

1. LEGEMIDLETS NAVN

Actikerall 5 mg/g / 100 mg/g liniment, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g (= 1,05 ml) liniment, oppløsning inneholder 5 mg fluorouracil og 100 mg salisylsyre.

Hjelpestoff med kjent effekt:

1 g oppløsning inneholder 80 mg dimetylsulfoksid og 160 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Liniment, oppløsning.

Actikerall er en klar, fargeløs til svakt oransjehvit oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Actikerall er indisert for topisk behandling av lett følbare og/eller moderat tykke hyperkeratotiske aktiniske keratoser (grad I/II) hos immunokompetente voksne pasienter.

Grad I/II intensitet er basert på 4-punktsskalaen til Olsen et al. (1991), se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Actikerall påføres én gang per dag på det affiserte området (opptil 25 cm²) til lesjonene er helt borte eller i opptil maksimalt 12 uker. Dersom alvorlige bivirkninger forekommer, må du redusere hyppigheten til tre ganger per uke til bivirkningene blir mindre. Hvis hudområder med tynn epidermis behandles, skal oppløsningen påføres mindre hyppig, og behandlingens forløp må overvåkes oftere.

Respons kan ses så tidlig som etter fire uker (se pkt. 5.1). Respons øker over tid og data er tilgjengelige for behandling i opp til 12 uker. Fullstendig tilheling av lesjon(er) eller optimal terapeutisk effekt vil kanskje ikke være tydelig før opp til åtte uker etter avslutning av behandlingen. Behandling skal fortsette selv om respons ikke ses etter de første fire ukene.

Ved vurdering av alternativer for å behandle tilbakevendende lesjoner bør legen ta i betraktning at effekten av ny behandling med Actikerall ikke er formelt målt i kliniske studier.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Actikerall i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen aktiniske keratoser.

Eldre populasjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Administrasjonsmåte

Actikerall er kun til kutan bruk. Det er erfaring med å behandle opp til ti enkeltlesjoner samtidig. Flere aktiniske keratoser og omliggende hud kan behandles samtidig, dersom behandling av områder foretrekkes. Det totale området med hud som behandles med Actikerall samtidig, bør ikke overskride 25 cm² (5 cm x 5 cm).

Actikerall påføres ved hjelp av penselapplikatoren som er forbundet med lukkingshetten. For å unngå å få for mye oppløsning på penselen bør penselen tørkes av i flaskehalsen før påføring, men det må være nok til at det dannes en film når det tørker.

Området som behandles bør ikke tildekkes etter påføring, og oppløsningen bør få tørke og danne en film over området. Hver gang Actikerall påføres på nytt, bør den eksisterende filmen fjernes først ved å trekke den forsiktig av. Varmt vann kan hjelpe med å fjerne filmen. Actikerall bør ikke påføres hud dekket med hår. Bruk på hud dekket med hår kan medføre sammenfiltring av hår i det affiserte området. Ved påføring på hud dekket med hår bør barbering eller andre egnede hårfjerningsmetoder vurderes før påføring av Actikerall.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Actikerall er kontraindisert under graviditet og amming (se pkt. 4.6).

Actikerall må ikke brukes til å behandle pasienter med nyresvikt.

Actikerall må ikke brukes sammen med brivudin, sorivudin og analoger. Brivudin, sorivudin og analoger er potente hemmere av det fluorouracil-nedbrytende enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) (se også punkt 4.5).

Actikerall må ikke komme i kontakt med øynene eller slimhinner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

DPD-enzym

Enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) spiller en viktig rolle i nedbrytingen av fluorouracil. Hemming av, mangel på eller redusert aktivitet av dette enzymet kan føre til akkumulering av fluorouracil. Ettersom absorpsjon av fluorouracil er ubetydelig når Actikerall administreres som anbefalt, forventes det ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen til Actikerall i denne underpopulasjonen, og ingen dosejustering er nødvendig.

Sensoriske forstyrrelser

Hos pasienter med sensoriske forstyrrelser (f.eks. pasienter med diabetes mellitus) er det nødvendig med tett medisinsk overvåkning av behandlingsområdet.

Eksponering av sol

Aktinisk keratose skyldes kronisk UV-skade, og en eventuell lokal irritasjon der Actikerall er påført, kan forverres ved eksponering av sol. Pasienter bør få råd om å beskytte huden mot for stor eller kumulativ eksponering, særlig på området som blir aktivt behandlet.

Andre hudlidelser

Det er ingen erfaring med behandling av aktinisk keratose på et område som også er påvirket av en annen hudsykdom, og legen må ta hensyn til at resultatet av behandlingen kan være forskjellig.

Det finnes ingen erfaring med behandling av basalecellekarsinom (BCC) og Bowens sykdom, som derfor ikke bør behandles med legemidlet.

Generelt

Actikerall inneholder det cytostatiske midlet fluorouracil.

Actikerall bør ikke brukes på blødende lesjoner.

Flasken må lukkes godt etter bruk. Hvis ikke, vil oppløsningen tørke ut raskt og kan ikke lenger brukes på riktig måte.

Oppløsningen skal ikke brukes hvis det forekommer krystaller.

Actikerall-oppløsningen bør ikke komme i kontakt med tekstiler eller akryl (f.eks. badekar av akryl) siden oppløsningen kan forårsake permanente flekker.

Forsiktig lett antennelig: holdes borte fra åpen flamme, tente sigaretter eller enkelte elektriske apparater (for eksempel hårtørker).

Dette legemidlet inneholder dimetylsulfoksid, som kan være irriterende på huden.

Dette legemidlet inneholder 160 mg alkohol (etanol) i hvert gram. Legemidlet kan gi en brennende følelse på skadet hud.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Enzymet dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) spiller en viktig rolle i nedbrytingen av fluorouracil. Antivirale nukleosid-analoger som brivudin og sorivudin kan føre til en drastisk økning i plasmakonsentrasjoner av fluorouracil eller andre fluoropyrimidiner og dermed en økning i toksisitet. Av denne grunn må det være en intervall på minst 4 uker mellom bruk av fluorouracil og brivudin, sorivudin og analoger.

I tilfelle administrasjon av nukleosid-analoger som brivudin og sorivudin ved et uhell til pasienter som behandles med fluorouracil, må effektive tiltak for å redusere fluorouracil-toksisitet settes i verk. Innleggelse på sykehus kan være indisert. Alle nødvendige tiltak for å beskytte mot systemiske infeksjoner og dehydrering må settes i verk.

Forhøyede plasmanivåer av fenytoin som fører til symptomer på fenytoinforgiftning har blitt rapportert ved konkomitant administrasjon av systemisk fluorouracil og fenytoin.

Det er ingen bevis for relevant systemisk absorpsjon av salisylsyre, absorbert salisylsyre kan imidlertid interagere med metotreksat og sulfonylurea.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av topisk fluorouracil hos gravide kvinner. En teratogen effekt av systemisk administrert fluorouracil er observert hos dyr (se punkt 5.3). Salisylsyre kan påvirke resultatet av graviditet hos gnagere på en negativ måte.

Actikerall er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om fluorouracil eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker etter topisk påføring. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Actikerall er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Fertilitetsstudier med systemisk fluorouracil resulterte i en forbigående infertilitet hos gnagere av hankjønn og i en reduksjon av graviditetsrater hos gnagere av hunkjønn. Det er imidlertid usannsynlig at dette har betydning for mennesker på grunn av den svært begrensede absorpsjonen av aktive forbindelser etter liniment administrasjon av Actikerall.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Actikerall har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Mild til moderat irritasjon og betennelse på påføringsstedet forekom hos de fleste pasienter som ble behandlet med oppløsningen for aktinisk keratose. I tilfelle alvorlige bivirkninger kan frekvensen for behandlingen reduseres.

Siden legemidlet har en svært kraftig mykgjørende effekt på stratum corneum, kan det forekomme hvitaktige misfarginger og avskalling på huden, særlig i området rundt den aktiniske keratosen.

På grunn av innholdet av salisylsyre kan bruk av dette legemidlet føre til lette tegn på irritasjon, for eksempel dermatitt og kontaktallergiske reaksjoner hos forhåndsdisponerte pasienter. Slike kontaktallergiske reaksjoner kan forekomme i form av kløe, rødhet og små blemmer også utenfor påføringsområdet.

Bivirkningstabell

Bivirkninger i henhold til MedDRA-organklasser og i minkende frekvens er listet opp nedenfor. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$); og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tørre øyne, øyepruritus, økt lakrimasjon.
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Hudeksfoliering
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	På påføringsstedet: erytem, betennelse, irritasjon (inkludert brenning), smerter, pruritus.
	Vanlige	På påføringsstedet: blødning, erosjon, sårskorpe
	Mindre vanlige	På påføringsstedet: ødem, sår, dermatitt

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på påføringsstedet rapporteres hyppig ved behandling med Actikerall og forventes å forekomme, fordi dette er relatert til den farmakologiske virkningen på huden til virkestoffene fluorouracil og salisylsyre. Alvorlige reaksjoner på påføringsstedet kan håndteres ved dosereduksjon (se pkt. 4.2). Ved blødning avbrytes behandlingen til bivirkningen bedres (se pkt. 4.4). Når overflaten til et påføringsområde øker (område opptil 25 cm²), kan frekvensen av bivirkninger på påføringsstedet øke. Særlig kan frekvensen av dermatitt, sårskorpe, erosjon, blødning, ødem være svært vanlig, men frekvensen av sår kan være vanlig.

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

Ved påføring på huden som anbefalt, er systemisk forgiftning med noen av virkestoffene usannsynlig. Betydelig flere påføringer enn anbefalt fører til en økning av frekvensen av reaksjoner på påføringsstedet og deres alvorlighetsgrad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler; Antimetabolitter; Pyrimidinanaloger, ATC-kode: L01BC52

Virkningsmekanisme for fluorouracil

Virkestoffet fluorouracil (FU) er et cytostatisk middel som har en antimetabolitt-effekt. På grunn av den strukturelle likheten med tymin (5-methyluracil) i nukleinsyrer, forhindrer FU dannelsen og bruken av dette, og på den måten hemmes både DNA- og RNA-syntese, noe som kan føre til veksthemning.

Virkningsmekanisme for salisylsyre

Topisk salisylsyre (SA) har en keratolytisk effekt og reduserer hyperkeratosen som er forbundet med aktinisk keratose. Virkningsmekanismen som et keratolytisk og corneolytisk middel er trolig knyttet til dets forstyrrelse av corneocyt-adhesjon, dets oppløsende effekt på intercellulært bindemiddel og dets løsgjøring av corneocytter.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en viktig randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblind, tre-armet, parallellgruppe, multi-senter fase III-studie ble 470 pasienter med aktinisk keratose (AK) grad I til II (se nedenfor) behandlet med Actikerall eller placebo eller en diclofenac-gel (30 mg/g) (DG). 187 pasienter ble eksponert for den faste kombinasjonen Actikerall i opp til 12 uker. Det primære sluttpunktet var en histologisk fjerning av en lesjon 8 uker etter slutten av behandlingen. Topisk behandling med Actikerall viste overlegenhet i forhold til placebo-behandling og DG-behandling. Sekundære effektsluttpunkt, for eksempel totalt lesjonsantall, total AK-lesjonsstørrelse, lesjonsrespons, legens generelle vurdering og forsøkspersonens generelle vurdering av effekt, bekreftet resultatene for det primære sluttpunktet. Hos 72,0 % av forsøkspersonene i Actikerall-gruppen kunne aktinisk keratose ikke lenger oppdages i biopsier som ble tatt, mens ratene for fjerning i DG- og placebogruppene var henholdsvis 59,1 % og 44,8 % (per protokollanalyse). Antall forsøkspersoner med komplett respons (alle lesjoner klinisk fjernet) var også høyest i Actikerall-gruppen, 55,4 % sammenlignet med 32,0 % i DG-gruppen og 15,1 % i placebogruppen. De vanligste bivirkningene av Actikerall var irritasjon på og rundt påføringsstedet (inkludert brenning) (86,1 %) og betennelse på påføringsstedet (73,3 %). Pruritus på påføringsstedet (44,9 %) og smerter på påføringsstedet (25,1 %) forekom også med høy frekvens. Andre bivirkninger var erytemi og erosjon på påføringsstedet. Antallet behandlingsavbrudd på grunn av reaksjoner på huden og på påføringsstedet var lavt (0,5 %).

I en randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblindet, to-armet, parallellgruppe, multi-senter, fase III-studie ble 166 pasienter med aktinisk keratose (AK) grad I til II behandlet med Actikerall eller vehikkel (i forholdet 2:1). Pasientene ble eksponert for behandling i opptil 12 uker ved påføring av Actikerall eller dets vehikkel på et affisert område på 25 cm² med 4 til 10 kliniske aktinisk keratoselesjoner, og i en undergruppe på 30 pasienter med minst 3 subkliniske lesjoner identifisert ved konfokal reflektansmikroskopi (RCM). Det primære endepunktet var komplett klinisk fjerning (CCC) av AK-lesjoner i behandlingsområdet 8 uker etter behandlingsslutt. CCC ble observert hos 49,5 % (intention-to-treat-analyse) eller 55,1 % (per protokollanalyse) i Actikerall-gruppen sammenlignet med henholdsvis 18,2 % eller 19,6 % i vehikkelgruppen. Topisk behandling med Actikerall viste overlegenhet i forhold til vehikkelbehandling. Sekundære effektendepunkter, for eksempel delvis fjerning, totalt lesjonsantall, lesjoners alvorlighetsgrad, legens generelle vurdering og forsøkspersonens generelle vurdering av effekt, bekreftet resultatene for det primære endepunktet.

Ut fra RCM-undergruppeanalyse av komplett fjerning av en klinisk AK enkeltlesjon og lesjonsantall for utvalgte subkliniske lesjoner, ble Actikerall vist å være signifikant mer effektivt enn vehikkel (hhv. 87,5 % vs. 44,4 %, $p=0,0352$ og 89,6 % vs. 47,1 %, $p = 0,0051$).

De fleste bivirkningene av Actikerall var reaksjoner på påføringsstedet, hvorav de fleste var av mild intensitet. Det var 30 tilfeller av blødning på påføringsstedet rapportert hos 27 pasienter (24,1 %) behandlet med Actikerall: 26 av mild, 3 av moderat og 1 av alvorlig intensitet. Fire tilfeller av sår på påføringsstedet ble rapportert hos 3 pasienter (2,8 %) behandlet med Actikerall: 3 av mild og 1 av moderat intensitet. Antallet behandlingsavbrudd på grunn av legemiddelrelaterte reaksjoner på huden og på påføringsstedet i behandlingsgruppen var lavt ($n = 1$, 0,9 %).

Klinisk effekt støttes ytterligere av en fase II, randomisert, parallellgruppe, multi-senterstudie med kryoterapi som sammenligning. Actikerall viste en høyere histologisk rate for fjerning 8 uker etter en 6 ukers behandling ($n = 33$) enn kryoterapi 14 uker etter første behandling på dag 1 og ved behov på dag 21 ($n = 33$) (62,1 % mot 41,9 %). I tillegg ble det funnet en lavere AK-tilbakefallsrate i Actikerall-gruppen ved oppfølging etter 6 måneder (27,3 % mot 67,7 %).

Effekt av Actikerall med hensyn til behandlingsvarighet (fra ≤ 4 til > 12 uker) ble påvist i en multi-senter ikke-intervensjonsstudie hos pasienter med AK grad I til III ($n = 1051$). Omtrent 8 uker etter behandling var gjennomsnittlig reduksjon av lesjonsantall og -størrelse henholdsvis 69,7 % og 82,1 %, som ble oppnådd hos ca. 50 % av pasientene innen mindre enn 6 ukers behandling. Alle behandlingsvarigheter (≤ 4 uker; >4 til ≤ 6 uker; >6 til ≤ 9 uker; >9 til ≤ 12 uker; og >12 uker) viste en gjennomsnittlig reduksjon av lesjonsantall på 65-70 %.

I både fase II- og ikke-intervensjonsstudien ble sikkerhetsprofilen til Actikerall funnet å samsvare med legemidlets bivirkninger (se pkt. 4.8).

I en multi-senter, ikke-intervensjons-, fase IV-studie som undersøkte Actikerall hos pasienter med aktinisk keratose (klinisk grad I eller II i henhold til Olsen) i forhold til behandlingsvarighet ved rutinebehandling, ble også AK-lesjoner på armer, ben og overkropp undersøkt for første gang. Resultatene av analysene vedrørende lokalisering av lesjoner viste at Actikerall påvirket alle behandlede lesjoner uavhengig av deres lokalisering.

Ved avgjørelse om behandling av andre deler av kroppen enn ansikt, panne og bar hodebunn må den epidermale tykkelsen på forskjellige områder tas med i vurderingen. Den gjennomsnittlige epidermale tykkelsen på forskjellige deler av kroppen er publisert som: ansikt 49,4 mikrom, panne 50,3 mikrom, øvre overkropp foran (décolleté) 42,2 mikrom og armer/ben 60,1 mikrom (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).

Lesjonintensitet ved aktinisk keratose ble gradert i henhold til en 4-punktsskala basert på Olsen et al., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grad		Klinisk beskrivelse av intensitetsgradering
0	ingen	ingen AK-lesjon til stede, hverken synlig eller palperbar
I	mild	flate, rosa hudflekker uten tegn på hyperkeratose og erytemi, lett palperbarhet, med AK følt bedre enn sett
II	moderat	rosa til rødaktige papuler og erytematøs plakk med hyperkeratotisk overflate, moderat tykk AK som er lett å se og føle
III	alvorlig	svært tykk og/eller tydelig AK

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Actikerall i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen basert på et legemiddelgruppeunntak for behandling av aktinisk keratose (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I en absorpsjonsstudie utført på griser, ble det ikke sporet noe fluorouracil i serum etter kutan påføring - ikke en gang i store mengder - dvs. at virkestoffet ikke ble absorbert i mengder som kunne spores med standard analysemetoder (HPLC).

Ingen fluorouracilkonsentrasjon over 0,05 mikrog/ml kunne identifiseres hos pasienter med aktinisk keratose (n=12).

I henhold til en farmakokinetisk studie som analyserte absorpsjonsraten for fluorouracil hos mennesker etter påføring på vorter med samme formulering, er dette betydelig under 0,1 %.

Etter påføring på huden danner Actikerall en fast film som blir hvit etter at oppløsningen har fordampet. Dette gir en tettende effekt som fremmer gjennomtrenging av virkestoffene inn i epidermis, der aktiniske keratoser er lokalisert.

Salisylsyre er tilsatt på grunn av dens keratolytiske egenskaper for å forbedre gjennomtrengingen av virkestoffet, noe som er særlig vanskelig ved hyperkeratotisk aktinisk keratose. Den samme effekten oppnås ved hjelpestoffet dimetylsulfoksid, som opptrer som et oppløsende middel for virkestoffet fluorouracil.

Den keratolytiske effekten til salisylsyre er basert på dens direkte virkning på de intracellulære bindemidlene eller desmosomene, som fremmer kornifikasjonsprosessen (cornification process).

Eksperimenter på dyr og farmakokinetiske utprøvinger på mennesker har vist at salisylsyre trenger raskt gjennom overflaten, avhengig av substrat og andre faktorer som påvirker gjennomtrengingen, for eksempel hudens tilstand.

Salisylsyre metaboliseres ved konjugasjon med glysin og danner salisylursyre, der glukuronsyre på den fenoliske OH-gruppen danner eterglukuronid og på COOH-gruppen esterglukuronid, eller ved hydroksylasjon til gentisinsyre og dihydroksybenzosyre. I vanlig dosevariasjon er halveringstiden til systemisk absorbert salisylsyre mellom 2 og 3 timer, men kan øke til 15 til 30 timer ved høye doser som resultat av den begrensede kapasiteten til leveren når det gjelder å konjugere salisylsyre.

Det forventes generelt ingen toksiske effekter fra topisk påføring av salisylsyre (men se kontraindikasjonene), siden serumnivåer over 5 mg/dl nesten aldri nås. Tidlige symptomer på salisylatintoksikasjon kan bare forventes ved serumverdier på mer enn 30 mg/dl.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen tilgjengelige eksperimentelle data om akutt og subkronisk toksisitet av fluorouracil (FU) etter topisk påføring. Hos rotter forekommer doseavhengig systemisk biotilgjengelighet av FU og fører til alvorlige lokale reaksjoner og fatale systemiske effekter på grunn av antimetabolitt-effekten av FU ved så høye doser (opp til 10 000 ganger mer enn hos mennesker) som ikke oppnås med Actikerall ved anbefalt bruk.

FU var in vitro mutagenisk i noen teststammer. En rekke studier har undersøkt karsinogenisitet for FU hos gnagere og har ikke vist noen effekt. I en enkelt studie er det imidlertid bevis på karsinogenisitet for FU hos mus etter intraperitoneal administrasjon. Flere studier etter systemisk administrasjon av FU tyder på potensielle teratogene eller embryotoksiske effekter ved høye doser, men mindre eller ingen effekter på fertilitet eller generell reproduktiv ytelse. Fertilitetsstudier med systemisk FU resulterte i en forbigående infertilitet hos gnagere av hankjønn og i en reduksjon av graviditetsrater hos gnagere av hunkjønn. Men på grunn av svært begrenset absorpsjon etter kutan administrasjon er alle slike effekter svært usannsynlig relevante for mennesker.

Salisylsyre har lav akutt toksisitet, men kan indusere hudreaksjoner etter topisk påføring ved høyere konsentrasjoner. Salisylsyre er ikke kjent å ha noen mutageniske, genotoksiske, karsinogeniske eller teratogeniske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Dimetylsulfoksid
Etanol, vannfri
Etylacetat
Pyroksylin
Poly(butyl metakrylat, metyl metakrylat)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
Holdbarhet etter åpning: 3 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Hold flasken tett lukket for å forhindre uttørking.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dette legemidlet er pakket i en brun glassflaske med en barnesikret lukkeanordning av hvit polypropylen i en pappeske. Lukkeanordningen på flasken er forbundet med en pensel til påføring av oppløsningen. Penselapplikatoren består av polyetylen (HDPE og LDPE 1:1) med penselhår av nylon festet i et skaft med rustfritt stål (V2A).
Pakningsstørrelse: 25 ml liniment, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstrasse 3
D-21465 Reinbek
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8812

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25.03.2013

Dato for siste fornyelse: 18.01.2018

10. OPPDATERINGSDATO

13.04.2023