

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Solaraze 3 %, gel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram inneholder 30 mg diklofenaknatrium (3 % w/w).

Hjelpestoff med kjent effekt:
1 g gel inneholder 10 mg benzylalkohol

For fullstendig liste over hjelpestoffer,, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Gel
En klar, gjennomsiktig, fargeløs eller lysegul gel.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til behandling av aktinisk keratose (AK).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Voksne: Solaraze påføres lokalt på det affiserte området to ganger daglig, hvor gelen smøres forsiktig inn i huden. Mengden avhenger av det affiserte områdets størrelse. 0,5 gram (på størrelse med en ert) av gelen brukes normalt til en lesjon på 5 cm x 5 cm. Den maksimale daglig mengden på 8 gram preparat er nok til samtidig behandling av inntil 200 cm² hudoverflate. Behandlingen varer vanligvis i 60 til 90 dager. Maksimal effektivitet er observert der behandlingen varer i nærmere 90 dager. Fullstendig heling av lesjonen(e) eller optimal terapeutisk virkning blir ikke nødvendigvis synlig før inntil 30 dager etter at behandlingen ble avsluttet.

Eldre pasienter: Ordinær voksen dose kan brukes.

Pediatrisk populasjon: AK er en tilstand som vanligvis ikke ses hos den pediatriske populasjonen, som ikke har blitt undersøkt. Doseanbefalinger og indikasjoner for bruk hos barn er derfor ikke fastslått.

4.3 Kontraindikasjoner

Solaraze er kontraindisert hos i pasienter med kjent overfølsomhet for diklofenak, benzylalkohol, makrogolmonometyler 350 og/eller natriumhyaluronat.

På grunn av kryssreaksjoner, bør gelen ikke brukes av pasienter som har hatt overfølsomhetsreaksjoner som symptomer på astma, allergisk rinit eller urtikaria, eller overfor acetylsalicylsyre eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID-er).

Bruk av Solaraze er kontraindisert under et svangerskaps tredje trimester (se punkt 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sannsynligheten for at det vil oppstå systemiske bivirkninger etter topisk bruk av Solaraze er svært liten, sammenlignet med hyppigheten av bivirkninger av oral diklofenak, grunnet lav systemisk absorpsjon med Solaraze. Muligheten for systemiske bivirkninger etter bruk av Solaraze lokalt kan imidlertid ikke utelukkes hvis produktet brukes på større hudområder og i en lengre periode (se produktinformasjon for systemiske formuleringer av diklofenak). Dette produktet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere og/eller aktive gastrointestinal ulcerasjon eller blødning, eller redusert hjerte-, lever- eller nyrefunksjon, da isolerte tilfeller av systemiske bivirkninger, bl.a. nyresykdom, er rapportert i forbindelse med lokalt administrerte antiflogistika.

Det er kjent at ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) kan påvirke trombocyttfunksjonen. Selv om sannsynligheten for systemiske bivirkninger er svært lav, bør en vise forsiktighet hos pasienter med intrakraniell blødning eller blødningsdiatese.

Direkte sollys, inkl. solarium, bør unngås under behandling. Hvis det oppstår sensitivitesreaksjoner i huden, bør behandlingen seponeres.

Solaraze bør ikke påføres sår, infeksjoner eller eksfoliativ dermatitt i huden. Ikke la det komme i kontakt med øynene eller slimhinner og det må ikke inntas.

Avslutt behandlingen hvis det utvikles et generelt hudutslett etter påføring av produktet.

Diklofenak påført lokalt kan brukes med ikke-okklusive bandasjer, men bør ikke brukes med en lufttett tildekning.

Dette legemidlet inneholder 10 mg benzylalkohol i hvert gram. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner og milde lokale irritasjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden systemisk absorpsjon av diklofenak etter lokal bruk er svært lav er slike interaksjoner svært lite sannsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Systemisk konsentrasjon av diklofenak er lavere etter lokal bruk, sammenlignet med orale formuleringer. Med henvisning til erfaringer fra behandling med NSAID med systemisk opptak anbefales følgende:

- Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditeten og/eller embryo-/foster-utviklingen negativt. Data fra epidemiologiske studier tyder på en økt risiko for abort og misdannelser av hjerte og gastroschise etter bruk av prostaglandinsyntesehemmere tidlig i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulær misdannelse ble økt fra under 1 % til ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dosen og varigheten av behandlingen.
- Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Hos dyr er det vist at administrering av en prostaglandinsyntesehemmer har resultert i økt pre- og post-implantasjonstap og embryo-fosterdødelighet. I tillegg er det rapportert økt insidens av ulike misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som har blitt gitt prostaglandinsyntesehemmere i den organogenetiske perioden.

I første og andre trimester av graviditeten bør ikke diklofenak gis, dersom det ikke er klart nødvendig. Hvis diklofenak brukes av en kvinne som forsøker å bli gravid, eller i første eller andre trimester i graviditeten, bør dosen (< 30 % av kroppsoverflaten) holdes så lav som mulig og varigheten av behandlingen være så kort som mulig (ikke lenger enn 3 uker).

I andre og tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere eksponere fosteret for:

- Funksjonell nyreskade hos fosteret. Fra den 12. uken: oligohydramnios (vanligvis reversibel etter avsluttet behandling), eller anamnios (spesielt ved langvarig eksponering). Etter fødselen: nyresvikt kan vedvare (spesielt ved eksponering sent eller langvarig).
- Lunge- og hjertetoksitet hos fosteret (pulmonal hypertensjon med prematur lukning av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon). Denne risikoen finnes fra begynnelsen av 6. måned og øker hvis det brukes nært opptil termin.

I tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere eksponere moren og den nyfødte for:

- Mulig forlengelse av blødningstiden, en anti-aggregeringseffekt som kan forekomme også i svært lave doser.
- Hemming av uteruskontraksjoner som resulterer i forsinket eller forlenget fødsel.
- Økt risiko for ødemdannelse hos moren.

Som en konsekvens er Solaraze kontraindisert i tredje trimester av graviditet (se pkt. 4.3).

Amming:

Som andre NSAID passerer diklofenak over i brystmelk i små mengder. I anbefalte terapeutiske doser med Solaraze forventes imidlertid ingen effekt på det ammede spebarnet. På grunn av mangel på kontrollerte kliniske studier hos ammende kvinner, bør produktet bare brukes etter råd fra helsepersonell ved amming. Ved denne omstendighet skal Solaraze ikke brukes på brystene til ammende mødre eller på store hudområder andre steder, og heller ikke i lengre tidsperioder (se pkt. 4.4).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lokal bruk av diklofenak på huden har ingen påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Blant de hyppigst rapporterte bivirkningene er hudreaksjoner som kontaktdermatitt, erytem, og utslett eller reaksjoner på påføringsstedet som inflammasjon, irritasjon, smerte og blemmedannelse. Studier tyder ikke på at det finnes noen aldersrelatert økning eller mønster på reaksjonene.

Bivirkninger er listet opp i tabell 1 i henhold til "Medical Dictionary for Regulatory Activities" (MedDRA) organklasser og etter fallende frekvens definert som følger: svært vanlige ($> 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert etter organsystem og frekvens

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært sjeldne ($< 1/10\,000$):	Pustulært utslett
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne ($< 1/10\,000$):	Topikal applikasjon av store mengder kan føre til systemiske effekter, inkludert alle former av overfølsomhet (inkl. urtikaria, angioneurotisk ødem)
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Hyperestesi, hypertoni, lokal parestesi
Øyesykdommer	

Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Konjunktivitt
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Øyesmerter, lakrimasjonsforstyrrelser
Karsykdommer	
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Blødning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$):	Astma
Gastrointestinale sykdommer	
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Abdominalsmerter, diaré, kvalme
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$):	Gastrointestinal blødning
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Dermatitt (inkl. kontaktdermatitt), eksem, tørr hud, erytem, ødem, kløe, utslett, skjellede hud, hypertrofisk hud, sår i huden, vesikulobulløst utslett
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):	Alopesi, ansiktsødem, makulopapuløst utslett, seborré
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$):	Bulløs dermatitt
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$):	Fotosensitivitetsreaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$):	Nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$):	Reaksjoner på påføringsstedet (inkl. inflammasjon, irritasjon, smerte og prikking eller blemmedannelse på behandlingsstedet)

Det har vært rapportert om midlertidig misfarging av håret på påføringsstedet. Dette går som regel tilbake til normalt etter at behandlingen avsluttes.

Plastertestning av tidligere behandlede pasienter indikerer en sannsynlighet på 2,18 % for allergisk kontaktdermatittsensibilisering (type IV) overfor diklofenak med foreløpig ukjent klinisk relevans. Kryssreaksjon overfor andre NSAID-er er lite sannsynlig. Serumtesting av mer enn 100 pasienter indikerte ikke noe nærvær av type I antidiklofenakantistoffer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

På grunn av Solarazes lave systemiske absorpsjon, er overdosering svært usannsynlig som følge av topisk bruk. Huden bør imidlertid skylles med vann. Det har ikke forekommet noen kliniske tilfeller av at inntak av Solaraze har medført overdosering.

Hvis det skulle oppstå utilsiktet inntak (100 g Solaraze gel inneholder diklofenaknatrium tilsvarende 3000 mg) som fører til signifikante systemiske bivirkninger, bør det brukes generelle terapeutiske tiltak som vanligvis tas i bruk for å behandle forgiftning med ikke-steroide antiinflammatoriske midler.

Støttende og symptomatisk behandling bør gis ved komplikasjoner som nyresvikt, kramper, gastrointestinal irritasjon og respirasjonsdepresjon. Gastrisk dekontaminering og bruk av aktivt kull bør vurderes, spesielt kort tid etter inntaket. Spesifikke behandlingstiltak som forsert diurese og dialyse har trolig liten terapeutisk nytte for å eliminere NSAID-er pga. høy grad av proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, ATC-kode: D11 A X 18

Virkningsmekanisme: Diklofenak er et ikke-steroid, antiinflammatorisk middel. Virkningsmekanismen av diklofenak ved AK kan være relatert til hemming av syklooksigenasereaksjonsveien som fører til redusert syntese av prostaglandin E₂ (PGE₂). I tillegg har immunhistokjemi (IHC) på hudbiopsier vist at diklofenaks kliniske effekt ved AK hovedsakelig skyldes anti-inflammatoriske, anti-angiogene og muligens anti-proliferative effekter og apoptoseinduserende mekanismer.

Farmakodynamiske effekter: Solaraze har vist seg å rense AK-lesjoner med maksimal terapeutisk effekt 30 dager etter avsluttet behandling med medikamentet.

Klinisk effekt og sikkerhet: Data fra 3 firmasponsede, randomiserte, dobbeltblindede kliniske studier hvor Solaraze ble brukt som en sammenligningsarm (studie 0908, 1004 og 0702), gir ytterligere holdepunkter for effekten til Solaraze ved behandling av AK-lesjoner (inkl. hyperkeratotiske lesjoner) på tvers av en rekke endepunkter. Spesifikt viste Solaraze-armen histologiske clearance-rater mellom 47,6 % og 54,1 %, mens disse var mellom 33,9 % og 42,7 % for vehikkel. Komplet klinisk clearance av AK-lesjoner ble oppnådd hos 37,9 % og 23,4 % av pasientene henholdsvis 30 (n = 11/29) og 60 dager etter behandling (n = 76/380).

I en trearmet studie som sammenlignet 0,5 % 5-FU, Solaraze og vehikkel, var begge de aktive armene bedre enn vehikkel med hensyn til histologisk og komplett kureringsrate, mens 0,5 % 5-FU ikke var dårligere enn Solaraze og viste høyere histologisk clearance (70,1 % mot 54,1 %).

Moderat til signifikant forbedring ble rapportert ved bruk av utprøvers og pasientens totalvurdering (Global Improvement Index) etter behandling med Solaraze.

Observasjons- og oppfølgingsdata etter 1 år indikerer at etter behandling med Solaraze, ble det oppnådd komplett clearance hos 28,8 % og 36,8 % henholdsvis 6 og 12 måneder etter behandling (18,9 % og 25,0 % med placebo ved tilsvarende tidspunkter).

Effekten til Solaraze har blitt undersøkt hos 32 pasienter (24 på Solaraze, 8 på placebo) som tidligere hadde gjennomgått organtransplantasjon, og nå hadde et stabilt graft. Solaraze var bedre enn vehikkel med hensyn til både komplett clearance av AK-lesjoner (41 % mot 0 %) og lesjonsstallreduksjon (53 % mot 17 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Gjennomsnittsabsorpsjon gjennom huden varierer mellom <1-12 % med stor individuell variabilitet. Absorpsjon avhenger av mengden topisk dose som påføres, samt applikasjonssted.

Distribusjon: Diklofenak bindes sterkt til serum albumin.

Biotransformasjon: Biotransformasjonen av diklofenak skjer til dels ved konjugering av det intakte molekylet, men i hovedsak ved enkelt og multipl hydroksylering som resulterer i flere fenoliske metabolitter, der de fleste omdannes til glukuronid-konjugater. To av disse fenoliske metabolittene er biologisk aktive, men i langt mindre grad enn diklofenak. Metabolismen av diklofenak etter perkutan og oral administrasjon er ganske lik.

Eliminasjon: Diklofenak og dets metabolitter skilles hovedsakelig ut i urinen. Systemisk clearance av diklofenak fra plasma er 263 ± 56 ml/min (gjennomsnittets verdi $\pm$ standardavvik) etter oral administrasjon. Terminal plasmahalveringstid er kort (1-2 timer). Metabolittene har også kort terminal halveringstid på 1-3 timer.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper: Etter topisk applisering, er absorpsjonen av diklofenak i normal og kompromittert epidermis sammenlignbare, selv om det er stor interindividuell variasjon. Systemisk absorpsjon av diklofenak er ca. 12 % av administrert dose for skadet hud og 9 % for intakt hud.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Publiserte dyrestudier har vist at når legemiddelet gis oralt, rammer hovedbivirkningen mage- og tarmkanalen. Diklofenak hemmer ovulasjon hos kaniner og svekket implantasjon og tidlig embryoutvikling hos rotter. Potensiell embryo/foster toksisitet av diklofenak ble evaluert hos tre dyrearter (rotte, mus og kanin). Føtal dødelighet og veksthemming fant sted ved toksiske doser hos moryret. På grunnlag av tilgjengelige data anser er diklofenak imidlertid ikke ansett for å være teratogen. Gestasjonsperioden og fødselens varighet var forlenget ved bruk av diklofenak. Doser lavere enn toksiske doser hos moryret hadde ingen effekt på postnatal utvikling. Resultater fra omfattende testing av genotoksitet- og karsinogenitet tyder på at det er lite sannsynlig at diklofenak ville utgjøre en signifikant karsinogen fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhyaluronat, benzylalkohol, makrogolmonometyleter 350 og rensset vann.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter at tuben er åpnet: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Produktet leveres i et epoksyfenol-foret forseget aluminiumsrør med hvit polypropylenskrue i enden med gjennomboet spiss, i størrelser på 25 g, 50 g, 60 g, 90 g, og 100 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
08022 Barcelona
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

02-1566

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2003-05-27 / 2007-07-25

10. OPPDATERINGSDATO

07.01.2021