

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Verrucutan 5 mg/g + 100 mg/g otopina za kožu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g otopine sadrži 5 mg fluorouracila i 100 mg salicilatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 171,5 mg/g alkohola (etanola) i 80 mg/g dimetilsulfoksida.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za kožu.

Bistra, bezbojna do blago narančasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Obične bradavice (poseban oblik: obične bradavice, veruke (*verrucae*), na mjestu najvećeg pritiska ispod svoda stopala), plosnate juvenilne bradavice na udovima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Općenito, Verrucutan se primjenjuje dva ili tri puta dnevno na svaku bradavicu. Prosječno vrijeme primjene je 6 tjedana. Potrebna je svakodnevna primjena. Nakon uspješnog liječenja, liječenje je potrebno održavati prosječno 1 tjedan više.

Pedijatrijska populacija

Verrucutan se ne smije primjenjivati u dojenčadi.

Način primjene

Za primjenu na kožu.

Verrucutan smije biti u kontaktu samo s bradavicom, a ne i s okolnom zdravom kožom koja okružuje bradavicu; gdje je potrebno, okolnu kožu je potrebno prekriti pastom ili mašću. Preporučuje se obrisati špatulu o vrat bočice prije nanošenja. Za vrlo male bradavice, potrebno je primijeniti čačalicu ili nešto slično tome umjesto špatule za preciznu primjenu.

Prije svake nove primjene lijeka Verrucutan, potrebno je ukloniti postojeći sloj nastalog filma s bradavice tako što ćete ga jednostavno oljuštiti.

U slučaju periungualnih i osobito subungualnih bradavica morate biti sigurni da matica nokta (matrix) nije oštećena i da lijek Verrucutan ne može ući u ležište nokta.

Područje koje je potrebno liječiti ne smije biti veće od 25 cm².

Iskustvo pokazuje da je u mnogim slučajevima, primjerice gdje su vrlo istaknute obične i plantarne bradavice, korisno da liječnik ukloni tkivo odumrlo tijekom liječenja lijekom Verrucutan.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Verrucutan se ne smije primjenjivati tijekom dojenja, trudnoće, kao i u žena u kojih se trudnoća ne može sa sigurnošću isključiti (vidjeti dio 4.6).

Verrucutan se ne smije primjenjivati u dojenčadi i bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Verrucutan se ne smije primjenjivati sa brivudinom, sorivudinom i analozima. Brivudin, sorivudin i analozi su snažni inhibitori dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), enzima koji sudjeluje u razgradnji fluorouracila (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.5).

Verrucutan nije namijenjen za primjenu na velikim područjima kože (područje kože ne veće od 25 cm²).

Verrucutan ne smije doći u kontakt s očima i sluznicama.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Verrucutan sadrži citostatsku tvar fluorouracil.

Nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD)

Enzim dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) igra važnu ulogu u razgradnji fluorouracila. Inhibicija, nedostatak ili smanjena aktivnost ovog enzima može dovesti do akumulacije fluorouracila. Međutim, budući da je perkutana apsorpcija fluorouracila zanemariva kada se Verrucutan primjenjuje u skladu s odobrenim informacijama o propisivanju lijeka, ne očekuju se razlike u sigurnosnom profilu Verrucutana u ovoj potpopulaciji i ne očekuje se da će biti potrebna prilagodba doze.

Bolesnike koji uzimaju fenitoin istodobno s fluorouracilom je potrebno redovito pratiti zbog porasta vrijednosti fenitoina u plazmi.

Ako su područja kože s tankim epidermisom zahvaćena bradavicama, Verrucutan je potrebno rjeđe primjenjivati i češće pratiti tijekom liječenja, jer salicilna kiselina u lijeku Verrucutan ima snažan omekšavajući učinak na rožnati sloj (*stratum corneum*) što može dovesti do stvaranja ožiljaka.

Za bradavice koje imaju jaku sklonost orožnjavanju ponekad je potrebno prethodno liječenje flasterima salicilatne kiseline.

Verrucutan se ne smije koristiti na lezijama koje krvare.

U bolesnika sa somatosenzornim poremećajima (npr. onima s dijabetes melitusom), potreban je strogi medicinski nadzor zahvaćenog liječenog područja.

Nakon svake uporabe, bočicu morate čvrsto zatvoriti, jer će se inače lijek osušiti i neće se moći pravilno koristiti.

Jednom kad se osuši, Verrucutan se više ne smije koristiti. Otopina se također ne smije koristiti ako se pojave kristali.

Morate osigurati da tijekom primjene lijek Verrucutan ne dođe u kontakt s tekstilom ili akrilima (npr. akrilne kade za kupanje) jer otopina može uzrokovati mrlje koje se ne mogu ukloniti prije stvaranja sloja laka.

Upozorenje: opasnost od požara. Držati podalje od otvorene vatre i plamena.

Ovaj lijek sadrži dimetilsulfoksid koji može nadražiti kožu.

Ovaj lijek sadrži alkohol (etanol) koji može izazvati osjećaj pečenja na oštećenoj koži.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Enzim dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) igra važnu ulogu u razgradnji fluorouracila. Antivirusni analozi nukleozida, npr. brivudin i sorivudin, mogu uzrokovati drastičan porast koncentracije

fluorouracila ili drugih fluoropirimidina u plazmi te time povezanog povećanja toksičnosti. Stoga je potreban vremenski period od najmanje 4 tjedna između primjene fluorouracila i brivudina, sorivudina i analoga.

U slučaju nenamjerne primjene analoga nukleozida kao što su brivudin i sorivudin u bolesnika liječenih fluorouracilom, potrebno je poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti fluorouracila. Ako je potrebno, hospitalizacija je indicirana. Potrebno je primijeniti sve mjere za sprječavanje sistemskih infekcija i dehidracije.

Tijekom istodobne primjene fenitoina i sistemskog fluorouracila prijavljene su povećane vrijednosti fenitoina u plazmi, koje mogu uzrokovati simptome intoksikacije fenitoinom (vidjeti dio 4.4).

Nema dokaza o bilo kakvoj relevantnoj sistemskoj apsorpciji salicilatne kiseline. Međutim, apsorbirana salicilatna kiselina može stupiti u interakciju s metotreksatom i sulfonilurejom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Do danas nema dostupnih podataka o topikalnoj primjeni fluorouracila u trudnica. Tijekom sistemske primjene fluorouracila primijećen je teratogeni učinak u životinja.

Verrucutan je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se fluorouracil ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko nakon topikalne primjene. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad.

Verrucutan je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U studijama plodnosti sistemski primijenjen fluorouracil je pokazao prolaznu neplodnost u muškaraca i smanjenu stopu plodnosti u ženki glodavaca. Međutim, nije vjerojatno značajno prilikom primjene u ljudi zbog veoma male apsorpcije djelatnih tvari lijeka Verrucutan na koži.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Verrucutan ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, nuspojave su niže navedene u padajućem nizu prema učestalosti.

Sljedeće kategorije se koriste za izražavanje učestalosti nuspojava:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	na mjestu primjene: eritem, upala, iritacija kože (uključujući osjećaj pečenja), bol, svrbež
	često	na mjestu primjene: krvarenje, erozije kože, kraste
	manje često	na mjestu primjene: dermatitis, edem,

		ulceracije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	deskvamacija
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji oka	manje često	suhe oči, svrbež očiju, pojačano suzenje očiju

U rijetkim slučajevima, jaki osjećaj žarenja može dovesti do prestanka terapije.

Kao rezultat snažnog omekšavajućeg učinka na rožnati sloj (*stratum corneum*), može se pojaviti vrlo blijeda diskoloracija i ekfolijacija kože osobito oko bradavice.

Zbog sadržaja salicilatne kiseline mogu se pojaviti blagi znakovi nadražaja kože kao dermatitis i kontaktne alergijske reakcije koristeći ovaj lijek u osjetljivih bolesnika, koje se manifestiraju kao svrbež, crvenilo i mjehurići na koži čak i izvan područja kontakta (tzv. diseminirana reakcija).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nakon primjene lijeka Verrucutan na površini kože od 25 cm², primijenjena je količina od 0,2 g lijeka Verrucutan, a prema tome i 1 mg fluorouracila (FU). Za osobu težine 60 kg, 1 mg fluorouracila (FU) je ekvivalentno dozi od 0,017 mg/kg tjelesne težine. Sistemska intoksikacija se pojavljuje pri intravenskim dozama od 15 mg/kg tjelesne težine i zbog toga može biti isključena zbog tisuću puta više sigurnosne granice. Štoviše, sigurnosna granica se dodatno značajno povećava budući da se perkutana apsorpcija fluorouracila (FU) iz lijeka Verrucutan ne odvija u znatnoj mjeri (vidjeti također dio 5.2).

Budući da je nakon perkutane apsorpcije salicilatne kiseline vrijednost u serumu iznad 5 mg/dL teško dostići (vidjeti dio 5.2), intoksikacija salicilatima može biti zapravo isključena ako se Verrucutan primjenjuje kako je navedeno.

Rani simptomi intoksikacije salicilatima mogu se jedino pojaviti ako su serumske vrijednosti iznad 30 mg/dL. Oni se manifestiraju kao zvonjenje u ušima, tinitus s oštećenjem sluha, epistaksa, mučnina, povraćanje, nadraženost i suhoća sluznice.

Ako se primjenjuju na koži kako je opisano, sistemska intoksikacija je stoga malo vjerojatna za obje djelatne tvari (vidjeti ranije). Međutim, ako se preporučena učestalost doziranja značajno prekorači, učestalost lokalnih reakcija i njihova težina na mjestu primjene je povećana.

Pedijatrijska populacija

Mala djeca imaju drugačiji omjer površine tijela u odnosu na tjelesnu masu u odnosu na odrasle. Stoga, ako se maksimalno preporučeno područje liječenja ili učestalost liječenja značajno prekorači, povećan je rizik od intoksikacije salicilatnom kiselinom, osobito u male djece.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali dermatološki pripravci; Bradavice i preparati za liječenje klavusa (kurjih očiju)

ATK oznaka: D11AF

Mehanizam djelovanja fluorouracila:

Djelatna tvar fluorouracil (FU) je citostatska tvar s antimetaboličkim djelovanjem.

Zbog strukturne sličnosti s timinom koji se pojavljuje u nukleinskim kiselinama (5-metiluracil), fluorouracil (FU) sprječava njegovo stvaranje i korištenje te time inhibira sintezu DNK i RNK. Kao rezultat toga, rast virusnih bradavica je inhibiran i pojavljuje se inhibicija rasta osobito u onih stanica koje su, kao i bradavice, u ubrzanj fazi rasta i stoga apsorbiraju fluorouracil (FU) u povećanom opsegu.

Mehanizam djelovanja salicilatne kiseline:

Salicilatna kiselina je dodana zbog njenih keratolitičkih svojstava, čime se potiče prodiranje djelatne tvari, što je posebno teško u slučaju bradavica. Isti učinak se postiže i dimetilsulfoksidom, solubilizatorom za djelatnu tvar FU. Keratolitički učinak salicilatne kiseline posljedica je izravnog učinka na međustanične cementne tvari poznate kao dezmosomi, koji potiču proces orožnjavanja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

U apsorpcijskim ispitivanjima na svinjama, fluorouracil nije pronađen u serumu nakon primjene na koži čak i u slučaju velike količine lijeka Verrucutan, tj. djelatna tvar nije apsorbirana u količinama koje se mogu odrediti konvencionalnim analitičkim metodama (HPLC).

Prema nedavnim ispitivanjima, brzina apsorpcije fluorouracila u ljudi nakon primjene lijeka Verrucutan je značajno ispod 0,1%.

Nakon primjene na koži, lijek Verrucutan stvara čvrsti sloj koji je nakon isparavanja otapala bijele boje. Kao rezultat toga, postiže se okluzivan učinak čime se pospješuje prodiranje djelatne tvari u dublje slojeve bradavice.

Na temelju farmakokinetičkih ispitivanja na životinjama i u ljudi, čini se da je prodiranje salicilatne kiseline brzo, ovisi o bazi formulacije i čimbenicima koji utječu na penetraciju, primjerice stanje kože. Salicilatna kiselina se metabolizira konjugacijom s glicinom u salicilurnu kiselinu, s glukuronskom kiselinom na fenolnoj OH skupini u eter glukuronid te na COOH skupini u ester glukuronid, ili hidrosilacijom u gentizinsku kiselinu ili dihidroksibenzojevu kiselinu. Unutar normalnih raspona doze, vrijeme polueliminacije sistemski apsorbirane salicilatne kiseline je između 2 i 3 sata i može rasti do 15-30 sati u visokim dozama zbog ograničenog kapaciteta jetre za konjugaciju salicilatne kiseline.

Topikalnom primjenom salicilatne kiseline (uz poštivanje kontraindikacija), toksične nuspojave se općenito ne očekuju, jer serumske vrijednosti iznad 5 mg/dL gotovo nikada nisu postignute. Rani simptomi salicilatne intoksikacije mogu se jedino pojaviti pri serumskim vrijednostima iznad 30 mg/dL.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Do danas, nema eksperimentalnih podataka o akutnoj i subkroničnoj toksičnosti fluorouracila (FU) pri topikalnoj primjeni. O dozi ovisna sistemski bioraspodjeljivost fluorouracila (FU) se pojavljuje u štakora i dovodi do teških lokalnih reakcija i smrtnih sistemskih učinaka zbog antimetaboličkog učinka fluorouracila (FU). Takve visoke doze (do 10 000 puta više od doza za ljudsku primjenu) nisu postignute lijekom Verrucutan ako se primjenjuje prema uputama.

In vitro, fluorouracil (FU) je mutagen na nekim testovima sojeva. Kancerogenost fluorouracila (FU) je ispitivana u nekoliko ispitivanja u glodavaca bez pojave učinka. Štoviše, u jednom ispitivanju, kancerogenost fluorouracila (FU) se pokazala u miševa nakon intraperitonejske (IP) primjene. Nekoliko ispitivanja pokazuju da fluorouracil (FU) može imati teratogene ili embriotoksične učinke pri sistemskoj primjeni u velikim dozama, ali manje ili bez učinka na plodnost ili opću sposobnost reprodukcije. Studije plodnosti sa sistemski primijenjenim fluorouracilom (FU) pokazuju prolaznu neplodnost u muškaraca i smanjenu stopu plodnosti u ženki glodavaca. Međutim, takav učinak u ljudi je gotovo bez značaja zbog veoma male apsorpcije pri primjeni na koži.

Salicilatna kiselina ima nisku akutnu toksičnost, ali može potaknuti kožne reakcije nakon topikalne primjene pri visokim dozama.

Do danas, nije poznato ima li salicilatna kiselina mutagene, karcinogene i teratogene učinke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Dimetilsulfoksid

Etanol, bezvodni

Etilacetat

Pioksilin

Kopoli(butilmetakrilat/metilmetakrilat) (80:20)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica (tip III) s polietilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu s navojem i špatulom.

Veličine pakiranja: 13 mL (12,3 g) i 14 mL (13,2 g) otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o., Zavrtnica 17, 10000 Zagreb, Republika Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-144904376

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. lipnja 2017.

Datum obnove odobrenja: 10. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21.12.2022.