

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actikerall 5 mg/g + 100 mg/g Soluzione Cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g (= 1,05 ml) di soluzione cutanea contengono 5 mg di fluorouracile e 100 mg di acido salicilico.

Eccipienti con effetto noto:

1 g di soluzione contiene 80 mg di dimetilsolfossido e 160 mg di etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione cutanea.

Actikerall è una soluzione trasparente da incolore a lievemente bianco-arancione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Actikerall è indicato per il trattamento topico di cheratosi attiniche ipercheratosiche leggermente rilevabili al tatto e/o moderatamente spesse (grado I/II) in pazienti adulti immunocompetenti.

L'intensità dei gradi I/II si basa sulla scala a 4 punti di Olsen et al. (1991), vedere paragrafo 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Actikerall si applica una volta al giorno sull'area interessata (fino a 25 cm²) finché le lesioni non sono completamente guarite o fino a un massimo di 12 settimane. Se si verificano effetti indesiderati gravi, ridurre la frequenza di applicazione del medicinale a 3 volte a settimana, finché gli effetti indesiderati non migliorano. Se le zone cutanee sottoposte a trattamento sono caratterizzate da un'epidermide sottile, la soluzione deve essere applicata con minore frequenza e la terapia monitorata più spesso.

Gli effetti possono essere osservati già dopo quattro settimane (vedere paragrafo 5.1). La risposta aumenta nel corso del tempo, e i dati disponibili coprono un periodo di trattamento massimo di 12 settimane. La guarigione completa delle lesioni o l'effetto terapeutico ottimale possono tardare a manifestarsi e richiedere

V008

1

fino a otto settimane dopo la fine del trattamento. Il trattamento deve essere protratto anche in assenza di miglioramenti dopo le prime 4 settimane.

Nella valutazione delle opzioni per il trattamento di recidive, il medico deve considerare che l'efficacia del trattamento con Actikerall non è stata formalmente valutata in studi clinici.

Popolazione pediatrica

L'uso di Actikerall per l'indicazione di cheratosi attinica nella popolazione pediatrica non è indicato.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dose.

Metodo di somministrazione

Actikerall è indicato solo per uso cutaneo. I dati disponibili indicano la possibilità di trattare fino a dieci lesioni singole contemporaneamente. Le cheratosi attiniche multiple e la pelle circostante possono essere trattate contemporaneamente, quando si preferisce un trattamento mirato al "campo di cancerizzazione". L'area totale di pelle trattata con Actikerall non deve eccedere 25 cm²(5 cm x 5 cm).

Actikerall viene applicato mediante l'utilizzo di un pennello unito al tappo del flacone. Per evitare un eccesso di soluzione sul pennello, lo stesso deve essere pulito sul collo del flacone prima dell'applicazione, facendo in modo, tuttavia, di lasciare una quantità sufficiente di prodotto per la formazione della pellicola una volta asciutto.

L'area trattata non deve essere coperta dopo l'applicazione e la soluzione deve essere lasciata asciugare affinché si formi una pellicola sul sito di applicazione. Prima di ogni nuova applicazione di Actikerall, la pellicola già presente deve essere rimossa sollevandola delicatamente. Per facilitare l'operazione è possibile utilizzare acqua calda. Actikerall non deve essere applicato sulla pelle in presenza di peli, poiché si può verificare la coagulazione dei peli nell'area trattata. Per trattare tali aree, rimuovere i peli prima di applicare il prodotto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Actikerall è controindicato in gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Actikerall non deve essere usato nei pazienti affetti da insufficienza renale.

Actikerall non deve essere usato in concomitanza con brivudina, sorivudina e relativi analoghi. I suddetti farmaci sono dei potenti inibitori della diidropirimidina deidrogenasi (DPD), un enzima coinvolto nel catabolismo del fluorouracile (vedi anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Actikerall non deve entrare in contatto con gli occhi o con le membrane mucose.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Enzima DPD

V008

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) svolge un ruolo fondamentale nel catabolismo del fluorouracile. Un'inibizione, una carenza o una ridotta attività di questo enzima può provocare un accumulo di fluorouracile. Tuttavia, poiché l'assorbimento percutaneo del fluorouracile è trascurabile quando si somministra Actikerall in base a informazioni prescrittive approvate, non si prevedono differenze nel profilo di sicurezza di Actikerall in questa sottopopolazione e non si ritiene necessario apportare alcun aggiustamento della dose.

Disturbi sensoriali

Nei pazienti con disturbi sensoriali (per es., i pazienti affetti da diabete mellito) è necessario uno stretto monitoraggio clinico dell'area sottoposta a trattamento.

Esposizione al sole

La cheratosi attinica è dovuta al danno cronico da raggi UV e qualsiasi irritazione locale su cui Actikerall è stato applicato può essere peggiorata dall'esposizione al sole. Si consiglia ai pazienti di proteggere la pelle da ulteriori esposizioni intense o prolungate, in particolar modo nella zona attivamente trattata.

Altri disturbi della pelle

Non vi è esperienza circa il trattamento di cheratosi attiniche in aree affette anche da altre patologie della pelle, per cui il medico deve tenere conto che l'esito del trattamento potrebbe essere alterato.

Non vi è esperienza circa il trattamento dell'epitelioma basocellulare (BCC) e della malattia di Bowen; di conseguenza questi non devono essere trattati con il prodotto.

Generali

Actikerall contiene l'agente citostatico fluorouracile.

Actikerall non deve essere utilizzato su lesioni sanguinanti.

Il flacone deve essere ben richiuso dopo ogni applicazione, poiché in caso contrario la soluzione tenderà ad essiccarsi rapidamente e non potrà più essere utilizzata efficacemente.

La soluzione non deve essere utilizzata se presenta cristalli.

Actikerall non deve venire in contatto con tessuti o materiali acrilici (per es., vasche da bagno acriliche), poiché potrebbe lasciare macchie indelebili.

Attenzione infiammabile: tenere lontano da fuoco o fiamme e non usare vicino a fiamma libera, sigaretta accesa o alcuni apparecchi (ad esempio asciugacapelli).

Questo medicinale contiene dimetilsolfossido, una sostanza che può provocare irritazione cutanea. Questo medicinale contiene 160 mg di alcol (etanolo) in ogni grammo. Può causare sensazione di bruciore sulla pelle danneggiata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) svolge un ruolo fondamentale nel catabolismo del fluorouracile. Gli analoghi nucleosidici come la brivudina e la sorivudina possono provocare un forte aumento delle concentrazioni plasmatiche di fluorouracile o di altre fluoropirimidine, e un conseguente

aumento della loro tossicità. È necessario pertanto rispettare un intervallo di almeno 4 settimane tra l'uso del fluorouracile e quello della brivudina, della sorivudina e dei relativi analoghi.

In caso di somministrazione accidentale di analoghi nucleosidici come la brivudina e la sorivudina in pazienti trattati con fluorouracile, è necessario adottare delle misure efficaci per minimizzare la tossicità del fluorouracile. In tali casi può essere indicato il ricovero ospedaliero. Occorrerà adottare tutte le misure necessarie per prevenire le infezioni sistemiche e la disidratazione.

In seguito alla somministrazione concomitante di fenitoina e fluorouracile sono stati registrati casi di innalzamento dei livelli plasmatici di fenitoina con conseguenti sintomi di intossicazione da fenitoina (vedi paragrafo 4.4).

Non vi sono dati che indichino un assorbimento sistemico rilevante dell'acido salicilico; tuttavia l'acido salicilico assorbito può interagire con il metotrexato e le solfoniluree.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'utilizzo di fluorouracile topico in gravidanza. Un effetto teratogenico è stato osservato in animali dopo somministrazione sistemica di fluorouracile (vedere paragrafo 5.3). L'acido salicilico può influenzare negativamente l'esito della gravidanza nei roditori. Actikerall è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se il fluorouracile o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno dopo applicazione topica. Non può essere escluso il rischio per i lattanti. Actikerall è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi di fertilità con somministrazione sistemica di fluorouracile nei roditori hanno mostrato infertilità transiente nel maschio e una riduzione del tasso di gravidanza nelle femmine. Tuttavia, è improbabile che questo sia rilevante per l'uomo, poiché l'assorbimento delle sostanze attive in seguito a somministrazione cutanea di Actikerall risulta essere molto limitato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Actikerall non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nella maggior parte dei pazienti trattati con la soluzione per la cheratosi attinica si sono manifestate irritazione e infiammazione da leggera a moderata al sito di applicazione. In caso di reazioni gravi la frequenza del trattamento può essere ridotta.

Poiché questo prodotto medicinale ha un forte effetto ammorbidente sull'epitelio corneale, è possibile che si manifestino una decolorazione biancastra e una desquamazione della cute, in particolare nelle zone circostanti le cheratosi attiniche.

L'acido salicilico contenuto in questo medicinale può provocare nei pazienti predisposti leggeri segni di irritazione, come dermatite e reazioni allergiche da contatto. Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di prurito, arrossamento e piccole vesciche, anche in zone non corrispondenti a quelle in cui il prodotto è stato applicato.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione sistemica e d'organo MedDRA e in ordine decrescente di frequenza. In termini di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune

V008

($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto rara ($< 1/10000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica e d'organo	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa
Patologie dell'occhio	Non comune	Secchezza oculare, prurito oculare, aumento della lacrimazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Esfoliazione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Al sito di applicazione: eritema, infiammazione, irritazione (incluso bruciore), dolore, prurito.
	Comune	Al sito di applicazione: sanguinamento, ulcere superficiali, croste
	Non comune	Al sito di applicazione: edema, ulcera, dermatite

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni al sito di applicazione sono frequentemente riportate e attese nel trattamento con Actikerall, poiché sono correlate all'attività farmacologica delle sostanze attive fluorouracile e acido salicilico sulla pelle. Le reazioni gravi al sito di applicazione possono essere gestite con una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). In caso di sanguinamento interrompere il trattamento finché la reazione avversa non migliora (vedere paragrafo 4.4). Quando la superficie di applicazione adiacente aumenta (fino ad un'area di 25 cm²) la frequenza delle reazioni avverse al sito di applicazione può aumentare. In particolare la frequenza di dermatite, croste, erosioni, sanguinamento, edema può essere Molto comune, mentre la frequenza di ulcera può essere Comune.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta attraverso il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Se il prodotto viene applicato sulla cute in base alle raccomandazioni, è improbabile che i principi attivi provochino intossicazioni sistemiche. Un numero di applicazioni significativamente maggiore di quello raccomandato provocherà un aumento della frequenza delle reazioni al sito di applicazione e della loro gravità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici; Antimetaboliti; Analoghi della pirimidina, codice ATC: L01BC52

Meccanismo d'azione del fluorouracile

Il principio attivo fluorouracile è un citostatico con effetto antimetabolita.

V008

Avendo una struttura simile a quella della timina (5-metiluracile) presente negli acidi nucleici, il fluorouracile previene la formazione e l'utilizzo della timina stessa, inibendo in tal modo la sintesi del DNA e dell'RNA e determinando così l'inibizione della crescita cellulare.

Meccanismo d'azione dell'acido salicilico

L'acido salicilico topico ha effetto cheratolitico e riduce l'ipercheratosi associata a cheratosi attinica. Si pensa che il suo meccanismo d'azione come agente cheratolitico e corneolitico sia correlato all'interferenza sull'adesione dei corneociti, all'effetto solubilizzante sul cemento intercellulare e all'allentamento e al distacco dei corneociti.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico pivotal di Fase III multicentrico, randomizzato, controllato vs placebo, in doppio cieco, a 3 bracci, gruppi paralleli, 470 pazienti con cheratosi attinica di grado I e II (vedere sotto) sono stati trattati con Actikerall, o con un placebo o con un gel contenente diclofenac (30 mg/g). 187 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con l'associazione fissa Actikerall fino a 12 settimane. L'end-point primario consisteva nella risoluzione a livello istologico di una lesione a 8 settimane dopo la fine del trattamento. Il trattamento topico con Actikerall ha mostrato superiorità rispetto al placebo e al trattamento con diclofenac. Gli end-point di efficacia secondari, quali il numero totale di lesioni, la dimensione totale della lesione, la risposta della lesione, la valutazione globale del medico e la valutazione complessiva del paziente in relazione all'efficacia, hanno confermato i risultati dell'end-point primario. Nel 72% dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con Actikerall, la cheratosi attinica non è più stata rilevata nel campione istologico, mentre i tassi di risoluzione relativi al gruppo trattato con diclofenac e al gruppo placebo sono risultati essere rispettivamente 59,1% e 44,8% (analisi per-protocol). Anche il numero di soggetti con una risposta completa (tutte le lesioni clinicamente risolte) è risultato essere più alto nel gruppo trattato con Actikerall (55,4%) rispetto al gruppo trattato con diclofenac (32%) e al gruppo placebo (15,1%). Le reazioni avverse riscontrate più frequentemente nel gruppo trattato con Actikerall sono state l'irritazione al sito di applicazione (incluso bruciore) (86,1 %) e l'infiammazione al sito di applicazione (73,3%). Anche il prurito al sito di applicazione (44,9%) e il dolore al sito di applicazione (25,1%) si sono verificati con una elevata frequenza. Si sono manifestati inoltre eritema e ulcere superficiali al sito di applicazione. La percentuale di interruzione del trattamento dovuta a reazioni della pelle e al sito di applicazione è risultata bassa (0,5%).

In uno studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato vs placebo, in doppio cieco, a 2 bracci, gruppi paralleli di Fase III, 166 pazienti con cheratosi attinica di grado I e II sono stati trattati con Actikerall o veicolo (rapporto 2:1). I pazienti sono stati sottoposti a trattamento tramite applicazione di Actikerall o del suo veicolo fino a 12 settimane su un'area interessata di 25 cm², con da 4 a 10 lesioni cliniche di cheratosi attinica e, in un sottogruppo di 30 pazienti, con almeno 3 lesioni subcliniche identificate tramite microscopia confocale a riflettanza (RCM). L'end-point primario consisteva nella risoluzione clinica completa delle lesioni presenti nell'area trattata 8 settimane dopo la fine del trattamento. Nel 49,5% (analisi intention-to-treat) o 55,1% (analisi per-protocol) del gruppo trattato con Actikerall, è stata osservata una risoluzione clinica completa, rispetto al 18,2% o 19,6% del gruppo trattato con il veicolo. Il trattamento topico con Actikerall ha dimostrato la superiorità rispetto al veicolo. Gli end-point di efficacia secondari, quali la risoluzione parziale, il numero totale di lesioni, il grado di severità della lesione, la valutazione globale del medico e la valutazione complessiva del paziente in relazione all'efficacia hanno confermato i risultati dell'end-point primario. Dall'analisi del sottogruppo RCM sulla risoluzione completa di una singola lesione clinica e sul numero di lesioni subcliniche selezionate, Actikerall si è dimostrato essere significativamente più efficace del veicolo (87.5% vs. 44.4%, p=0.0352 e 89.6% vs. 47.1%, p=0.0051 rispettivamente). La maggior parte delle reazioni avverse riscontrate nel gruppo trattato con Actikerall sono state reazioni al sito di applicazione, per lo più di lieve intensità. Sono stati riscontrati 30 casi di sanguinamento al sito di applicazione in 27 pazienti (24,1%) trattati con Actikerall: 26 di intensità lieve, 3 di intensità moderata e 1 di intensità severa. Quattro casi di ulcera al sito di applicazione sono stati riscontrati in 3 pazienti (2,8%) trattati con Actikerall: 3 di intensità lieve, 1 di intensità moderata. La percentuale di interruzione del trattamento dovuta a reazioni della pelle e al sito di applicazione correlate al farmaco è risultata bassa (n=1, 0,9%).

L'efficacia clinica è stata ulteriormente supportata da uno studio di Fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, a confronto con la crioterapia. Actikerall, a 8 settimane dalla fine di un trattamento di 6 settimane (n=33), ha mostrato una risoluzione a livello istologico più alta rispetto alla crioterapia, valutata a 14 settimane dopo il primo trattamento al giorno 1, con un secondo trattamento al giorno 21, se necessario (n=33) (62,1% vs 41,9%).

Inoltre, al sesto mese di follow up, il tasso di recidiva di cheratosi attinica risulta essere più basso nel gruppo trattato con Actikerall (27.3% vs 67.7%).

L'efficacia di Actikerall in termini di durata del trattamento (da ≤ 4 a > 12 settimane) è stata dimostrata in uno studio multicentrico non-interventistico in pazienti con cheratosi attinica di grado da I a III (n=1051). Dopo circa 8 settimane dalla fine del trattamento, la riduzione media nel numero e dimensioni delle lesioni è risultata essere rispettivamente del 69,7% e 82,1%. Tale riduzione è stata raggiunta in circa il 50% dei pazienti in meno di 6 settimane di trattamento. Tutti i periodi di trattamento (≤ 4 settimane; >4 to ≤ 6 settimane; >6 to ≤ 9 settimane; >9 to ≤ 12 settimane; e >12 settimane) hanno mostrato una riduzione media nel numero delle lesioni del 65-70%.

Sia nello studio di Fase II che in quello non-interventistico, il profilo di sicurezza di Actikerall si è dimostrato in accordo con le reazioni avverse del medicinale (vedere paragrafo 4.8).

In uno studio multicentrico, non-interventistico di Fase IV con Actikerall sperimentato in pazienti con cheratosi attinica (grado clinico I o II secondo la scala di Olsen) in relazione alla durata del trattamento nella terapia medica di routine, sono state valutate per la prima volta anche le lesioni di cheratosi attinica localizzate su braccia, gambe e tronco. I risultati dell'analisi relativa alla localizzazione delle lesioni hanno mostrato che Actikerall ha avuto un effetto su tutte le lesioni trattate indipendentemente dalla loro localizzazione.

Nel decidere il trattamento di parti del corpo che non siano viso, fronte e cuoio capelluto è necessario prendere in considerazione lo spessore dell'epidermide nelle diverse aree. E' stato pubblicato lo spessore epidermico medio delle seguenti parti del corpo: viso 49.4 μm , fronte 50.3 μm , addome superiore frontale (décolleté) 42.2 μm , e braccia/gambe 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).

L'intensità delle lesioni di cheratosi attinica è stabilita dalla scala a 4 punti di Olsen et al.,1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grado		Descrizione clinica del grado di intensità
0	nessuno	Nessuna lesione presente, né visibile né percepibile al tatto
I	lieve	Macchie piatte e rosa, senza segni di ipercheratosi ed eritema, leggermente percepibili al tatto, con cheratosi attinica più evidente al tatto che alla vista
II	moderato	Papule e placche eritematose da rosa a rosse con superficie ipercheratotica, cheratosi attinica moderatamente spessa, evidente sia al tatto che alla vista
III	grave	Cheratosi attinica molto spessa e/o evidente

L'Agenzia Europea del Farmaco ha revocato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Actikerall in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica sulla base di una deroga per la classe di medicinali per il trattamento della cheratosi attinica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in pediatria).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di assorbimento realizzato su maiali non è stata rilevata presenza di fluorouracile nel siero dopo l'applicazione cutanea (anche in elevate quantità), vale a dire che la quantità di principio attivo assorbita non era tale da poter essere rilevata mediante metodi di analisi standard (HPLC).

Nei pazienti (n=12) affetti da cheratosi attinica non sono state rilevate concentrazioni di fluorouracile superiori a 0,05 $\mu\text{g/ml}$.

Uno studio di farmacocinetica nel quale si analizzava la velocità di assorbimento del fluorouracile nell'uomo dopo l'applicazione della stessa formula su verruche, indicava una concentrazione nettamente inferiore allo 0,1%.

Una volta applicato alla cute, Actikerall forma una pellicola che in seguito all'evaporazione del solvente assume una colorazione bianca. La pellicola provoca un effetto di occlusione che favorisce la penetrazione dei principi attivi nell'epidermide, sede delle cheratosi attiniche.

L'acido salicilico è stato inserito nella formula per le sue proprietà cheratolitiche, che facilitano la penetrazione del principio attivo, particolarmente difficile nei casi di cheratosi attiniche ipercheratosiche. Lo stesso effetto è ottenuto grazie all'eccezionale dimetilsolfossido, che agisce come solubilizzante del principio attivo fluorouracile.

L'effetto cheratolitico dell'acido salicilico è dovuto all'azione diretta che esso svolge sulle sostanze cementanti intracellulari o desmosomi, che promuovono il processo di corneificazione.

Gli esperimenti sugli animali e gli studi di farmacocinetica sull'uomo hanno dimostrato che l'acido salicilico penetra la superficie rapidamente, a seconda del substrato e di altri fattori che influiscono sulla penetrazione, come ad esempio le condizioni della cute.

L'acido salicilico è metabolizzato per coniugazione con la glicina, con conseguente formazione di acido salicilurico; con l'acido glucuronico sul gruppo fenolico OH, con conseguente formazione di un etere, il glucuronide fenolico, e sul gruppo COOH con conseguente formazione di un estere, il glucuronide acilico, oppure per ossidrilazione, con conseguente formazione di acido gentisico e acido diidrossibenzoico. A range di dosaggio normali l'emivita dell'acido salicilico è di 2-3 ore, ma può prolungarsi fino a 15-30 ore nei casi di dosaggio elevato, a causa della limitata capacità del fegato di coniugare l'acido salicilico.

Poiché è rarissimo che le concentrazioni plasmatiche superino i 5 mg/dl, non si prevedono in generale effetti collaterali tossici dovuti all'applicazione topica dell'acido salicilico (vedere però le controindicazioni). I sintomi iniziali di intossicazione da salicilato si manifestano esclusivamente a concentrazioni plasmatiche superiori a 30 mg/dl.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessun dato sperimentale relativo alla tossicità acuta e sub-cronica del fluorouracile dopo applicazione topica è disponibile. Studi effettuati nei ratti confermano la biodisponibilità sistemica dose-dipendente del fluorouracile, con reazioni locali gravi ed effetti sistemici letali provocati dall'azione antimetabolita del fluorouracile somministrato in dosi elevate (fino a 10000 volte quella umana), che non vengono tuttavia raggiunte da Actikerall quando utilizzato secondo le indicazioni.

Il fluorouracile si è dimostrato mutagenico *in vitro* per alcuni ceppi batterici. Alcuni studi hanno indagato la carcinogenicità del fluorouracile nei roditori, non evidenziando alcun effetto. Tuttavia, un singolo studio ha mostrato carcinogenicità del fluorouracile nei topi in seguito a somministrazione intraperitoneale. Diversi studi con somministrazione sistemica di fluorouracile suggeriscono potenziali effetti teratogenici o embriotossici ad alte dosi. Inferiori o nulli, invece, gli effetti sulla fertilità o sulla performance riproduttiva generale. Studi di fertilità con somministrazione sistemica di fluorouracile nei roditori hanno mostrato infertilità transiente nel maschio e una riduzione del tasso di gravidanza nelle femmine. Tuttavia, è improbabile che questo sia rilevante per l'uomo, poiché l'assorbimento della sostanza attiva in seguito a somministrazione cutanea di Actikerall risulta essere molto limitato.

L'acido salicilico presenta una bassa tossicità acuta ma può provocare reazioni cutanee in seguito all'applicazione topica in concentrazioni elevate. L'acido salicilico non presenta effetti mutageni, genotossici, cancerogeni o teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilsolfossido
Etanolo, anidro
Etilacetato
Pirossilina
Poli(butil metacrilato, metil metacrilato)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Non conservare in frigorifero o congelare.
Tenere il flacone ben chiuso per evitare l'essiccazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Actikerall è una soluzione cutanea trasparente, da incolore a lievemente bianco-arancione. Questo medicinale è confezionato in un flacone di vetro marrone con un sistema di chiusura di difficile apertura per i bambini in propilene bianco e contenuto in una scatola di cartone. Il tappo del flacone è connesso ad un pennello attraverso cui applicare la soluzione. Il pennello applicatore (marchio CE) è composto da plastica (polietilene) con setole di nylon fissate ad un'asta in acciaio inossidabile (V2A).

Confezione: flacone contenente 25 ml di soluzione cutanea.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
D-21465 Reinbek
Germania
Tel: +49 (0)40 72704-0
Fax: +49 (0)40 7229296
info@almirall.de

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

V008

045236015 - "5 MG/G + 100 MG/G SOLUZIONE CUTANEA" 1 FLACONE IN VETRO
DA 25 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

21/09/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2018

Agenzia Italiana del Farmaco