

 10. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Actikerall, kutanopløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28185

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Actikerall

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g (= 1,05 ml) kutanopløsning indeholder 5 mg fluoruracil og 100 mg salicylsyre.

Hjælpestof med kendt effekt

1 g opløsning indeholder 80 mg dimethylsulfoxid og 160 mg ethanol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Kutanopløsning

Klar, farveløs til svagt orange-hvid opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Actikerall er indiceret til topikal behandling af let palpabel og/eller moderat tyk hyperkeratotisk aktinisk keratose (grad I / II) hos immunkompetente voksne patienter.

Grad I/II intensitet baseres på 4 punktsskalaen fra Olsen et al. (1991): Se pkt. 5.1.

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Actikerall bør anvendes en gang daglig på det afficerede område (op til 25 cm2) indtil læsionerne er helt væk eller i op til maksimalt 12 uger. Hvis der opstår alvorlige bivirkninger, skal applikationshyppigheden reduceres til tre gange om ugen, indtil bivirkningerne aftager. Hvis områder af hud med et tyndt epidermis behandles, skal opløsningen anvendes mindre hyppigt og behandlingen monitoreres oftere.

Et respons kan ses allerede indenfor fire uger (se pkt. 5.1). Effekten øges med øget behandlingstid og data for behandling i op til 12 uger er tilgængelig. Fuldstændig heling af læsioner eller optimal terapeutisk virkning er ikke altid tydelig før op til otte uger efter ophør af behandling. Behandlingen bør fortsættes, selvom et respons ikke kan ses efter de første fire uger.

Ved vurderingen af mulighederne for at behandle tilbagevendende læsioner, bør lægen tage hensyn til, at effekten af genbehandling med Actikerall ikke formelt er blevet målt i kliniske forsøg.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse for Actikerall til indikationen aktinisk keratose i den pædiatriske population.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Actikerall er kun beregnet til kutan anvendelse.

Der er erfaring i behandling af op til ti enkelte læsioner på samme tid. Flere aktiniske keratoser og den omkringliggende hud kan behandles på samme tid når områdebehandling foretrækkes. Det samlede område, der behandles med Actikerall, må til enhver tid ikke overstige 25 cm2 (5 cm x 5 cm).

Actikerall påføres ved at bruge penslen i låget. For at undgå at overfylde penslen med opløsning, bør penslen tørres af i flaskehalsen før brug dog ikke mere end der er tilstrækkeligt til filmdannelse efter aftørring.

Det behandlede område bør ikke dækkes til efter applikation, og opløsningen skal tørre ind og danne en film over det behandlede område. Hver gang Actikerall påføres, skal den eksisterende film fjernes inden ved forsigtig at trække den af. Varmt vand kan hjælpe med at fjerne filmen. Actikerall bør ikke appliceres på behåret hud. Brug på behåret hud kan medføre en sammenklæbning af hår i det behandlede område. Barbering eller andre egnede metoder til hårfjerning bør overvejes før enhver applikation af Actikerall på behåret hud.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Actikerall er kontraindiceret under graviditet og amning (se pkt. 4.6)
* Actikerall må ikke anvendes til behandling af patienter med nyreinsufficiens
* Actikerall må ikke anvendes sammen med brivudin, sorivudin og analoger. Brivudin, sorivudin og analoger er potente inhibitorer af det fluoruracil-metaboliserende enzym dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) (se også pkt. 4.5).
* Actikerall må ikke komme i kontakt med øjne eller slimhinder.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

DPD enzymet

Enzymet dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spiller en vigtig rolle i nedbrydningen af

fluoruracil. Hæmning, mangel eller mindsket aktivitet af dette enzym kan resultere i ophobning

af fluoruracil. Da perkutan absorption af fluorouracil er ubetydelig, når Actikerall

administreres i henhold til den godkendte produktinformation, forventes der imidlertid ingen

forskelle i sikkerhedsprofilen for Actikerall i denne underpopulation og dosisjusteringer anses

ikke for nødvendige.

Sensoriske forstyrrelser

* Hos patienter med sensoriske forstyrrelser (f.eks. dem med diabetes mellitus) er tæt medicinsk overvågning af behandlingsområdet påkrævet.

Soleksponering

* Aktinisk keratose skyldes kroniske UV-skader og ethvert område, hvor Actikerall er blevet anvendt, kan forværres ved eksponering for sol. Patienter bør rådes til at beskytte huden mod yderligere overdreven eller kumulativ eksponering, især området der bliver behandlet.

Andre hudsygdomme

* Der er ingen erfaring med behandling af aktiniske keratoser i et område, der også påvirkes af en anden hudsygdom, og klinikeren bør tage hensyn til, at resultatet af behandlingen kan variere.
* Der er ingen erfaring med behandling af basalcelle carcinom (BCC) og Bowens sygdom, som derfor ikke bør behandles med produktet.

Generelt

* Actikerall indeholder det cytostatiske middel fluoruracil
* Actikerall bør ikke anvendes på læsioner som bløder.
* Flasken skal lukkes tæt efter brug, da opløsningen hurtigt tørrer ud og ikke længere kan bruges korrekt.
* Opløsningen bør ikke anvendes, hvis der opstår krystaller.
* Actikerall opløsning bør ikke komme i kontakt med tekstiler eller akryl (f.eks. badekar af akryl) da opløsningen kan forårsage permanente pletter.
* Advarsel: Brandfarlig - hold væk fra åben ild, tændte cigaretter og visse apparater (fx hårtørrere).

Dette lægemiddel indeholder dimethylsulfoxid, som kan virke irriterende på huden.

Dette lægemiddel indeholder 160 mg alkohol (ethanol) pr. gram. Det kan forårsage en brændende fornemmelse på skadet hud.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) spiller en vigtig rolle for metabolismen af fluoruracil. Antivirale nukleosid-analoger, som f.eks. brivudin og sorivudin, kan forårsage drastisk forøgede plasmakoncentrationer af fluoruracil og andre fluorpyrimidiner og dermed også øget toksicitet. Der bør derfor være et interval på mindst 4 uger mellem administration af fluoruracil og brivudin, sorivudin eller analoger.

Hvis nukleosid-analoger, som f.eks. brivudin og sorivudin, ved et uheld administreres til patienter, der er bliver behandlet med fluoruracil, bør der træffes foranstaltninger med henblik på at reducere fluoruracil-toksiciteten. Hospitalsindlæggelse kan indiceres. Der bør træffes foranstaltninger med henblik på at hindre systemiske infektioner og dehydrering.

Ved samtidig behandling med systemisk phenytoin og fluoruracil er der rapporteret en stigning i phenytoin-plasmakoncentrationerne, der resulterede i symptomer på phenytoin-toksicitet.

Der er ingen beviser for relevant systemisk absorption af salicylsyre, dog kan absorberet salicylsyre interagere med methotrexat og sulfonylurinstoffer.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Fertilitetsstudier med systemisk fluoruracil resulterede i forbigående infertilitet i hanner og i reduktion af graviditetsrater i hungnavere. Dette er imidlertid næppe relevant for mennesker på grund af den meget begrænsede absorption af aktive stoffer efter kutan administration af Actikerall.

Graviditet

Der findes ingen data fra anvendelse af topisk fluoruracil hos gravide kvinder. En teratogen effekt af systemisk administreret fluoruracil er blevet observeret hos dyr (se pkt 5.3). Salicylsyre kan påvirke resultatet af graviditet hos gnavere negativt.

Actikerall er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Det vides ikke, om fluoruracil eller dets metabolitter udskilles i modermælk efter topisk brug. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammende barn.

Actikerall er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Actikerall påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Let til moderat irritation og inflammation på administrationsstedet forekom hos de fleste patienter, der blev behandlet med opløsningen til aktinisk keratose. I tilfælde af alvorlige reaktioner kan behandlingsfrekvensen nedsættes.

Da lægemidlet har en meget stærk blødgørende effekt på stratum corneum, kan hvidlige misfarvninger og afskalning af huden forekomme, især i området omkring en aktinisk keratose.

På grund af indholdet af salicylsyre, kan brugen af dette lægemiddel forårsage lettere tegn på irritation, såsom dermatitis og kontaktallergiske reaktioner hos prædisponerede patienter. Sådanne kontaktallergiske reaktioner kan vise sig i form af kløe, rødme og små blærer, også uden for administrationsstedet.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er listet nedenfor i henhold til MedDRA organklasse og i aftagende hyppighed.

Frekvenserne er defineret som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100), sjælden (≥ 1/10. 000 til <1/1. 000), meget sjælden (<1/10. 000), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Øjne | Ikke almindelig | Tørre øjne, pruritus i øjnene, øget tåreflåd |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Eksfoliation |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | På administrationsstedet: Erytem, inflammation, irritation (inklusive forbrænding), smerte, pruritus |
| Almindelig | På administrationsstedet: Blødning, erosion, sårskorpe |
| Ikke almindelig | På administrationsstedet: Ødem, ulcus, dermatitis |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der rapporteres hyppigt om reaktioner på administrationsstedet i forbindelse med behandling med Actikerall og disse er forventede, da de skyldes den farmakologiske aktivitet af de aktive stoffer (fluoruracil og salicylsyre) på huden. Alvorlige reaktioner på administrationsstedet kan klares ved dosisreduktion (se pkt 4.2). I tilfælde af blødning: stop behandling indtil bivirkningen bliver bedre (se pkt. 4.4). Når det totale behandlede område øges (op til 25 cm2), kan frekvensen af reaktioner på administrationsstedet øges. I særdeleshed frekvensen af dermatitis, sårskorpe, erosion, blødning, ødem kan være Meget almindelig, mens frekvensen af ulcus kan være Almindelig.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Når det anvendes på huden som anbefalet, er systemisk forgiftning med de aktive indholdsstoffer usandsynlig. Markant flere applikationer end anbefalet resulterer i en forøgelse af frekvensen af reaktioner på administrationsstedet og deres alvorlighed.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler; antimetabolitter; pyrimidinanaloger. ATC-kode: L 01 BC 52.

Fluoruracils virkningsmekanisme

Det aktive stof fluoruracil (FU) er et cytostatisk middel, der har en antimetabolit virkning. På grund af dets strukturelle lighed med thymin (5-methyluracil), der findes i nukleinsyrer, forhindrer FU, at det dannes og udnyttes og på denne måde hæmmer det både DNA-og RNA-syntese, der resulterer i væksthæmning.

Salicylsyres virkningsmekanisme

Topisk salicylsyre (SA) har en keratolytisk virkning og reducerer den hyperkeratose, der er forbundet med aktinisk keratose. Dets virkningsmekanisme som et keratolytisk og corneolytisk middel menes at være relateret til dets interferens med corneocyt-tilhæftning, dens opløsende virkning på intracellulær cement og dens frigørelse og løsning af corneocytter.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et pivotal randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, tre-armet, parallel gruppe, multicenter fase III forsøg, blev 470 patienter med aktinisk keratose (AK) grad I til II (se nedenfor) behandlet med Actikerall eller placebo eller en diclofenac-gel (30 mg / g) (DG). 187 patienter blev behandlet med den faste kombination Actikerall i op til 12 uger. Det primære endepunkt var den histologiske helbredelse af en læsion 8 uger efter endt behandling.

Lokalbehandling med Actikerall var overlegent sammenlignet med placebo og DG-behandling. Sekundære effektparametre, såsom totalt læsionsantal, total AK-læsionsstørrelse, læsionsrespons, lægens globale vurdering og patientens samlede vurdering af effektivitet, bekræftede resultaterne af det primære endpunkt. Hos 72,0 % af patienterne i Actikerall gruppen kunne aktinisk keratose ikke længere påvises i biopsien, mens helbredelse i DG- og placebogrupperne var henholdsvis 59,1 % og 44,8 % (per protokolanalyse). Antallet af patienter med komplet respons (alle læsioner klinisk helbredt) var også højest i Actikerall gruppen, 55,4 % sammenlignet med 32,0 % i GD‑gruppen og 15,1% i placebogruppen. De hyppigst forekommende bivirkninger ved Actikerall var irritation på administrationsstedet (herunder brænden) (86,1 %) og inflammation på administrationsstedet (73,3 %). Også kløen på administrationsstedet (44,9 %) og smerter på administrationsstedet (25,1 %) forekom med en høj frekvens. Andre bivirkninger var erytem og erosion på administrationsstedet. Seponering på grund af hudreaktioner og reaktioner på administrationsstedet var lav (0,5 %).

I et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet, to-armet, parallel gruppe, multicenter fase III forsøg, blev 166 patienter med aktinisk keratose (AK) grad I til II behandlet med Actikerall eller vehikel (ratio 2:1). Patienterne blev behandlet i op til 12 uger ved at påføre Actikerall eller vehikel på det berørte område på 25 cm2 med 4 til 10 kliniske AK læsioner og, i en undergruppe på 30 patienter med mindst 3 subkliniske læsioner identificeret ved reflektanskonfokalmikroskopi (RCM). Det primære endepunkt var fuldstændig klinisk heling af AK læsioner i det behandlede område 8 uger efter endt behandling. Hos 49,5% (intention-to-treat analysis) eller 55,1% (per protokolanalyse) af Actikerall gruppen opnåedes fuldstændig klinisk heling sammenlignet med henholdsvis 18,2% eller 19,6% i vehikelgruppen. Topikal behandling med Actikerall viste sig at være bedre end behandling med vehiklet alene. Sekundære effektmål som delvis clearance, totalt antal læsioner, læsionernes sværhedsgrad, lægens-almen-tilfredshedsscore og patientens almene vurdering af effekten bekræftede resultaterne af det primære resultatmål.

I RCM-undergruppeanalysen vedrørende fuldstændig heling af en enkelt klinisk AK læsion og antallet af udvalgte subkliniske læsioner, vistes Actikerall at være signifikant mere effektivt end vehiklet (87,5 % mod 44,4 %, p=0,0352 og 89,6 % mod 47,1 %, p=0,0051).

Størstedelen af bivirkninger med Actikerall var reaktioner på administrationsstedet, hvoraf de fleste var milde. 30 tilfælde af blødning på administrationsstedet rapporteredes hos 27 patienter (24,1 %) behandlet med Actikerall: 26 af tilfældene var milde, tre var moderate og et alvorlig. Fire tilfælde af ulcus på administrationsstedet rapporteredes hos tre patienter (2,8 %) behandlet med Actikerall: tre af tilfældene var milde og et moderat. Seponering på grund af lægemiddelrelaterede reaktioner på huden og på administrationsstedet var lavt i behandlingsgruppen (n=1, 0,9 %).

Den kliniske effekt er yderligere støttet af et fase II, randomiseret, parallel-gruppe, multicenter studie med kryoterapi som komparator. Actikerall viste en højere histologisk eliminationshastighed ved 8 uger efter en 6-ugers behandling (n = 33), end kryoterapi ved14 uger efter den første behandling på dag 1 og på dag 21, hvis nødvendigt (n = 33) (62,1 % versus 41,9 %). Desuden blev en lavere frekvens af AK genkomst fundet i Actikerall-gruppen ved 6‑måneders opfølgning (27,3 % versus 67,7 %).

Med hensyn til behandlingsvarighed (fra ≤ 4 til > 12 uger), blev effekten af Actikerall påvist i et multicenter ikke-interventionsstudie i AK grad I-III patienter (n = 1.051). Cirka 8 uger efter behandlingen var den gennemsnitlige reduktion i læsionsantal og -størrelse henholdsvis 69,7 % og 82,1 %, hvilket blev opnået i ca. 50 % af patienterne med under 6 ugers behandling. Alle behandlingsvarigheder (≤ 4 uger;> 4 til ≤ 6 uger; > 6 uger til ≤ 9; > 9 til ≤ 12 uger og > 12 uger) viste en gennemsnitlig reduktion i læsionsantal på 65-70 %.

I både fase II studiet og ikke-interventionsstudiet, var sikkerhedsprofilen for Actikerall konsistent med bivirkningerne for lægemidlet (se pkt 4.8).

I et ikke-interventions, fase IV, multicenterstudie som undersøgte anvendelsen af Actikerall hos patienter med aktinisk keratose (klinisk grad I eller II i henhold til Olsen) med hensyn til behandlingslængde i rutinemæssig medicinsk behandling, undersøgtes for første gang også læsioner af aktinisk keratose på arme, ben og krop. Resultaterne af undersøgelsen med hensyn til læsionernes lokalisering viste at Actikerall havde effekt på alle behandlede læsioner uanset lokalisering.

Ved beslutning om behandling af andre dele af kroppen end ansigt, pande og skaldet hovedbund, skal epidermal tykkelse i forskellige områder tages i betragtning. Den gennemsnitlige epidermal tykkelse af forskellige kropsdele er blevet publiceret som: ansigt 49,4 μm, pande 50,3 μm, overkrop, øverste, forreste del (décolleté) 42,2 μm, og arme / ben 60,1μm (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).

Læsionsintensitet af aktinisk keratose blev vurderet i henhold til 4-trins-skalaen baseret på Olsen et al, 1991 (J Am Acad Dermatol 1991, 24: 738-743).:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Grad** |  | **Klinisk beskrivelse af intensitet klassificering** |
| 0 | ingen | Ingen AK-læsion til stede, hverken synlige eller palpable |
| I | mild | flade, pink makulæ uden tegn på hyperkeratose og erythem, let palpabilitet, AK kan lettere mærkes end ses |
| II | moderat | lyserøde til rødlige papler og erytematøse plaque med hyperkeratotisk overflade, moderat tyk AK, som let ses og mærkes  |
| III | alvorlig | meget tyk og/eller indlysende AK |

Det Europæiske Lægemiddelagentur har, baseret på en klassedispensation, dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Actikerall i alle undergrupper af den pædiatriske population ved aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I en absorptionsundersøgelse på grise blev fluoruracil ikke detekteret i serum efter kutan applikation – selv i store mængder – dvs. det aktive stof ikke blev absorberet i mængder, der kan opdages med standard analytiske metoder (HPLC).

Der kunne ikke identificeres fluoruracilkoncentrationer over 0,05 μg / ml i aktinisk keratose-patienter (n = 12).

Ifølge en farmakokinetisk undersøgelse, der analyserede absorptionshastigheden af fluoruracil hos mennesker efter anvendelse af den samme formulering på vorter, er denne markant under 0,1 %.

Efter applikation på huden danner Actikerall en fast film, som ser hvid ud, efter opløsningsmidlet er fordampet. Dette forårsager en okklusiv virkning, der fremmer indtrængningen af det aktive stof i epidermis, hvor aktiniske keratoser findes.

Salicylsyre er tilføjet på grund af dens keratolytiske egenskaber for at forbedre indtrængningen af ​​det aktive stof, hvilket er særlig vanskeligt ved hyperkeratotiske aktiniske keratoser. Den samme virkning opnås ved hjælpestoffet dimethylsulfoxid, der virker som et solubiliseringsmiddel for det aktive stof fluoruracil.

Den keratolytiske virkning af salicylsyre er baseret på den direkte virkning på de intracellulære cementstoffer eller desmosomer, som fremmer forhorningsprocessen.

Dyreforsøg og humane farmakokinetiske forsøg har vist, at salicylsyre gennemtrænger overfladen hurtigt, afhængigt af substratet og andre faktorer, der påvirker gennemtrængeligheden, såsom hudens tilstand.

Salicylsyre metaboliseres ved konjugation med glycin til dannelse af salicylurinsyre, med glucuronsyre på den phenoliske OH-gruppe til dannelse af ether-glucuronid og på COOH-gruppen til dannelse af ester-glucuronid, eller ved hydroxylering til gentisinsyre og dihydroxybenzoesyre. I det normale dosisområde er halveringstiden af systemisk absorberet salicylsyre mellem 2 og 3 timer, men kan stige til 15-30 timer i tilfælde af høje doser på grund af leverens begrænsede kapacitet til at konjugere salicylsyre.

Toksiske bivirkninger kan generelt ikke forventes fra den topiske applikation af salicylsyre (se kontraindikationer), da serumniveauer over 5 mg / dl, næsten aldrig er nået. Tidlige symptomer på salicylatforgiftning kan kun forventes ved serumværdier på mere end

30 mg/dl.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ingen tilgængelige forsøgsdata om akut og subkronisk toksicitet af fluoruracil (FU) efter lokal applikation. Hos rotter ses dosisafhængig systemisk biotilgængelighed af FU og det resulterer i alvorlige lokale reaktioner og fatale systemiske virkninger på grund af antimetabolitvirkninger af FU ved så høje doser (op til 10.000 gange over den humane), der ikke er opnået med Actikerall, når det anvendes som anbefalet.

FU var *in vitro* mutagent i visse teststammer. En række undersøgelser undersøgte carcinogenicitet for FU i gnavere og viste ingen virkning. I et enkelt studie er der dog tegn på kræftfremkaldende FU i mus efter intraperitoneal administration. Adskillige undersøgelser af systemisk administration af FU indikerer potentielt højdosis teratogen eller embryotoksisk effekt, men mindre eller ingen effekt på fertiliteten eller den generelle reproduktionsevne. Fertilitetsstudier med systemisk FU resulterede i forbigående infertilitet hos hanner og i en reduktion af graviditetsrater i hungnavere. På grund af den meget begrænsede absorption ved kutan administration, er det dog meget usandsynligt, at en sådan virkning vil være relevant for mennesker.

Salicylsyre har en lav akut giftighed, men kan fremkalde hudreaktioner efter lokal applikation ved højere koncentrationer. Det vides ikke, om salicylsyre har nogen mutagen, genotoksisk, kræftfremkaldende eller teratogen virkning.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dimethylsulfoxid

Ethanol, vandfri

Ethylacetat

Pyroxylin

Poly (butylmethacrylat, methylmethacrylat)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

 Efter åbning: 3 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Hold flasken tæt tillukket for at forhindre udtørring.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brun glasflaske med et børnesikret låg af hvid polypropylen i en papæske.

Flaskens låg er forbundet til en pensel til at påføre opløsningen.

Penslen består af polyethylen (HDPE og LDPE 1:1) med nylonhår, der er fæstnet til et skaft af rustfrit stål (V2A).

Pakningsstørrelser: 25 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Almirall Hermal GmbH

Scholtzstrasse 3

D-21465 Reinbek

Tyskland

**Repræsentant**

Almirall ApS

Vandtårnsvej 77

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50061

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 10. juni 2024