

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Solaraze 3 % geeli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen gramma sisältää 30 mg diklofenaakkinatriumia (3 painoprosenttia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Geeli

Kirkas, läpinäkyvä, väritön tai kellertävä geeli.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiinisen keratoosin hoitoon.

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 x 5 cm, käytetään 0,5 grammaa (herneen verran) geeliä. Valmisteen päivittäinen enimmäisannos on 8 grammaa, mikä riittää yhteensä jopa 200 cm²:n kokoisen ihoalueen hoitamiseen. Tavanomainen hoitajakso kestää 60-90 päivää. Hoitjakson 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.

Ikäkkäille:

Tavanomaista aikuisten annosta voidaan käyttää.

Pediatriset potilaat:

Aktiinista keratoosia ei yleensä esiinny pediatrisilla potilailla, eikä sitä ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Tästä syystä Solarazen käytön annossuosituksia ja käyttöaiheita ei ole osoitettu lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Solaraze on vasta-aiheinen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä diklofenaakille, bentsyylialkoholille, makrogolimonometyylietteri 350:lle ja/tai natriumhyaluronaatille.

Ristireaktion takia potilaiden, joilla on ollut yliherkkyysoireita (esim. astmaoireita, allerginen nuha tai nokkosihottuma) asetyylisalisylihapolle tai muille steroideihin kuulumattomille tulehduskipulääkkeille, ei tulisi käyttää geeliä.

Solaraze on vasta-aiheinen 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). Tuotetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut aktiivinen mahahaava tai maha-suolistoverenvuotoa tai heikentynyt sydämen, maksan tai munuaisten toiminta, sillä systeemisistä haittavaikutuksista, joihin liittyy munuaisaffektio, on havaittu yksittäistapauksina, kun tulehduskipulääkkeitä on käytetty paikallisesti.

Steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) tiedetään vaikuttavan verihiihtaleiden 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

4.6 Hedelmällisyys, 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 lisääntymistoksisuutta. 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 verihituleiden aggregaation estolle, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin
- kohdun supistusten heikentymiselle, mikä voi johtaa viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen
- lisääntyneelle turvotusriskille äidillä

Tämän vuoksi diklofenaakki 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 imetettävään 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

Iholle annosteltu topikaalinen diklofenaakki ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmin raportoituja reaktioita 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 on lueteltu taulukossa 1 MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -elinjärjestelmäluokan mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleiset (>1/10); yleiset (≥1/100, <1/10); melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100); harvinaiset (≥1/10 000, <1/1000); hyvin harvinaiset (<1/10 000); tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Hoitoon liittyvät haittavaikutukset elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin

Infektiot	
<i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i>	Märkärakkulainen ihottuma
Immuunijärjestelmä	
<i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i>	Suuren määrän paikallinen annostelu saattaa aiheuttaa systeemisiä vaikutuksia, myös yliherkkyyttä (mukaan lukien nokkosihottuma, angioneuroottinen edeema)

Hermosto	
<i>Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)</i>	Hyperestesia, hypertonia, paikallinen parestesia
Silmät	
<i>Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)</i>	Konjunktiviitti
<i>Melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100)</i>	Silmäkipu, kyynelnesteen erityksen häiriö
Verisuonisto	
<i>Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)</i>	Verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
<i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i>	Astma
Ruansulatuselimistö	
<i>Melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100)</i>	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
<i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i>	Ruoansulatus- kanavan verenvuoto
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)</i>	Dermatiitti (mukaan lukien kosketusihottuma), ihottuma, kuiva iho, eryteema, turvotus, kutina, ihottuma, hilseilevä ihottuma, ihon liikakasvu, ihon haavaumat, rakkulaihottuma
<i>Melko harvinaiset (≥ 1/1000, < 1/100)</i>	Hiustenlähtö, kasvojen turvotus, makulopapulaarinen ihottuma, valoherkkyysreaktio, seborrea
<i>Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1000)</i>	Rakkulaihottuma
<i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i>	Valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)</i>	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)</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.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: 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 Farmakokinetiikka

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 keskihajonta) suun kautta annettuna. Terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on lyhyt (1–2 tuntia). Metaboliiteilla on myös lyhyet 1–3 tunnin terminaaliset puoliintumisajat.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa :

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-/sikiötoksisuutta 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 alumiiniputkessa, 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

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

03.01.2019