2A).

Veľkosť balenia: 25 ml dermálneho roztoku.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
214 65 Reinbek  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

46/0515/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. augusta 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. mája 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023