

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Actikerall 5 mg/100 mg/g nahalahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g (= 1,05 ml) nahalahust sisaldab 5 mg fluorouratsiili ja 100 mg salitsüülhapet.

INN. *Fluorouracilum, acidum salicylicum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

1 gramm lahust sisaldab 80 mg dimetüülsulfoksiidi ja 160 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Nahalahus.

Actikerall on läbipaistev, värvitu kuni kergelt oranžikasvalge lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kergelt palpeeritava ja/või keskmise paksusega hüperkeratootilise aktiinilise keratoosi (I/II aste) paikne ravi immunokompetentsetel täiskasvanutel.

I/II astme intensiivsus määratakse 4-punktilisel skaalal (Olsen jt 1991), vt lõik 5.1.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Actikeralli tuleb kanda kahjustatud piirkonnale (kuni 25 cm<sup>2</sup>) üks kord päevas, kuni leioonid on täielikult taandunud või maksimaalselt kuni 12 nädala vältel. Raskete kõrvaltoimete esinemisel tuleb ravimi pealekandmissagedust vähendada kolmele korrale nädalas, kuni kõrvaltoimed leevenduvad. Kui ravitakse õhukese epidermisega nahapiirkordi, tuleb lahust nahale kanda harvemini ning ravi kulgu tuleb sagedamini jälgida.

Ravitulemust saab täheldada kõige varem nelja nädala möödudes (vt lõik 5.1). Ravivastus paraneb aja jooksul ja andmed on saadaval kuni 12 nädala pikkuse ravi kohta. Lesiooni(de) täielik paranemine või optimaalne ravitoime ei pruugi ilmneda kuni kaheksa nädala vältel pärast ravi lõpetamist. Ravi tuleb jätkata ka siis, kui ravitulemus ei ole nelja nädala möödudes näha.

Taastekivate leioonide ravivõimaluste hindamisel peab arst arvesse võtma, et korduva ravi efektiivsust Actikeralliga ei ole kliinilistes uuringutes nõuetekohaselt hinnatud.

### *Lapsed*

Lastel ei ole Actikeralli kasutamine aktiinilise keratoosi raviks asjakohane.

### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

### Manustamisviis

Actikerall on mõeldud vaid kutaaneks kasutamiseks. On olemas kogemus kuni kümne üksiku lesiooni samaaegse ravi kohta. Samaaegselt saab ravida mitut aktiinilist keratoosi ja ümbritsevat nahka juhul, kui on eelistatud kogu pinna samaaegne ravi. Samaaegselt Actikeralliga ravitava naha kogupindala ei tohi olla suurem kui 25 cm<sup>2</sup> (5 cm × 5 cm).

Actikeralli kantakse peale korgile kinnitatud pintselplikaatoriga. Ülemäärase lahusekoguse vältimiseks tuleb pintslit enne lahuse nahale kandmist tõmmata vastu pudelikaela, samas peab manustatav kogus olema piisav, et kuivamise ajal tekiks kile.

Ravitavat piirkonda ei tohi pärast lahuse pealekandmist kinni katta ja lahusel tuleb lasta kuivada, et lahusega kaetud alale tekiks kile. Enne Actikeralli järgmist pealekandmist tuleb olemasolev kile õrnalt tõmmates eemaldada. Kile eemaldamist võib hõlbustada soe vesi. Actikeralli ei tohi kanda karvadega kaetud nahale. Kasutamine karvadega kaetud nahale võib põhjustada karvade kokkukleepumist antud piirkonnas. Juhul kui Actikeralli on vajalik kanda karvadega kaetud piirkonda, tuleb eelnevalt kaaluda antud piirkonna raseerimist või karvade eemaldamist muul sobival viisil.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Neerupuudulikkus.
- Actikeralli ei tohi kasutada koos brivudiini, sorivudiini ega analoogidega. Brivudiin, sorivudiin ja analoogid on fluorouratsiili lagundava ensüümi dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) tugevad inhibiitorid (vt ka lõik 4.5).
- Actikerallil ei tohi lasta puutuda kokku silmade ega limaskestadega.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### DPD ensüüm

Ensüüm dihüdropürimidiini dehüdrogenaas (DPD) mängib olulist rolli fluorouratsiili lagunemisel. Selle ensüümi inhibitsioon, vaegus või vähenenud aktiivsus võib põhjustada fluorouratsiili kumuleerumist. Kuna Actikeralli manustamisel vastavalt heakskiidetud ravimi väljakirjutamise teabele on fluorouratsiili perkutaanne imendumine ebaoluline, ei ole selles alampopulatsioonis erinevusi Actikeralli ohutusprofiilis oodata ja annuse kohandamist ei peeta vajalikuks.

#### Tundlikkushäired

Sensorsete häiretega (näiteks diabeediga) patsientidel on vajalik ravitava piirkonna hoolikas meditsiiniline jälgimine.

#### Päikese käes viibimine

Aktiinilist keratoosi põhjustab ultraviolettkiirguse krooniline kahjulik toime ning paikne ärritus Actikeralli pealekandmiskohas võib päikesekiirgusega kokkupuutel ägeneda. Patsientidele tuleb soovitada naha ja eeskätt ravitava piirkonna kaitsmist ülemäärase või kumulatiivse päikesekiirguse eest.

#### Muud nahaseisundid

Puuduvad kogemused aktiiniliste keratooside ravimisel piirkonnas, millel esineb ka mõni muu nahahaigus, ning arst peab võtma arvesse, et ravitulemus võib olla teistsugune.

Puuduvad kogemused basaarakulise vähi ja Bowen'i tõve ravimisel, mistõttu ei tohi seda ravimit nende ravimiseks kasutada.

### Üldine

Actikerall sisaldab tsütostaatilist ainet fluorouratsiili.

Actikeralli ei tohi kasutada veritsevatel lesioonidel.

Pudel tuleb pärast kasutamist kindlalt sulgeda, muidu kuivab lahus kiiresti ja seda ei saa enam ettenähtud viisil kasutada.

Lahust ei tohi kasutada, kui selles on kristalle.

Actikeralli lahus ei tohi puutada kokku tekstiilide ega akrüülidega (näiteks akrüülvannidega), sest lahus võib põhjustada jäädavaid plekke.

Tuleohu hoiatus: hoida eemal tulest, mitte kasutada lahtiste leekide, põleva sigareti ega mõne seadme (nt föön) läheduses.

See ravimpreparaat sisaldab dimetüülsulfoksiidi, mis võib põhjustada nahaärritust. Ravim sisaldab 160 mg alkoholi (etanool) ühes grammis. See võib kahjustatud nahal põhjustada põletustunnet.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Ensüüm dihidropürimidiini dehüdrogenaas (DPD) mängib olulist rolli fluorouratsiili lagundamisel. Viirusvastased nukleosiidi analoogid (näiteks brivudiin ja sorivudiin) võivad põhjustada fluorouratsiili või teiste fluoropürimidiinide plasmakontsentratsiooni märkimisväärset tõusu ning suurendada selle tõttu toksilisust. Sellel põhjusel peab fluorouratsiili ning brivudiini, sorivudiini ja analoogide kasutamise vaheline intervall olema vähemalt 4 nädalat.

Nukleosiidi analoogide (näiteks brivudiini ja sorivudiini) juhuslikul manustamisel patsientidele, keda ravitakse fluorouratsiiliga, tuleb rakendada efektiivseid meetmeid fluorouratsiili toksilisuse vähendamiseks. Näidustatud võib olla hospitaliseerimine. Rakendada tuleb kõiki vajalikke meetmeid, mis tagavad kaitse süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni eest.

Süsteemse fluorouratsiili ja fenütoiini samaaegse manustamise korral on teatatud fenütoiini kõrgeenenud plasmatasemetest, millega kaasnevad fenütoiini mürgistuse sümptomid.

Puuduvad tõendid salitsüülhappe olulisest süsteemisest imendumisest, kuid imendunud salitsüülhappel võivad olla koostoimed metotreksaadi ja sulfonüüluurea preparaatidega.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Paikselt kasutatava fluorouratsiili kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomadel on täheldatud süsteemiselt manustatava fluorouratsiili teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Salitsüülhape võib kahjustada näriliste tiinust.

Actikerall on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Imetamine

Ei ole teada, kas fluorouratsiil või selle metaboliidid erituvad pärast paikset manustamist rinnapiima.

Riski rinnapiimatoidul olevatele imikutele ei saa välistada.

Actikerall on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Süsteemse fluorouratsiiliga läbi viidud fertiilsusuuringutes täheldati mööduvat viljatust isastel ja alanenud tiinestumismäär emastel närilistel. See ei oma siiski tõenäoliselt tähtsust inimeste puhul, sest Actikeralli nahale kandmise järgne aktiivsete ühendite imendumine on äärmiselt piiratud.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Actikerall ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Enamikul patsientidest, kellel raviti lahusega aktiinilist keratoosi, esines pealekandmiskohas kerge kuni mõõdukas ärritus ja põletik. Raskete kõrvaltoimete korral võib vähendada ravimi pealekandmise sagedust.

Kuna ravimil on väga tugev naha sarvkihti pehmendav toime, võib esineda naha valkjat värvimuutust ja ketendamist, eriti aktiinilise keratoosi ümbruses.

Salitsüülhappe sisalduse tõttu võib see ravim põhjustada kergeid ärritusnähte, näiteks dermatiiti ja allergilisi reaktsioone kokkupuutekohas, kui patsiendil on selleks soodumus. Sellised kokkupuutekohas toimuvad allergilised reaktsioonid võivad avalduda sügeluse, punetuse ja väikeste villidena, mis võivad esineda ka väljaspool lahuse manustamispiirkonda.

##### Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside ja sageduse vähenemise alusel. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Silma kuivus, silma sügelus, suurenenud pisaravool
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Manustamiskohas: erüteem, põletik, ärritus (sealhulgas põletustunne), valu, sügelus
	Sage	Manustamiskohas: veritsus, erosioon, korpade teke
	Aeg-ajalt	Manustamiskohas: ödeem, haavand, dermatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Naha eksfoliatsioon

##### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Actikeralliga ravi korral teatatakse sageli manustamiskoha reaktsioonidest ning nende avaldumine on ootuspärane, kuna need tulenevad ravimi toimeainete fluorouratsiili ja salitsüülhappe farmakoloogilistest toimetest nahale. Raskeid manustamiskoha reaktsioone on võimalik vähendada annuse vähendamisega (vt lõik 4.2). Veritsuse korral lõpetage ravi kuni kõrvaltoime paranemiseni (vt lõik 4.4). Kui ümbritsevatele pindadele manustamise ala suureneb (pind kuni  $25\text{cm}^2$ ), võib manustamiskoha kõrvaltoimete esinemissagedus suureneeda. Eeskätt dermatiidi, korpade, erosioonide, veritsuse ja ödeemi esinemissagedus võib olla "Väga sage", haavandite esinemissagedus võib olla aga "Sage".

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kui lahust kantakse nahale soovitude järgi, on kummaski toimeainest tekkiv süsteemne mürgistus ebatõenäoline. Soovitatust oluliselt sagedasema pealekandmisega kaasneb manustamiskoha kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskusastme suurenemine.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, antimetaboliidid; pürimidiini analoogid, ATC-kood: L01BC52

#### Fluorouratsiili toimetehhanism

Toimeaine fluorouratsiil (FU) on tsütostaatiline aine, millel on antimetaboliidi toime. Struktuurilise sarnasuse tõttu nukleinhapetes sisalduva tümiiniga (5-metüüluratsiil), takistab FU selle teket ja kasutamist ning pärsib seeläbi nii DNA kui ka RNA sünteesi, mille tulemuseks on kasvu pidurdumine.

#### Salitsüülhappe toimetehhanism

Paikselt kasutataval salitsüülhappel (SA) on keratolüütiline toime ja see vähendab aktiivset keratoosiga seotud hüperkeratoosi. Selle toimetehhanism keratolüütilise ja korneolüütilise ainaena on arvatavalt seotud selle mõjuga korneotsüütide adhesioonile, rakkudevahelist sideainet lagundava toimega ning korneotsüütide vabastamise ja lahutamise.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Määrava tähtsusega randomiseeritud, platseebokontrollitud topeltpimedas kolmeharulises, paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus raviti 470 I kuni II astme (vt allpool) aktiivset keratoosiga (AK) patsienti Actikeralliga, platseeboga või diklofenakki sisaldava geeliga (30 mg/g) (DG). 187 patsienti said Actikeralli fikseeritud kombinatsiooni kuni 12 nädala vältel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli lesiooni histoloogiline puudumine 8. nädalal pärast ravi lõppu. Paikne ravi Actikeralliga osutus efektiivsemaks kui ravi platseeboga või diklofenakki sisaldava geeliga. Teised tulemusnäitajad (näiteks lesioonide koguarv, aktiivset keratoosi lesiooni kogusuurus, lesiooni ravivastus, arsti üldhinnang ja uuringus osaleja üldine hinnang efektiivsusele) kinnitasid esmase tulemusnäitaja kohta saadud tulemusi. 72%-l Actikeralli ravirühma kuuluvatel osalejatel ei olnud aktiivset keratoos võetud biopsias enam tuvastatav, kuid diklofenakki sisaldavat geeli ja platseebot saanud rühmades olid aktiivset keratoosi taandumismäärad vastavalt 59,1% ja 44,8% (uuringuplaani analüüsi alusel). Täieliku ravivastusega (kõigi lesioonide kliinilise taandumisega) uuringus osalejate arv oli samuti suurim Actikeralliga ravitavas rühmas, kus vastav näitaja oli 55,4% võrreldes 32%-ga diklofenakki sisaldavat geeli saanud rühmas ja 15,1%-ga platseeborühmas. Kõige sagedamad kõrvaltoimed Actikeralli kasutamisel olid manustamis- ja pealekandmiskoha ärritus (sealhulgas põletustunne) (86,1%) ning manustamiskoha põletik (73,3%). Suure esinemissagedusega olid ka manustamiskoha sügelus (44,9%) ja valu manustamiskohas (25,1%). Muudeks kõrvaltoimeteks olid manustamiskoha erüteem ja erosioon. Naha ja manustamiskoha reaktsioonidest tingitud ravi katkestamismäär oli madal (0,5%).

Randomiseeritud, platseebokontrollitud topeltpimedas kaheharulises, paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus raviti 166 I kuni II astme aktiivset keratoosiga (AK) patsienti Actikeralliga või lahustiga (suhtes 2:1). Patsiente raviti 12 nädala jooksul manustades Actikeralli või lahust kahjustatud kuni 25 cm<sup>2</sup> suurusele pinnale, millel esines 4 kuni 10 aktiivset keratoosi lesiooni; 30 patsiendist koosneval patsientide alarühmal tuvastati RCM- mikroskoobi (*reflectance confocal microscopy*, RCM) abil vähemalt 3 subkliinilist lesiooni. Esmane tulemusnäitaja oli aktiivset keratoosi lesioonide täielik kliiniline paranemine ravitavas piirkonnas 8 nädalat pärast ravi lõppu. Actikeralli rühmas täheldati täielikku kliinilist paranemist 49,5%-l (ravikavatsuslik analüüs) või 55,1%-l (protokolli analüüs) patsientidel võrreldes vastavalt 18,2% või 19,6%-ga lahusti rühmas. Paikse Actikerall-ravi puhul täheldati paremust võrreldes lahustiga. Teised tulemusnäitajad, nagu

osaline paranemine, leesionide koguarv, leiooni raskusaste, arsti ja patsiendi üldine hinnang efektiivsusele, kinnitasid esmase tulemusnäitaja tulemusi.

RCM alarühma analüüsis täheldati üksiku kliinilise AK leiooni ja valitud subkliiniliste leioonide täielikul paranemisel Actikeralli oluliselt suuremat efektiivsust võrreldes lahustiga (vastavalt 87,5% vs. 44,4%,  $p=0,0352$  and 89,6% vs. 47,1%,  $p=0,0051$ ).

Enamus Actikerall-raviga seotud kõrvaltoimetest olid manustamiskoha reaktsioonid, millest enamus olid kerged. 27-l Actikerall-ravi saanud patsiendil (24,1%) teatati 30-st manustamiskoha veritsuse juhust: neist 26 olid kerge, 3 mõõduka ja 1 tõsise raskusastmega. 3-l Actikerall-ravi saanud patsiendil (2,8%) teatati 4-st manustamiskoha haavandi juhust: 3 olid kerge ja 1 mõõduka raskusastmega. Ravi katkestamise määr raviga seotud naha ja manustamiskoha reaktsioonide tõttu oli madal ( $n=1$ , 0,9%).

Kliinilist efektiivsust on tõestatud ka randomiseeritud paralleelrühmadega mitmekeskuselises II faasi uuringus, kus võrdluseks kasutati krüoterapiat. Pärast 6- nädalast ( $n=33$ ) Actikerall- ravi täheldati 8. nädalal kõrgemat histoloogilist paranemismäära, võrreldes krüoterapiaga 14 nädalal pärast esmast ravi 1. päeval ja vajadusel 21. päeval ( $n=33$ ) (62,1% vs 41, 9%). Samuti täheldati pärast 6 kuu möödumist Actikerall- rühmas madalamat aktiinilise keratoosi tagasilangust (27,3% vs 67,7%). Actikeralli efektiivsust ravikestuse seisukohast (alates  $\leq 4$  kuni  $> 12$  nädalat) tõestati mitmekeskuselise mittesekkuva uuringu käigus I kuni III astme aktiinilise keratoosiga patsientidel ( $n=1051$ ). Ligikaudu 8 nädalat pärast ravi oli leioonide arv ja suurus vähenenud vastavalt 69,7% ja 82,1%, mis saavutati ligikaudu 50%-l patsientidest vähem kui 6- nädalase ravi jooksul. Kõikide raviperioodide korral ( $\leq 4$  nädalat;  $> 4$  kuni  $\leq 6$  nädalat;  $> 6$  kuni  $\leq 9$  nädalat;  $> 9$  kuni  $\leq 12$  nädalat; ja  $> 12$  nädalat) täheldati leioonide arvu vähenemist 65...70%.

Nii II faasi kui ka mittesekkuva uuringu alusel täheldati, et Actikeralli ohutusprofiil oli ravimi kõrvaltoimete tekke osas sama (vt lõik 4.8).

Mitmekeskuselises mittesekkuvas IV faasi uuringus, mille käigus uuriti Actikeralli kasutamist rutiinse ravi käigus aktiinilise keratoosiga patsientidel (kliinilise astmega I või II vastavalt Olsenile) seoses ravikestusega, uuriti esmakordselt ka kätel, jalgadel ja kehatüvel esinevaid AK-leioone. Analüüsi tulemused seoses leioonide paiknemisega näitasid, et Actikerall avaldas toimet kõikidele ravitud leioonidele sõltumata nende asukohast.

Muude kehaosade kui näo, otsmiku ja juusteta peanaha ravi üle otsustamisel tuleb arvesse võtta eri piirkondade epidermise paksust. Erinevate kehaosade avaldatud keskmine epidermise paksus on: nägu 49,4 mikromeetrit, otsmik 50,3 mikromeetrit, ülakeha esikülg (dekoltee) 42,2 mikromeetrit ning käed/jalad 60,1 mikromeetrit (Koehler (2010), *Skin Res Technol*, 16:259–264; Sandby-Moller (2003), *Acta Derm Venereol*, 83(6):410–3; Whitton ja Everall (1973), *Br J Dermatol*, 89(5):467–76).

Aktiinilise keratoosi leiooni intensiivsust hinnati 4-punktilisel skaalal, mille on välja töötanud Olsen jt (1991) (*J Am Acad Dermatol*, 24:738–743).

<i>Aste</i>		<i>Intensiivsuse astme kliiniline kirjeldus</i>
0	puudub	nähtav või palpeeritav aktiinilise keratoosi leioon puudub
I	kerge	madalad roosad laigud ilma hüperkeratoosi ja erüteemi nähtudeta, kergelt palpeeritav, aktiiniline keratoos on pigem tuntav kui nähtav
II	mõõdukas	roosad kuni punakad paapulid ja hüperkeratoosse pinnaga erüteemsed laigud, keskmise paksusega aktiiniline keratoos, mis on hõlpsalt nähtav ja tuntav
III	raske	väga paks ja/või ilmne aktiiniline keratoos

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Actikeralliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta aktiinilise keratoosi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Sigadega läbi viidud imendumisuuringus ei tuvastatud seerumis fluorouratsiili pärast kutaanset manustamist – isegi suurte koguste korral – s.t toimeaine ei imendunud kogustes, mis oleksid standardsete analüütiliste meetoditega (kõrgsurvevedelikkromatograafia) tuvastatavad.

Tuvastatav fluorouratsiili kontsentratsioon aktiivilise keratoosiga patsientidel (n = 12) ei olnud suurem kui 0,05 mikrogrammi/ml.

Inimeste tüügastele kantud sama ravimvormiga fluorouratsiili imendumismäär analüüsinud farmakokineetilise uuringu alusel on see oluliselt madalam kui 0,1%.

Actikerall moodustab pärast nahale kandmist tihke kile, mis on pärast lahusti aurustumist valget värvi. See tagab oklusiiivse toime, mis soodustab toimeainete penetratsiooni epidermisesse, kus aktiivilised keratoosid asuvad.

Salitsüülhapet on lisatud selle keratolüütiliste omaduste tõttu, et täiustada toimeaine penetratsiooni, mis on eriti raskendatud hüperkeratootiliste aktiiviliste keratooside korral. Sama eesmärki aitab saavutada abiaine dimetüülsulfoksiid, mis parandab toimeaine fluorouratsiili lahustuvust.

Salitsüülhappe keratolüütiline toime põhineb selle vahetul mõjul rakkudevahelisele sideainele või desmosoomidele, mis kiirendab keratinisatsiooniprotsessi.

Loomkatsed ja inimestega läbi viidud farmakokineetilised uuringud on näidanud, et salitsüülhappe kiire nahapinnast läbitungimine sõltub substraadist ja teistest penetratsiooni mõjutavatest teguritest, näiteks naha seisundist.

Metabolismi käigus konjugeeritakse salitsüülhappe glütsiiniga salitsüül-kusihappeks; glükuroonhappe fenoolrühmaga (OH) eeterglükuroniidiks ja karboksüülrühmaga (-COOH) esterglükuroniidiks või muudetakse see hüdroksülatsiooni teel gentiishappeks ja dihidroksübensoehappeks. Tavalises annusevahemikus on süsteemselt imendunud salitsüülhappe poolväärtusaeg 2 kuni 3 tundi, kuid see võib suurte annuste korral pikeneda 15 kuni 30 tunnini, sest maksa jõudlus salitsüülhappe konjugeerimisel on piiratud.

Üldjuhul ei ole toksilised kõrvaltoimed salitsüülhappe paiksel manustamisel tõenäolised (kuid vaadake vastunäidustusi), sest seerumitasemeid, mis ületaksid 5 mg/dl, esineb äärmiselt harva. Salitsülaadi mürgistuse esimesed sümptomid võivad tekkida vaid siis, kui seerumiväärtus on kõrgem kui 30 mg/dl.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Eksperimentaalsed andmed fluorouratsiili (FU) paikse manustamise järgse akuutse ja subkroonilise toksilisuse kohta puuduvad. Rottidel on täheldatav fluorouratsiili annusest sõltuv süsteemne biosaadavus ning see põhjustab raskeid paikseid reaktsioone ja surmaga lõppevaid süsteemseid toimeid, mis on tingitud fluorouratsiilile omasest antimetaboliidi toimest sedavõrd suurte (inimestel kasutatavast annusest kuni 10 000 korda suuremate) annuste juures, mis ei ole saavutatavad Actikeralli kasutamisel soovitude kohaselt.

Fluorouratsiil oli teatud testtüvedel *in vitro* mutageenne. Mitmetes uuringutes analüüsiti fluorouratsiili kartsinogeensust närilistel, kuid toimet ei täheldatud. Üks uuring tõestas siiski fluorouratsiili kartsinogeensust hiirtel pärast manustamist kõhukelmesisese süstena. Paljud uuringud on pärast fluorouratsiili süsteemset manustamist viidanud selle suurte annuste potentsiaalsetele teratogeensetele või embrüotoksilistele toimetele, kuid vähesele või puuduvale toimele fertiilsusele või üldisele paljunemisevõimele. Süsteemselt manustatud fluorouratsiiliga läbi viidud fertiilsusuuringutes täheldati mööduvat viljatust isastel ja vähenenud tiinestumismäär emastel närilistel. Siiski ei oma ükski selline toime tõenäoliselt tähtsust inimeste jaoks, sest nahale kandmise järgne imendumine on äärmiselt piiratud.

Salitsüülhappel on madal akuutne toksilisus, kuid see võib pärast paikset manustamist suurtes kontsentratsioonides põhjustada nahareaktsioone. Salitsüülhappel ei ole teadaolevalt ühtegi mutageenset, genotoksilist, kartsinogeenset ega teratogeenset toimet.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

dimetüülsulfoksiid  
veevaba etanool  
etüülatsetaat  
püroksüliin  
polü(butüülmetakrülaad, metüülmetakrülaad)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

Kõlblikkusaeg pärast avamist: 3 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.  
Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida pudel tihedalt suletuna, vältimaks kuivamist.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

See ravimpreparaat on saadaval valgest polüpropüleenist lastekindla korgiga pruunis klaaspudelis, mis on pakendatud pappkarpi. Pudeli korgile on kinnitatud lahuse pealekandmiseks mõeldud pintsel. Pintselaaplikaator on valmistatud polüetüleenist (HDPE ja LDPE 1 : 1) ja nailonist pintslikarvad on kinnitatud roostevabast terasest pintsliavarrele (V2A).

Pakendi suurus: 25 ml nahalahust.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
D-21465 Reinbek  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

808313

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.03.2013  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018



## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2023