

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELET NAMN

Solaraze 3 %, gel

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne 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 en yta av 5 cm x 5 cm. Den maximala dygnsdosen är 8 g gel, vilket räcker till behandling av ett upp till 200 m² 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 hudförändringarna eller optimal terapeutisk effekt ses ibland inte förrän upp till 30 dagar efter avslutad behandling.

Äldre:

Samma dos som för vuxna kan användas.

Pediatrisk 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 anti-inflammatoriska 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 hudutslag uppkommer efter applicering av läkemedlet.

Topikalt applicerad diklofenak kan användas med icke-ocklusiva bandage men bör 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 av diklofenak 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 djur har prostaglandinsynteshämmare lett till ökad pre- och postimplantationsförlust och fetal död. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som behandlats med en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Diklofenak bör 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 får inte ges som långtidsbehandling (inte längre än 3 veckor).

Under den andra och tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- 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 alla 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 leder 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 modersmjölken. 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 från läkare. Solaraze bör dock inte appliceras varken på eller runt 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

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

Infektioner och infestationer	
<i>Mycket sällsynta</i>	Pustulösa utslag
Immunsystemet	
<i>Mycket sällsynta</i>	Topikal applikation av stora mängder kan ge upphov till systemiska effekter, bl.a. alla former av överkänslighet (inklusive urtikaria, angioneurotiskt ödem)
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	Hyperestesi, ökat muskeltonus, lokala parestesier
Ögon	
<i>Vanliga)</i>	Konjunktivit
<i>Mindre vanliga</i>	Ögonsmärta, störning av tårflödet
Blodkär	
<i>Mindre vanliga</i>	Blödning
Andningsvägar, bröstkorg 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, 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 administrerings-stället	
Vanliga	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.

Pricktestning 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Eftersom Solaraze har låg systemisk absorption är överdosering mycket osannolik som följd av lokal applicering. Huden bör 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 3000 mg diklofenaknatrium) av Solaraze resulterar i betydande systemiska biverkningar, bör de allmänna behandlingsmetoder som normalt används för behandling av förgiftning med NSAID användas.

Stödjande och symtomatisk behandling skall ges för komplikationer såsom njursvikt, konvulsioner, gastrointestinal irritation och andningsdepression. Magpumpning och användning av medicinskt kol bör 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 hudförändringar 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 företag och där Solaraze användes som behandling i den jämförande armen (Studierna 0908, 1004 och 0702) gav ytterligare belägg 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 likvärdig 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. Total 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). Fyra av 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 implantation 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 postnatale 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 monometyleter 350 och 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. Förpackningsstorlekar 25 g, 50 g, 60 g, 90 g och 100 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar fördestruktion 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

14192

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-03-26/2007-07-25

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-26