

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verrucutan, (5 mg + 100 mg)/g, roztwór na skórę

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1g roztworu zawiera 5 mg fluorouracylu i 100 mg kwasu salicylowego

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

80 mg/g dimetylosulfotlenku

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór na skórę.

Przezroczysty, bezbarwny do lekko pomarańczowego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Brodawki zwykłe (szczególnie brodawki na obciążonych naciskiem miejscach na podszwie stopy), brodawki płaskie młodocianych na kończynach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Verrucutan stosuje się zazwyczaj od 2 do 3 razy na dobę, na każdą brodawkę. Średni czas leczenia wynosi 6 tygodni. Należy przestrzegać codziennej regularnej aplikacji leku. Po ustąpieniu zmian chorobowych stosowanie produktu należy kontynuować jeszcze w przybliżeniu przez 1 tydzień.

Dzieci

Produktu leczniczego Verrucutan nie wolno stosować u niemowląt.

Sposób podawania

Do stosowania na skórę.

Produkt leczniczy Verrucutan należy nanosić tylko na brodawkę, omijając zdrową skórę. Skórę otaczającą brodawkę można ochronić przed produktem poprzez nałożenie kremu lub maści. Zaleca się, aby przed zastosowaniem produktu oczyścić łopatkę o szyjkę butelki. W przypadku bardzo małych brodawek, w celu dokładnego naniesienia produktu można zamiast łopatki używać np. wykałaczki.

Przed każdym zastosowaniem produktu Verrucutan należy najpierw usunąć powłokę pozostałą po poprzedniej aplikacji poprzez starcie jej.

W przypadku brodawek okołopaznokciowych, a zwłaszcza podpaznokciowych, należy upewnić się czy by nie uległa zniszczeniu macierz paznokcia i produkt nie przedostał się do łożyska paznokcia. Maksymalna powierzchnia objęta leczeniem nie powinna być większa niż 25 cm² powierzchni skóry.

Z doświadczeń wynika, że w wielu przypadkach, np. przy silnie wystających brodawkach zwykłych lub brodawkach podeszwowych, po leczeniu produktem leczniczym Verrucutan wskazane jest usunięcie przez lekarza pozostałej obumarłej tkanki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Verrucutan nie wolno stosować:

- w okresie laktacji,
- podczas ciąży,
- u kobiet, u których z całą pewnością nie można wykluczyć, że są w ciąży,
- u niemowląt,
- u pacjentów z niewydolnością nerek,
- jednocześnie z brywudyną, sorywudyną i analogami nukleozydów, gdyż są silnymi inhibitorami enzymu rozkładającego fluorouracyl – dehydrogenazy dihydropyrimidyny (patrz także punkty 4.4 i 4.5),
- na duże powierzchnie skóry (większe niż 25 cm²).

Nie można dopuścić do kontaktu produktu Verrucutan z oczami lub błonami śluzowymi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w procesie rozkładania fluorouracylu. Zahamowanie, niedobór lub zmniejszenie aktywności tego enzymu, może skutkować nagromadzeniem się fluorouracylu w organizmie.

Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia fluorouracylem lub innymi fluoropirymidynami, należy oznaczyć aktywność enzymu DPD. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i fluorouracylem należy regularnie kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu.

Jeśli brodawki znajdują się na obszarze skóry, który ma cienką warstwę naskórka, produkt należy nakładać rzadziej i częściej kontrolować leczenie, ponieważ kwas salicylowy znajdujący się w produkcie ma właściwości zmiękczające warstwę rogową naskórka, co może powodować tworzenie się blizn.

W przypadku brodawek z silną skłonnością do rogowacenia, może być czasem korzystne ich wcześniejsze leczenie kwasem salicylowym w plastrach.

U pacjentów z zaburzeniami czucia (np. pacjentów z cukrzycą) konieczne jest ściśle monitorowanie pacjenta.

Po każdym użyciu butelka z produktem powinna być dokładnie zamknięta, gdyż w razie otwarcia butelki produkt szybko wysycha, co uniemożliwia jego dalsze prawidłowe stosowanie.

Podczas nanoszenia produktu Verrucutan należy uważać, aby nie popłamić produktem odzieży lub wyrobów z akrylu (np. wanny z akrylu), ponieważ produkt tworzy plamy, których nie można usunąć.

Uwaga: produkt jest łatwopalny. Należy trzymać go z dala od ognia lub płomienia.

Verrucutan zawiera dimetylosulfotlenek, dlatego może powodować podrażnienie skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w procesie rozkładania fluorouracylu.

Analogi nukleozydów, jak brywudyna i sorywudyna mogą, znacznie zwiększać stężenia fluorouracylu lub innych fluoropirymidyn w osoczu i w związku z tym zwiększać ich toksyczność.

Z tego powodu pomiędzy podaniem fluorouracylu i brywudyny, sorywudyny i innych analogów nukleozydów, należy zachować przerwę wynoszącą co najmniej 4 tygodnie.

Jeśli u pacjentów leczonych fluorouracylem przypadkowo podano analogi nukleozydów, takie jak brywudyna i sorywudyna, należy podjąć skuteczne postępowanie, mające na celu zmniejszenie toksyczności fluorouracylu. Może być konieczne przyjęcie pacjenta do szpitala. Należy zastosować każdy rodzaj postępowania w celu ochrony pacjenta przed zakażeniami ogólnymi i odwodnieniem.

Podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny i fluorouracylu zgłaszano zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu powodujące objawy zatrucia fenytoiną (patrz punkt 4.4).

Nie ma dowodów wskazujących na wchłanianie ogólnoustrojowe kwasu salicylowego, niemniej jednak wchłonięty kwas salicylowy może powodować interakcje z metotreksatem i pochodnymi sulfonilomocznika.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania miejscowego fluorouracylu u kobiet w ciąży. Działanie teratogenne zaobserwowano u zwierząt, którym podawano fluorouracyl ogólnoustrojowo. U gryzoni kwas salicylowy może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy po podaniu miejscowym fluorouracyl lub jego metabolity przenikają do mleka matek karmiących. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka.

Płodność

Badania płodności przy ogólnoustrojowym użyciu fluorouracylu wykazały przemijającą niepłodność u samców i zmniejszony odsetek cięż wśró samiec gryzoni. Jest mało prawdopodobne, aby miało to znaczenie dla ludzi ze względu na bardzo małe wchłanianie substancji czynnych po podaniu produktu na skórę.

Stosowanie produktu leczniczego Verrucutan podczas ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Verrucutan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano częstość i klasyfikację działań niepożądanych:

| | |
|-------------------|--|
| Bardzo często | (>1/10) |
| Często | (\geq 1/100 to <1/10) |
| Niezbyt często | (\geq 1/1 000 to <1/100) |
| Rzadko | (\geq 1/10 000 to <1/1,000) |
| Bardzo rzadko | (<1/10 000) |
| Częstość nieznana | (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |

| Klasyfikacja według układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Częstość nieznana |
|---|---------------|-----------|----------------|--------|---------------|-------------------|
| Zaburzenia układu | | ból głowy | | | | |

| | | | | | | |
|--|---|---|---|--|--|--|
| nerwowego | | | | | | |
| Zaburzenia oka | | | suchość oka, świąd oka, nasilone łzawienie | | | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | złuszczenie się skóry | | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | w miejscu podania: rumień, stan zapalny, podrażnienie (w tym pieczenie), ból, świąd | w miejscu podania krwawienie, nadżerka, strup | w miejscu podania: zapalenie skóry, obrzęk, owrzodzenie | | | |

W rzadkich przypadkach, silne uczucie pieczenia może być powodem zaprzestania leczenia.

Wskutek silnego działania zmiękczonego warstwę rogową naskórka, mogą wystąpić białawe przebarwienia i złuszczenie się skóry, szczególnie w okolicy brodawek.

Ze względu na zawartość kwasu salicylowego w produkcie, u wrażliwych pacjentów, mogą wystąpić łagodne objawy podrażnienia, jak zapalenie skóry i kontaktowe reakcje alergiczne w postaci świądu, zaczerwienienia i pęcherzy, nawet poza miejscem kontaktu produktu ze skórą (tzw. reakcje rozsiane).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji i Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Na 25 cm² powierzchni skóry stosuje się 0,2 g produktu Verrucutan, czyli 1 mg fluorouracylu, co odpowiada u osób o masie ciała 60 kg dawce 0,017 mg/kg masy ciała. Toksyczność ogólnoustrojowa występuje po podaniu fluorouracylu dożylnie w dawkach wynoszących 15 mg/kg masy ciała, więc w tym przypadku można ją wykluczyć ze względu na 1000-krotny margines bezpieczeństwa.

Ponadto margines bezpieczeństwa dodatkowo znacząco wzrasta, gdyż nie występuje znaczące przezskórne wchłanianie fluorouracylu zawartego w produkcie leczniczym Verrucutan (patrz także punkt 5.2). W przypadku prawidłowego stosowania produktu, stężenie kwasu salicylowego wchłoniętego przez skórę w osoczu nie przekracza 5 mg/dl, tak więc zatrucie kwasem salicylowym jest mało prawdopodobne (patrz także punkt 5.2).

Wczesne objawy zatrucia salicylanami mogą wystąpić, jeśli stężenie salicylanów w surowicy będzie większe niż 30 mg/dl. Są to: dzwonienie w uszach, szum w uszach z pogorszeniem słuchu, krwawienia z nosa, nudności, wymioty, drażliwość oraz uczucie wysuszenia błon śluzowych.

W przypadku prawidłowego stosowania produktu zatrucie substancjami czynnymi jest mało prawdopodobne (patrz powyżej). Jednakże jeśli produkt leczniczy jest podany w ilości znacznie większej niż zalecana, powoduje to zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia reakcji w miejscu podania.

Dzieci

U małych dzieci stosunek powierzchni ciała do masy jest inny niż u dorosłych. Z tego powodu znaczące przekroczenie zalecanej maksymalnej dopuszczalnej powierzchni leczenia lub zwiększenie częstości aplikacji zwiększa ryzyko zatrucia kwasem salicylowym, zwłaszcza u małych dzieci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki dermatologiczne; leki na brodawki i przeciw odciskom.
Kod ATC: D11AF

Fluorouracyl:

Substancja czynna produktu, fluorouracyl (FU) jest lekiem z grupy cytostatyków o działaniu przeciwmiechanicznym.

Fluorouracyl ze względu na podobieństwo strukturalne do tyminy (5-metylouracyl) występującej w kwasach nukleinowych, zapobiega powstawaniu i przyswajaniu tyminy, hamując w ten sposób syntezę DNA i RNA. W wyniku tego działania fluorouracyl hamuje namnażanie wirusów powodujących powstawanie brodawek, a także wzrost komórek, zwłaszcza komórek brodawek, które są w fazie intensywnego wzrostu.

Kwas salicylowy:

Kwas salicylowy stosowany miejscowo ma działanie keratolityczne. Kwas salicylowy jest rozpuszczalnym w tłuszczach kwasem aromatycznym i fenolowym. Ma działanie keratolityczne i korneolityczne, wpływa na adhezję korneocytów, ich właściwości rozpuszczające międzykomórkową spoinę oraz ich rozluźnianie i odłączanie się od siebie. Kwas salicylowy ze względu na to, że działa jako rozpuszczalnik organiczny może usuwać międzykomórkowe lipidy, które są kowalencyjnie związane z osłoną zrogowaciałych komórek zwanych „kopertą rogową”.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach przeprowadzonych na świniach, po zastosowaniu produktu Verrucutan na skórę nawet w dużych ilościach, w surowicy zwierząt nie stwierdzono obecności fluorouracylu. Oznacza to, że fluorouracyl nie był wchłaniany w ilościach wykrywalnych standardowymi metodami analitycznymi (HPLC).

Z najnowszych badań wynika, że stopień wchłaniania fluorouracylu do organizmu człowieka po zastosowaniu produktu Verrucutan na skórę wynosi mniej niż 0,1%.

Po nałożeniu na skórę produkt Verrucutan tworzy zwartą błonę, która staje się biała po wyparowaniu rozpuszczalnika. Błona ta działa okluzyjnie, umożliwiając penetrację substancji czynnej do głębszych warstw brodawek.

Kwas salicylowy działa keratolitycznie, poprawia penetrację fluorouracylu, szczególnie trudną w przypadku zastosowania na brodawki. Penetrację fluorouracylu ułatwia także substancja pomocnicza dimetylusulfotlenek, który działa jak rozpuszczalnik fluorouracylu.

Działanie keratolityczne kwasu salicylowego wynika z jego bezpośredniego oddziaływania na międzykomórkowe substancje wiążące, zwane desmosomami, które wspomagają proces zrogowacenia.

Badania na zwierzętach oraz badania kliniczne u ludzi wykazały, że kwas salicylowy przenika szybko przez skórę, w zależności od czynników wpływających na przenikanie m.in. od stanu skóry.

W organizmie kwas salicylowy łączy się z glicyną do kwasu salicylurowego, z kwasem glukuronowym w grupie fenolowej do glukuronidu eterowego i w grupie karboksylowej do glukuronidu estrowego, a także przez hydroksylację do kwasu gentyzynowego lub dwuhydroksybenzoesowego.

W przypadku stosowania zalecanych dawek, okres półtrwania kwasu salicylowego wynosi od 2 do 3 godzin, ale w przypadku dużych dawek może być zwiększony do 15 - 30 godzin, ze względu na ograniczone sprzęganie kwasu salicylowego w wątrobie.

Po miejscowym podaniu produktu stężenie kwasu salicylowego w surowicy zwykle nie przekracza 5 mg/dl, dlatego nie powinny wystąpić toksyczne działania kwasu salicylowego (patrz punkt 4.3). Wczesne objawy zatrucia salicylanami mogą wystąpić dopiero wtedy, gdy ich stężenia w surowicy są większe niż 30 mg/dl.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych eksperymentalnych dotyczących ostrej i podprzewlekłej toksyczności fluorouracylu (FU) po podaniu miejscowym. Biodostępność ogólnoustrojowa FU zależna od dawki występuje u szczurów i ze względu na działanie antymetaboliczne FU prowadzi do ciężkich reakcji miejscowych i działania ogólnoustrojowego powodującego zgon.. Tak duże dawki (do 10 000 razy większe niż dawka stosowana u ludzi) nie są osiągalne, jeżeli Verrucutan jest stosowany zgodnie z zaleceniami.

W badaniach *in vitro* FU działał mutagennie na niektóre gatunki testowe. Rakotwórczość FU badano w kilku badaniach na gryzoniach, przy czym nie zaobserwowano działania rakotwórczego. Niemniej jednak, w jednym badaniu, działanie rakotwórcze FU wykazano u myszy po podaniu dootrzewnowym. Kilka badań wskazuje, że FU może powodować działania teratogenne lub embriotoksyczne po podaniu ogólnoustrojowym, w dużych dawkach, ale nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na płodność lub ogólny poziom reprodukcji. Badania płodności po podaniu FU w postaci o działaniu ogólnoustrojowym wykazały przemijającą niepłodność u samców i zmniejszenie częstości występowania ciąży u samic gryzoni. Jednakże takie działanie FU u ludzi jest praktycznie nieistotne, ze względu na bardzo małe wchłanianie po podaniu na skórę.

Kwas salicylowy ma niską toksyczność ostrą, ale może powodować reakcje skórne po miejscowym użyciu w wyższych stężeniach.

Nie wykazano, aby kwas salicylowy działał mutagennie, rakotwórczo i teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetylosulfotlenek
Etanol bezwodny
Etylu octan
Butylu metakrylanu i metylu metakrylanu kopolimer (80:20)
Piroksylina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z brązowego szkła (typu III) z zakrętką z PE zabezpieczającą przed dostępem dzieci oraz z łopatką z PE, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 13 ml (12,3 g) i 14 ml (13,2 g) roztworu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania.

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24112

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

12.07.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.2017