

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solaraze 3 % geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen gramma sisältää 30 mg diklofenaakkinatriumia (3 painoprosenttia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 g geeliä sisältää 10 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Kirkas, läpinäkyvä, väritön tai kellertävä geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiinisen keratoosin hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuisille: Solarazea levitetään paikallisesti hoidettavalle alueelle kaksi kertaa päivässä, ja geeli tasoitetaan kevyesti ihoon. Tarvittava määrä riippuu hoidettavan alueen koosta. Tavallisesti vaurioalueelle, joka on 5 cm × 5 cm, käytetään 0,5 grammaa (herneen verran) geeliä. Geelin päivittäinen enimmäisannos on 8 grammaa, mikä riittää yhteensä jopa 200 cm²:n kokoisen ihoalueen hoitamiseen. Tavanomainen hoitajakso kestää 60–90 päivää. Hoitajakson maksimivaikutuksen on havaittu olevan kohti tämän aikajakson loppupäätä. Vauriokohdan (-kohtien) täydellinen parantuminen tai optimaalinen hoitoteho ei ole ehkä ilmeistä ennen kuin 30 päivää hoidon lopettamisen jälkeen.

Iäkkäille: Tavanomaista aikuisten annosta voidaan käyttää.

Pediatriset potilaat: Aktiivista keratoosia ei yleensä esiinny pediatrisilla potilailla, eikä sitä ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Tästä syystä Solarazen käytön annossuosituksia ja käyttöaiheita ei ole osoitettu lapsille ja nuorille. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Iholle.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ristireaktion takia potilaat, joilla on ollut yliherkkyysreaktioita (esim. astmaoireita, allerginen nuha tai nokkosihottuma) asetyyliäsalisyylipoholle tai muille steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille, eivät saa käyttää geeliä.

Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista kolmannella raskauskolmanneksella (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Systeemisten haittavaikutusten todennäköisyys Solarazen paikallisen käytön seurauksena on hyvin pieni verrattuna suun kautta otettavan diklofenaakin haittavaikutusten yleisyyteen, mikä johtuu Solarazen alhaisesta systeemisestä imeytymisestä. Systeemisten haittavaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois, jos diklofenaakkia käytetään topikaalisesti suhteellisen laajoille ihoalueille ja pitkän ajan (ks. systeemisten diklofenaakkilääkemuotojen valmistetiedot). Lääkevalmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut aktiivinen mahahaava tai mahasuolistoverenvuotoa tai heikentynyt sydämen, maksan tai munuaisten toiminta, sillä systeemisiä haittavaikutuksia, joihin liittyy munuaisaffektio, on havaittu yksittäistapauksina, kun tulehduskipulääkkeitä on käytetty paikallisesti.

Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) tiedetään vaikuttavan verihiutaleiden toimintaan. Vaikka systeemisten haittavaikutusten todennäköisyys on erittäin pieni, varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on kallon sisäinen verenvuoto ja verenvuototaipumus.

Hoidon aikana on vältettävä suoraa auringonvaloa, myös solariumia. Jos iholla esiintyy yliherkkyysoireita, lopeta käyttö.

Solarazea ei saa laittaa haavoihin, infektiokohtiin tai hilseilevään ihottumaan. Se ei saa koskettaa silmiä eikä limakalvoja eikä sitä pidä niellä.

Hoito on keskeytettävä, jos lääkevalmisteen levittämisen jälkeen kehittyy yleistynyt ihottuma.

Topikaalista diklofenaakkia voidaan käyttää ei-okklusiivisten siteiden kanssa, mutta sitä ei saa käyttää ilmatiiviin okklusiositeen kanssa.

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg bentsyylialkoholia per gramma. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska paikallisen käytön jälkeen systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä yhteisvaikutukset ovat hyvin epätodennäköisiä.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus: Diklofenaakin systeeminen pitoisuus on alhaisempi topikaalisesti käytettynä kuin suun kautta otettuna. Viitaten kokemuksiin steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden systeemisestä käytöstä, suositellaan seuraavaa:

- Prostaglandiinisynteesin estolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö alkuraskauden aikana lisää keskenmenon, sikiön sydämen epämuodostumien sekä gastroskiisin riskiä. Sydän- ja verisuoniepämuodostumien absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan lääkkeen annoksen suurenemisen ja käytön pitkittymisen myötä.
- Eläinkokeet osoittavat lisääntymiskäsitä. Koe-eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjän käytön on osoitettu johtavan lisääntyneeseen munasolujen tuhoutumiseen (sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen) ja sikiökuolleisuuden kasvuun. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on annettu organogeneesin aikana.

Raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana diklofenaakkia ei pitäisi käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos nainen, joka yrittää tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen tai toisen kolmanneksen aikana käyttää diklofenaakkia, lääkkeen käytetty määrä pitäisi pitää pienenä (< 30 % kehon pinta-alasta) ja hoitoaika mahdollisimman lyhyenä (ei yli 3 viikkoa).

Prostaglandiinisyntetaasin estäjien käyttö toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella saattaa johtaa:

- sikiön toiminnalliseen munuaisvaurioon, 12. viikosta lähtien lapsiveden niukkuuteen (yleensä korjaantuu hoidon päättymisen jälkeen) tai lapsiveden puutteeseen (etenkin pitkittyneen altistuksen yhteydessä). Syntymän jälkeen: munuaisten vajaatoiminta saattaa jatkua (etenkin myöhäisen ja pitkittyneen altistuksen yhteydessä).
- sikiön keuhkojen ja sydämen toksisuuteen (keuhkoverenpainetauti ja ductus arteriosuksen ennenaikainen sulkeutuminen). Tämä riski on olemassa kuudennen raskauskuukauden alusta ja kasvaa, jos käyttö tapahtuu lähellä täysiaikaisuutta.

Prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö kolmannen raskauskolmanneksen aikana saattaa altistaa äidin ja vastasyntyneen:

- mahdolliselle vuotoajan pitenemiselle ja verihutaleiden aggregaation estolle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen
- lisääntyneelle turvotusriskille äidillä.

Tämän vuoksi Solaraze on vasta-aiheinen raskauden kolmannen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys:

Kuten muutkin tulehduskipulääkkeet, diklofenaakki kulkeutuu rintamaitoon pieninä määrinä. Suositeltuina terapeuttisina annoksina Solaraze-geelillä ei kuitenkaan ole odotettavissa vaikutuksia imettävään lapseen. Koska kontrolloidut tutkimukset imettävillä naisilla puuttuvat, lääkevalmistetta tulee käyttää imetyksen aikana ainoastaan terveydenhuollon ammattilaisen neuvosta. Imettävät naiset eivät saa levittää Solarazea rintoihin, eikä muuallekaan laajoille ihoalueille tai käyttää sitä pitkäaikaishoitoon (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Solaraze-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat paikallisia ihoreaktioita kuten kosketusihottumaa, eryteemaa ja ihottumaa tai levityskohdan reaktioita, kuten tulehdusta, ärsytystä, kipua ja rakkulamuodostusta. Tutkimuksissa ei reaktioiden suhteen ole todettu mitään ikäsidonnaista lisääntymistä tai mallia.

Haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -elinjärjestelmäluokan mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$); tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin

Infektiot	
Hyvin harvinaiset	Märkärakkulainen ihottuma

Immuunijärjestelmä	
<i>Hyvin harvinaiset</i>	Suuren määrän paikallinen annostelu saattaa aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, myös yliherkkyyttä (mukaan lukien nokkosihottuma, angioneuroottinen edeema)
Hermosto	
<i>Yleiset</i>	Hyperestesia, hypertonia, paikallinen parestesia
Silmät	
<i>Yleiset</i>	Konjunktiviitti
<i>Melko harvinaiset</i>	Silmäkipu, kyynelnesteen erityksen häiriö
Verisuonisto	
<i>Melko harvinaiset</i>	Verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Hyvin harvinaiset</i>	Astma
Ruansulatuselimistö	
<i>Melko harvinaiset</i>	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
<i>Hyvin harvinaiset</i>	Ruoansulatus-kanavan verenvuoto
Iho ja ihonalainen kudos	
<i>Yleiset</i>	Dermatiitti (mukaan lukien kosketusihottuma), ihottuma, kuiva iho, eryteema, turvotus, kutina, ihottuma, hilseilevä ihottuma, ihon liikakasvu, ihon haavaumat, rakkulaihottuma
<i>Melko harvinaiset</i>	Hiustenlähtö, kasvojen turvotus, makulopapulaarinen ihottuma, valoherkkyyksireaktio, seborrea
<i>Harvinaiset</i>	Rakkulaihottuma
<i>Hyvin harvinaiset</i>	Valoherkkyyksireaktio
Munuaiset ja virtsatie	
<i>Hyvin harvinaiset</i>	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Yleiset</i>	Antopaikan reaktiot (mukaan lukien tulehdus, ärsytys, kipu ja pistely tai rakkulaihottuma annostelukohdassa)

Hiusten väliaikaisia värimuutoksia on ilmoitettu esiintyneen käsittelykohdassa. Väri palautuu yleensä, kun hoito lopetetaan.

Lapputestaus aiemmin hoidetuilla potilailla osoittaa, että diklofenaakin aiheuttaman allergisen kosketusihottumaherkistymisen (tyyppi IV) todennäköisyys on 2,18 %. Tämän kliinistä merkitystä ei vielä tiedetä. Ristireaktio muiden steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa ei ole todennäköinen. Seerumitestit yli 100 potilaalla osoittivat, että tyyppin I diklofenaakkivasta-aineita ei esiintynyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Solarazen alhaisen systeemisen imeytymisen johdosta yliannostus on erittäin epätodennäköinen paikallisen käytön seurauksena. Iho tulisi kuitenkin huuhdella vedellä. Solarazen nauttimisesta johtuvasta yliannostuksesta ei ole kliinisiä tapauksia.

Jos vahingossa nautittu Solaraze (100 g Solaraze-geeliä sisältää 3000 mg diklofenaakkinatriumia) johtaa merkittäviin systeemisiin haittavaikutuksiin, käytetään steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden aiheuttaman myrkytyksen hoitoon normaalisti sovellettuja tavanomaisia hoitokeinoja.

Komplikaatioissa, kuten munuaisten vajaatoiminnassa, kouristuksissa, maha-suolikanavan ärsytyksessä ja hengityslamassa, on tuettava elintoimintoja ja annettava oireenmukaista hoitoa. Mahalaukun tyhjentämistä ja lääkehiilen käyttöä tulee harkita, varsinkin jos ottamisesta on kulut vähän aikaa.

Erikoishoidot, kuten tehostettu diureesi ja dialyysi, eivät todennäköisesti auta steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden poistamisessa, sillä nämä lääkkeet sitoutuvat proteiineihin suuressa määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ihotautilääkkeet, muut ihotautien lääkkeet, ATC-koodi: D11AX18

Vaikutusmekanismi: Diklofenaakki on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke. Diklofenaakin toimintamekanismi aktiivisessa keratoosissa voi liittyä syklo-oksigenaasien estoon ja prostaglandiini E₂:n (PGE₂) synteesin vähenemiseen. Lisäksi ihonäytteen immunohistokemiallinen analyysi osoitti diklofenaakin kliinisen vaikutuksen aktiivisen keratoosin hoidossa johtuvan pääasiassa tulehdusta ehkäisevästä, verisuonten kasvua estävästä ja mahdollisesti proliferaatiota estävästä vaikutuksesta sekä apoptoosia indusoivasta mekanismista.

Farmakodynaamiset vaikutukset: Solarazen on osoitettu parantavan aktiivisen keratoosin vaurioita. Hoidon maksimivaikutus nähdään 30 päivää lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus: Kolmesta yhtiön toimeksiantamasta, satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa Solarazea käytettiin vertailuhaaran hoitona (tutkimukset 0908, 1004 ja 0702), on saatu lisänäyttöä Solarazen tehosta aktiivisen keratoosin vaurioiden hoidossa (hyperkeratoottiset vauriot mukaan lukien) lukuisten päätetapahtumien osalta. Solaraze-hoitohaarassa histologisen paranemisen saavuttaneiden osuus oli 47,6–54,1 %, kun se vehikkelin osalta oli 33,9–42,7 %. Aktiivisen keratoosin vaurioiden täydellisen kliinisen paranemisen

saavuttaneiden potilaiden osuus oli 30 päivän hoidon jälkeen 37,9 % (n = 11/29) ja 60 päivän hoidon jälkeen 23,4 % (n = 76/380).

Kolme hoitohaaraa käsittävässä tutkimuksessa, jossa verrattiin 5-fluorourasiilia (0,5 %), Solarazea ja vehikkeliä, molemmat aktiivihoitohaarat olivat vehikkeliä parempia histologisen ja täydellisen paranemisen osalta, kun taas 0,5-prosenttinen 5-fluorourasiili oli vertailukelpoinen (non-inferior) Solaraze hoidon kanssa, ja histologisen paranemisen osalta se oli Solarazea parempi (70,1 % vs. 54,1 %).

Solaraze-hoidon jälkeen ilmoitettiin kohtalaista tai merkittävää paranemista sekä tutkijan että potilaan arvioimalla Global Improvement -indeksillä mitattuna.

Yksivuotisen havainnoivan seurantatutkimuksen tulokset osoittavat, että Solaraze-hoitoa saaneista potilaista 28,8 % saavutti täydellisen paranemisen 6 kuukauden hoidon jälkeen ja 36,8 % saavutti täydellisen paranemisen 12 kuukauden hoidon jälkeen (lumevalmistetta saaneiden potilaiden osuudet vastaavina ajankohtina olivat 18,9 % ja 25,0 %).

Solarazen tehoa on tutkittu 32 potilaalla (24 potilasta sai Solarazea ja 8 potilasta sai lumevalmistetta), joille oli aiemmin tehty elinsiirto ja joiden siirteen tila oli vakaa. Solaraze oli vehikkeliä tehokkaampi sekä aktiivisen keratoosin täydellisen paranemisen osalta (41 % vs 0 %) että vaurioiden lukumäärän pienenemisen osalta (53 % vs 17 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Keskimääräinen imeytyminen ihon läpi vaihtelee < 1–12 % yksilöiden välisten erojen ollessa suuria. Imeytyminen riippuu paikallisesti annetun annoksen suuruudesta ja antokohdasta.

Jakautuminen: Diklofenaakki sitoutuu voimakkaasti seerumin albumiiniin.

Biotransformaatio: Diklofenaakin biotransformaatioon kuuluu osittain intaktin molekyylin konjugaatio, mutta pääasiassa yksinkertaiset ja moninkertaiset hydroksylaatiot, mitkä johtavat useisiin fenolisiin metaboliitteihin, joista useimmat muuttuvat glukuronidikonjugaateiksi. Näistä fenolisista metaboliiteista kaksi on biologisesti aktiivisia, kuitenkin diklofenaakkiin verrattuna huomattavasti vähemmässä määrin. Diklofenaakin metabolia on samanlainen perkutaanisesti tai suun kautta annettuna.

Eliminaatio: Diklofenaakki ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Diklofenaakin systeeminen puhdistuma plasmasta on 263 ± 56 ml/min (keskiarvo \pm keskiahajonta) suun kautta annettuna. Terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on lyhyt (1–2 tuntia). Metaboliiteilla on myös lyhyet 1–3 tunnin terminaaliset puoliintumisajat.

Farmakokineetiikka erityispotilasryhmillä: Paikallisen annon jälkeen diklofenaakin imeytyminen normaalilla ja vahingoittuneella orvaskedellä on vastaavaa, vaikka yksilöiden välinen ero on suuri. Diklofenaakin systeeminen imeytyminen on noin 12 % sairaalle iholle levitetystä annoksesta ja 9 % terveellä iholla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Julkaistuissa eläintutkimuksissa on osoitettu, että suun kautta annettuna pääasiallinen haittavaikutus kohdistuu maha-suolikanavaan. Diklofenaakki esti ovulaation kaniinilla ja heikensi ovulaatiota ja varhaista alkiokehitystä rotalla. Diklofenaakin alkio-/sikiötöksisyyttä on tutkittu kolmella eläinlajilla (rotta, hiiri ja kaniini). Sikiökuolemia ja kasvun hidastumista on todettu emolle toksisilla annoksilla, mutta käytettävissä olevien tietojen perusteella diklofenaakin ei katsota olevan teratogeeninen. Diklofenaakki pidensi raskauden ja synnytyksen kestoa. Emolle toksisia annoksia alhaisemmat annokset eivät vaikuttaneet syntymän jälkeiseen kehitykseen. Laajojen genotoksisuus- ja karsinogeenisuustestien tulosten mukaan on epätodennäköistä, että diklofenaakki olisi merkittävä karsinogeeninen uhka ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhyaluronaatti, bentsyylialkoholi, makrogolimonometyylietteri 350, puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tuote toimitetaan epoksifenolilla vuoratussa sinetöidyssä alumiinituubissa, jossa on valkoinen polypropeenista valmistettu kierrekorkki, jossa on reiällinen pää, ja joka on kooltaan 25 g, 50 g, 60 g, 90 g ja 100 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä saatavana.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Almirall,S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17888

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.06.2003/25.07.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLET NAMN

Solaraze 3 %, gel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ett gram innehåller 30 mg diklofenaknatrium (3 % w/w).

Hjälpämne(n) med känd effekt

1 g gel innehåller 10 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Gel

En klar, transparent, färglös eller svagt gul gel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av aktinisk keratos hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna: Solaraze appliceras lokalt på det påverkade området två gånger dagligen, och gelen smörjs varsamt in i huden. Mängden gel anpassas efter det påverkade områdets storlek. Normalt appliceras 0,5 g (en ärtstor klick) gel på det drabbade området, på en yta av 5 cm × 5 cm. Den maximala dygnsdosen är 8 g gel, vilket räcker till behandling av ett upp till 200 cm² stort hudområde. Vanligtvis pågår behandlingen under 60 till 90 dagar. Maximal effekt har observerats när behandlingstiden närmar sig den övre delen av detta intervall. Fullständig läkning av det drabbade området (områdena) eller optimal terapeutisk effekt ses ibland inte förrän upp till 30 dagar efter avslutad behandling.

Äldre: Samma dos som för vuxna kan användas.

Pediatrik population: Aktinisk keratos är en sjukdom som vanligen inte förekommer i den pediatrika populationen och denna patientgrupp har inte studerats. Därför saknas doseringsrekommendationer och indikationer för användning av Solaraze på barn och ungdomar. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Kutan användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. På grund av korsreaktioner får gelen inte användas av patienter som fått överkänslighetsreaktioner såsom symtom på astma, allergisk rinit eller urtikaria vid intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska medel.

Användning av detta läkemedel är kontraindicerad under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för systemiska biverkningar till följd av lokal tillförsel av Solaraze är liten jämfört med biverkningsfrekvensen efter oralt intag av diklofenak. Detta beror på att Solaraze har låg systemisk absorption. Dock kan risken för systemiska biverkningar inte uteslutas om gelen används på stora hudområden och under en längre period (se produktinformation på systemiska former av diklofenak). Detta läkemedel skall användas med försiktighet till patienter med anamnes på och/eller pågående gastro-intestinal ulceration eller blödning, eller med nedsatt hjärt-, lever- eller njurfunktion, eftersom enstaka fall av systemiska biverkningar med njurpåverkan har rapporterats med andra lokalt tillförda antiflogistika.

Det är känt att icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) kan påverka trombocytfunktionen. Även om sannolikheten för att systemiska biverkningar skall uppträda är mycket liten, skall försiktighet iakttas vid behandling av patienter med intrakraniell blödning eller blödningsbenägenhet.

Direkt solljus, även solarium, skall undvikas under behandlingen. Avbryt användningen om överkänslighetsreaktioner i huden uppträder.

Solaraze skall inte användas på sår eller infektioner i huden eller vid exfoliativ dermatit. Solaraze får inte komma i kontakt med ögon eller slemhinnor och får ej förtäras.

Behandlingen ska avbrytas om allmänt förekommande hudutslag uppkommer efter applicering av läkemedlet.

Topikalt applicerad diklofenak kan användas med icke-ocklusiva bandage men ska inte användas med lufttäta ocklusiva bandage.

Detta läkemedel innehåller 10 mg bensylalkohol per gram. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom den systemiska absorptionen efter topikal applicering är mycket låg är interaktioner mycket osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Den systemiska koncentrationen av diklofenak är lägre efter topikal administrering jämfört med orala beredningsformer. Med hänvisning till erfarenheter från systemisk behandling med NSAID rekommenderas följande:

- Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryo-/fosterutvecklingen negativt. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, hjärtmissbildning och gastroschisis efter användande av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulära missbildningar ökade från mindre än 1 % till ca 1,5 %. Risken tros öka med dos och behandlingstid.
- Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet. Hos försöksdjur har användningen av prostaglandinsynteshämmare lett till ökad destruktions av äggceller (både pre- och postimplantation) och ökad fetal död. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos försöksdjur som behandlats med en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Diklofenak ska inte användas under graviditetens första och andra trimester, såvida det inte är absolut nödvändigt. Om diklofenak används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under den första och andra trimestern av graviditeten, måste dosen hållas så låg som möjligt (< 30 % av kroppsytan) och behandlingstiden så kort som möjligt (inte längre än 3 veckor).

Användningen av prostaglandinsyntetashämmare i andra och tredje trimestern kan resultera i:

- Skador på fostrets njurfunktion. Från vecka 12: oligohydramnios (vanligtvis reversibel efter behandlingens avslutande) eller anamnios (särskilt vid långtidsexponering). Efter födseln: kvarstående njursvikt (särskilt vid långtidsexponering eller exponering sent under graviditeten).
- Kardiopulmonell toxicitet hos fostret (pulmonell hypertension med för tidig slutning av ductus arteriosus). Denna risk föreligger från början av sjätte månaden och ökar vid exponering sent under graviditeten.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan användning av prostaglandinsynteshämmare utsätta modern och det nyfödda barnet för:

- Eventuell förlängning av blödningstiden, en antikoagulationseffekt som kan inträffa även vid mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner som kan leda till försenad eller förlängd förlossning.
- Ökad risk för ödem hos modern.

Följaktligen är Solaraze kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3).

Amning:

Liksom andra NSAID passerar små mängder av diklofenak över i bröstmjölken. Dock förväntas inga effekter på det ammade barnet vid rekommenderad terapeutisk dos av Solaraze. Då kontrollerade studier på behandling av ammande kvinnor med diklofenak saknas, ska produkten bara användas under amning efter förskrivning av yrkesutbildad person inom hälso- och sjukvården. Solaraze ska inte appliceras på bröstet hos ammande mödrar, på stora hudtytor eller under lång tid (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Solaraze har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna inkluderar lokala hudreaktioner såsom kontaktdermatit, erytem och hudutslag eller reaktioner på applikationsstället såsom inflammation, irritation, smärta och blåsor. Inget åldersspecifikt reaktionsmönster eller åldersspecifik ökning av biverkningar har noterats i studier.

Biverkningar anges i Tabell 1 enligt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) organsystemklasser och efter avtagande frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Tabell 1: Biverkningar i samband med behandling enligt organsystem och frekvens

Infektioner	
Mycket sällsynta	Pustulösa utslag
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Topikal applikation av stora mängder kan ge upphov till systemiska effekter, också

	överkänslighet (inklusive urtikaria, angioneurotiskt ödem)
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	Hyperestesi, hypertoni, lokala parestesier
Ögon	
<i>Vanliga</i>	Konjunktivit
<i>Mindre vanliga</i>	Ögonsmärta, störning av tårflödet
Blodkärl	
<i>Mindre vanliga</i>	Blödning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Mycket sällsynta</i>	Astma
Mag-tarmkanalen	
<i>Mindre vanliga</i>	Buksmärta, diarré, illamående
<i>Mycket sällsynta</i>	Gastrointestinal blödning
Hud och subkutan vävnad	
<i>Vanliga</i>	Dermatit (inklusive kontaktdermatit), eksem, torr hud, erytem, ödem, pruritus, hudutslag, fjällande hudutslag, hudhypertrofi, ulceration i huden, hudutslag med blåsbildning
<i>Mindre vanliga</i>	Alopeci, ansiktsödem, makulopapulösa hudutslag, överkänslighet mot ljus, seborré
<i>Sällsynta</i>	Bullös dermatit
<i>Mycket sällsynta</i>	Överkänslighet mot ljus
Njurar och urinvägar	
<i>Mycket sällsynta</i>	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom på administrationsstället	
<i>Vanliga</i>	Reaktioner på applikationsstället (inklusive inflammation, irritation, smärta och stickande känsla eller blåsor på behandlingsstället)

Tillfällig missfärgning av håret på appliceringsstället har rapporterats. Detta går vanligtvis tillbaka då behandlingen upphör.

Lapptest av tidigare behandlade patienter visar 2,18 % sannolikhet för kontaktallergisk överkänslighetsreaktion (typ IV) av diklofenak. Den kliniska relevansen av detta är ännu inte känd. Korsreaktion med andra NSAID-preparat är inte trolig. Serumtestning av över 100 patienter uppvisade ingen förekomst av typ I antidiklofenak-antikroppar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Eftersom Solaraze har låg systemisk absorption är överdosering mycket osannolik som följd av lokal applicering. Huden ska dock sköljas med vatten. Inga kliniska fall av överdosering i samband med oralt intag av Solaraze har rapporterats.

Om oavsiktlig förtäring (100 g Solaraze gel innehåller motsvarande 3 000 mg diklofenaknatrium) av Solaraze resulterar i betydande systemiska biverkningar, ska de allmänna behandlingsmetoder som normalt används för behandling av förgiftning med NSAID användas.

Stödande och symtomatisk behandling skall ges för komplikationer såsom njursvikt, konvulsioner, gastrointestinal irritation och andningsdepression. Magpumpning och användning av medicinskt kol ska övervägas, särskilt kort tid efter intag.

Specifik terapi såsom forcerad diures och dialys är sannolikt inte terapeutiskt motiverat för att eliminera NSAID pga. deras höga grad av proteinbindning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hudpreparat, övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX18

Verkningsmekanism: Diklofenak hör till preparatgruppen icke-steroida antiinflammatoriska medel. Diklofenaks verkningsmekanism vid aktinisk keratos kan ha samband med hämning av cyklooxygenasbanan som leder till reducerad prostaglandin E2 (PGE2) syntes. Dessutom har immunohistokemisk (IHC) analys av hudbiopsier visat att den kliniska effekten för diklofenak vid behandling av aktinisk keratos främst beror på antiinflammatoriska, antiangiogena och möjligen antiproliferativa effekter samt apoptosinducerande mekanismer.

Farmakodynamisk effekt: Solaraze har visat sig kunna förbättra lesioner av typ aktinisk keratos med en maximal terapeutisk effekt 30 dagar efter avslutad behandling.

Klinisk effekt och säkerhet: Data från tre randomiserade, dubbelblinda kliniska studier vilka sponsrats av företaget och där Solaraze användes som behandling i den jämförande armen (Studierna 0908, 1004 och 0702) gav ytterligare belegg för effekten av Solaraze vid behandling av lesioner vid aktinisk keratos (inklusive hyperkeratotiska lesioner) för flera effektmått. I Solaraze-armen uppnådde 47,6 %–54,1 % histologisk förbättring, medan förbättringen i bärararmen var 33,9 %–42,7 %. Fullständig klinisk förbättring av lesioner vid aktinisk keratos uppnåddes hos 37,9 % (n=11/29) och 23,4 % (n=76/380) av patienterna 30 respektive 60 dagar efter behandlingen.

I en studie med tre armar som jämförde 5-fluorourasil (0,5 %), Solaraze och bärare var de båda aktiva armarna bättre än bäraren när det gäller antalet histologiskt och fullständigt tillfrisknade, medan 0,5 % 5-fluorouracil var jämförbar (non-inferior) med Solaraze och visade högre histologisk förbättring jämfört med Solaraze (70,1 % mot 54,1 %).

Måttlig till tydlig förbättring rapporterades mätt med både forskar och patient Global Improvement Index efter behandling med Solaraze.

Observationsdata efter ett års uppföljning visade att, efter behandling med Solaraze, uppnåddes fullständig förbättring hos 28,8 % respektive 36,8 % av patienterna 6 och 12 månader efter behandling (18,9 % respektive 25,0 % med placebo vid samma tidpunkter).

Effekten av Solaraze har undersökts hos 32 patienter (24 patienter fick Solaraze och 8 fick placebo) som tidigare genomgått organtransplantation och nu hade ett stabilt transplantat. Solaraze var bättre än bäraren både när det gäller fullständig förbättring av lesioner vid aktinisk keratos (41 % mot 0 %) och minskat antal lesioner (53 % mot 17 %).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption: Den genomsnittliga absorptionen av diklofenak genom huden varierar mellan < 1-12 %, med stora interindividuella skillnader. Absorptionen beror dels på applicerad mängd samt var på kroppen produkten appliceras.

Distribution: Diklofenak binds i hög grad till serum-albumin.

Metabolism: Metabolismen av diklofenak omfattar delvis konjugering av den intakta molekyl, men huvudsakligen enkla och multipla hydroxyleringar. Dessa resulterar i flera fenolmetaboliter, av vilka flertalet konverterats till glukuronidkonjugat. Två av dessa fenolmetaboliter är biologiskt aktiva, men i mycket mindre grad än diklofenak. Metabolismen av diklofenak sker på samma sätt efter perkutan och oral administrering.

Eliminering: Diklofenak och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen. Systemisk clearance av diklofenak från plasma är 263 ± 56 ml/min (medelvärde \pm standardavvikelse) efter oral administrering. Den terminala halveringstiden i plasma är kort (1-2 timmar). Metaboliterna har också kort terminal halveringstid, på 1-3 timmar.

Farmakokinetik inom särskilda patientgrupper: Efter lokal applicering är absorptionsgraden av diklofenak i normal och skadad epidermis jämförbar även om stora interindividuella variationer förekommer. Den systemiska absorptionen av diklofenak är cirka 12 % av den administrerade dosen för angripen hud och 9 % för intakt hud.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier har visat, att vid oral administrering av diklofenak uppträder biverkningarna huvudsakligen i mag-tarm-kanalen. Diklofenak hämmade ägglossningen hos kanin och försämrade såväl ovulation som tidig utveckling av embryot hos råtta. Diklofenaks toxiska potential för embryot/fostret har utvärderats för tre djurarter (råtta, mus och kanin). Fosterdöd och tillväxtstörning uppträdde vid toxiska doser för moderdjuret men tillgängliga data tyder inte på att diklofenak har teratogena egenskaper. Diklofenak har visat sig förlänga graviditet och födelseprocess. Doser som var lägre än toxisk dos för moderdjuret påverkade inte den postnatala utvecklingen. Resultat från omfattande studier av genotoxicitet och karcinogenicitet tyder på att det är osannolikt att diklofenak skulle utgöra en betydande cancerogen risk för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhyaluronat, bensylalkohol, makrogol monometyler 350, renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnandet: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Solaraze levereras i en epoxi-fenolbelagd, förseglad aluminiumtub med vit skruvkork av polypropen och ett perforerat huvud. Förpackningsstorlekar 25 g, 50 g, 60 g, 90 g och 100 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17888

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.06.2003/25.07.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.04.2024