

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Verrumal**, (100 mg + 5 mg)/g, płyn na skórę

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g (1,05 ml) płynu na skórę zawiera 100 mg kwasu salicylowego (*Acidum salicylicum*) i 5 mg fluorouracylu (*Fluorouracilum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 g płynu na skórę zawiera 80 mg dimetylosulfotlenku oraz 160 mg etanolu.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn na skórę.

Przezroczysty, bezbarwny do barwy lekko żółto-pomarańczowej płyn.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Brodawki zwykłe, brodawki płaskie (młodocianych), brodawki stóp.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania miejscowego na skórę.

Produkt leczniczy stosuje się zazwyczaj od 2 do 3 razy na dobę, na każdą brodawkę, za pomocą dołączonego pędzelka.

Produkt leczniczy Verrumal należy nanosić tylko na brodawkę, omijając zdrową skórę. Skórę otaczającą brodawkę można ochronić przed produktem poprzez nałożenie kremu lub maści. Zaleca się, aby przed zastosowaniem produktu leczniczego oczyścić pędzelek o szyjkę butelki. W przypadku bardzo małych brodawek, w celu dokładnego naniesienia produktu leczniczego można zamiast pędzelka używać wykałaczki lub zaostrej zapałki.

Przed każdym zastosowaniem produktu leczniczego Verrumal należy najpierw usunąć powłokę pozostałą po poprzedniej aplikacji. Ciepła woda może ułatwić usunięcie tej powłoki.

Produktu leczniczego Verrumal nie należy nanosić na owłosioną powierzchnię skóry. Może to prowadzić do zlepiania się włosów na leczonej powierzchni skóry. W przypadku nanoszenia produktu leczniczego Verrumal na owłosioną powierzchnię skóry należy najpierw ją ogolić lub zastosować inne właściwe metody usuwania owłosienia.

W przypadku brodawek okołopaznokciowych, a zwłaszcza podpaznokciowych, należy zwrócić uwagę, aby nie uległa zniszczeniu macierz paznokcia i produkt nie przedostał się do łożyska paznokcia.

Maksymalna powierzchnia objęta leczeniem nie powinna być większa niż 25 cm<sup>2</sup> powierzchni skóry.

Czas stosowania produktu leczniczego wynosi 6 tygodni. Należy poinformować pacjenta, aby pamiętał o codziennym, regularnym stosowaniu produktu leczniczego.

Po ustąpieniu zmian chorobowych stosowanie produktu leczniczego należy kontynuować jeszcze przez około 1 tydzień.

Z doświadczeń wynika, że w niektórych przypadkach np. przy silnie wystających brodawkach zwykłych lub brodawkach na powierzchni stóp, po leczeniu produktem leczniczym Verrumal wskazane jest usunięcie przez lekarza pozostałej obumarłej tkanki.

#### **Dzieci i młodzież**

Verrumal jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

#### **Sposób podawania**

Podanie na skórę.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Verrumal nie należy stosować:

- w okresie karmienia piersią,
- podczas ciąży,
- u kobiet, u których z całą pewnością nie można wykluczyć, że są w ciąży,
- u dzieci w wieku poniżej 6 lat,
- u pacjentów z niewydolnością nerek,
- jednocześnie z brywudyną, sorywudyną i analogami nukleozydów, gdyż są silnymi inhibitorami enzymu rozkładającego fluorouracyl – dehydrogenazy dihydropirymidyny (patrz także punkty 4.4 i 4.5),
- na duże powierzchnie skóry (większe niż 25 cm<sup>2</sup>).

Nie można dopuścić do kontaktu produktu leczniczego Verrumal z oczami lub błonami śluzowymi.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu leczniczego nie należy stosować w miejscach szczególnie wrażliwych, takich jak okolice ust, nosa i warg.

Należy unikać kontaktu produktu leczniczego Verrumal ze skórą otaczającą brodawki.

W przypadku nieprawidłowego stosowania produktu leczniczego (np. nanoszenia płynu na skórę otaczającą brodawkę) może wystąpić miejscowo pieczenie i nadżerka pozostawiające przemijające zabarwienie.

Leczenie należy przerwać, jeżeli na skórze otaczającej brodawkę pojawi się odczyn zapalny.

W przypadku leczenia bardzo dużej ilości brodawek może wystąpić nadwrażliwość na światło słoneczne.

Verrumal zawiera związek cytostatyczny - 5-fluorouracyl.

#### **Enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa (DPD)**

Enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa (DPD) odgrywa ważną rolę w rozkładaniu fluorouracylu. Hamowanie, niedobór lub zmniejszenie aktywności tego enzymu może prowadzić do kumulacji fluorouracylu. Niemniej jednak z uwagi na to, że wchłanianie przezskórne fluorouracylu jest znikome w przypadku podawania produktu leczniczego Verrumal zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego, nie oczekuje się żadnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Verrumal w tej subpopulacji i nie uważa się, by modyfikacja dawki była konieczna.

Analogi nukleozydów, jak brywudyna i sorywudyna w wyniku hamowania aktywności dehydrogenazy dihydropirymidyny, mogą powodować znaczne zwiększenie stężeń fluorouracylu lub innych fluoropirymidyn w osoczu i w związku z tym zwiększać toksyczność produktu leczniczego.

Z tego powodu, pomiędzy podaniem produktu leczniczego Verrumal a zastosowaniem brywudyny, sorywudyny lub innych analogów nukleozydów, należy zachować przerwę wynoszącą co najmniej 4 tygodnie.

Jeśli u pacjentów leczonych fluorouracylem przypadkowo podano analogi nukleozydów, jak np. brywudynę lub sorywudynę, należy podjąć skuteczne postępowanie, mające na celu zmniejszenie toksyczności fluorouracylu. Może być konieczne przyjęcie pacjenta do szpitala.

Należy zastosować każdy rodzaj postępowania w celu ochrony pacjenta przed zakażeniami ogólnymi i odwodnieniem.

U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i fluorouracylem, należy regularnie kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu.

Produktu leczniczego Verrumal nie należy stosować w przypadku krwawiących zmian skórnych.

Jeśli brodawki znajdują się na obszarze skóry, który ma cienką warstwę naskórka, produkt leczniczy należy nakładać rzadziej i częściej kontrolować leczenie, ponieważ kwas salicylowy znajdujący się w produkcie może powodować tworzenie się blizn.

W przypadku brodawek z silną skłonnością do rogowacenia, może być czasem korzystne ich wcześniejsze leczenie kwasem salicylowym w plastrach.

U pacjentów z zaburzeniami czucia (np. pacjentów z cukrzycą) konieczne jest ściśle monitorowanie pacjenta.

Po każdym użyciu butelka z produktem leczniczym powinna być dokładnie zamknięta, gdyż w razie otwarcia butelki produkt szybko wysycha, co uniemożliwia jego dalsze prawidłowe stosowanie. Płyn na skórę nie powinien być stosowany jeśli pojawią się w nim kryształy.

Podczas nanoszenia produktu leczniczego Verrumal należy uważać, aby nie poplamzić produktem odzieży lub wyrobów z akrylu (np. wanny z akrylu), ponieważ produkt tworzy plamy, których nie można usunąć.

Produkt jest łatwopalny: należy trzymać go z dala od ognia i nie używać w pobliżu otwartego płomienia, zapalonego papierosa lub niektórych urządzeń (np. suszarek do włosów).

#### Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Substancja pomocnicza znajdująca się w produkcie leczniczym– dimetylosulfotlenek – może powodować podrażnienie skóry.

Ten produkt leczniczy zawiera 160 mg alkoholu (etanolu) w każdym gramie płynu. Produkt leczniczy może powodować pieczenie uszkodzonej skóry.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidyny odgrywa ważną rolę w procesie rozkładania fluorouracylu. Analogi nukleozydów, jak brywudyna i sorywudyna mogą w wyniku hamowania aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidyny znacznie zwiększać stężenia fluorouracylu lub innych fluoropyrimidyn w osoczu i w związku z tym zwiększać toksyczność fluorouracylu.

Z tego powodu pomiędzy podaniem fluorouracylu i brywudyny, sorywudyny i innych analogów nukleozydów, należy zachować przerwę wynoszącą co najmniej 4 tygodnie.

Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia fluoropyrimidynami należy oznaczyć aktywność enzymu dehydrogenazy dihydropyrimidyny.

Podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny i fluorouracylu zgłaszano zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu powodujące objawy zatrucia fenytoiną (patrz punkt 4.4).

Nie ma dowodów wskazujących na wchłanianie układowe kwasu salicylowego, niemniej jednak wchłonięty kwas salicylowy może powodować interakcje z metotreksatem i pochodnymi sulfonilomocznika.

#### 4.6 Wpływ na ciążę, płodność i laktację

##### Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Verrumal podczas ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie stosować u kobiet, u których z całą pewnością nie można wykluczyć, że są w ciąży.

##### Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Verrumal podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Verrumal nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano częstość i klasyfikację działań niepożądanych według układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA. Częstości są definiowane jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja według układów i narządów, zgodnie z MedDRA	Kategoria częstości występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Suchość oka, świąd oka, nasilone łzawienie.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Złuszczenie się skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	W miejscu podania: rumień, stan zapalny, podrażnienie (w tym pieczenie), ból, świąd
	Często	W miejscu podania: krwawienie, nadżerka, strup
	Niezbyt często	W miejscu podania: zapalenie skóry, obrzęk, owrzodzenie

Wskutek silnego działania zmiękczającego warstwę zrogowaciałą naskórka, mogą wystąpić białawe przebarwienia i złuszczenie się skóry, szczególnie w okolicy brodawek.

Ze względu na zawartość kwasu salicylowego w produkcie mogą wystąpić łagodne objawy podrażnienia, jak zapalenie skóry i kontaktowe reakcje alergiczne w postaci świądu, zaczerwienienia i niewielkich pęcherzy, nawet poza miejscem kontaktu produktu leczniczego ze skórą.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Podczas stosowania produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami, ilość produktu leczniczego Verrumal aplikowana na 25 cm<sup>2</sup> powierzchni skóry wynosi 0,2 g, czyli 1 mg fluorouracylu, co odpowiada, u osób o masie ciała 60 kg dawce 0,017 mg/kg masy ciała. Toksyczność ogólnoustrojowa występuje po podaniu fluorouracylu dożylnie w dawkach wynoszących 15 mg/kg masy ciała, więc w tym przypadku można ją wykluczyć ze względu na 1000-krotny margines bezpieczeństwa. Ponadto nie występuje znaczące przezskórne wchłanianie fluorouracylu zawartego w produkcie leczniczym Verrumal (patrz także punkt 5.2).

W przypadku prawidłowego stosowania produktu leczniczego, tj. zgodnego z zaleconym sposobem dawkowania, stężenie kwasu salicylowego wchłoniętego przez skórę w osoczu nie przekracza 5 mg/dl, tak więc zatrucie kwasem salicylowym jest mało prawdopodobne (patrz także punkt 5.2). Aplikacja produktu leczniczego w ilości znacznie większej niż zalecana powoduje zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia reakcji w miejscu podania.

Wczesne objawy zatrucia salicylanami mogą wystąpić, jeśli stężenie salicylanów w surowicy będzie większe niż 30 mg/dl. Są to: uczucie dzwonienia w uszach, szum w uszach z pogorszeniem słuchu, krwawienia z nosa, nudności, wymioty, drażliwość oraz uczucie wysuszenia błon śluzowych.

U małych dzieci stosunek powierzchni ciała do masy jest inny niż u dorosłych. Z tego powodu znaczące przekroczenie zalecanej maksymalnej dopuszczalnej powierzchni leczenia lub zwiększenie częstości aplikacji zwiększa ryzyko zatrucia kwasem salicylowym, zwłaszcza u małych dzieci.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki dermatologiczne przeciw brodawkom.

Substancja czynna produktu leczniczego - fluorouracyl jest lekiem z grupy z cytostatyków o działaniu przeciwmiechanicznym.

Fluorouracyl ze względu na podobieństwo strukturalne do tyminy (5-metylouracyl) występującej w kwasach nukleinowych, zapobiega powstawaniu i przyswajaniu tyminy, hamując w ten sposób syntezę DNA i RNA. W wyniku tego działania fluorouracyl hamuje namnażanie wirusów powodujących powstawanie brodawek, a także wzrost komórek, zwłaszcza komórek brodawek, które są w fazie intensywnego wzrostu.

Substancja czynna produktu leczniczego - kwas salicylowy działa keratolitycznie, w wyniku czego poprawia penetrację fluorouracylu do brodawki.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W badaniach przeprowadzonych na świniach, po zastosowaniu produktu leczniczego Verrumal na skórę nawet w dużych ilościach, w surowicy zwierząt nie stwierdzono obecności fluorouracylu.

Oznacza to, że fluorouracyl nie był wchłaniany w ilościach wykrywalnych standardowymi metodami analitycznymi (HPLC).

Z najnowszych badań wynika, że stopień wchłaniania fluorouracylu do organizmu człowieka po zastosowaniu produktu leczniczego Verrumal na skórę jest znacznie mniejszy niż 0,1%.

Po nałożeniu na skórę, produkt leczniczy Verrumal tworzy zwartą błonę, która staje się biała po wyparowaniu rozpuszczalnika.  
Błona ta działa okluzyjnie, umożliwiając penetrację substancji czynnej do głębszych warstw brodawek.

Kwas salicylowy działa keratolitycznie, poprawia penetrację fluorouracylu, szczególnie trudną w przypadku zastosowania na brodawki. Penetrację fluorouracylu ułatwia także substancja pomocnicza dimetylosulfotlenek, który działa jak rozpuszczalnik fluorouracylu.

Badania na zwierzętach oraz badania kliniczne u ludzi wykazały, że kwas salicylowy przenika łatwo przez skórę, w zależności m.in. od stanu skóry.

#### *Metabolizm kwasu salicylowego*

W organizmie kwas salicylowy łączy się z glicyną do kwasu salicylurowego, z kwasem glukuronowym w grupie fenolowej do glukuronidu eterowego i w grupie karboksylowej do glukuronidu estrowego, a także przez hydroksylację do kwasu gentyzynowego lub dwuhydroksybenzoesowego.

W przypadku stosowania zalecanych dawek, okres półtrwania kwasu salicylowego wynosi od 2 do 3 godzin, ale w przypadku dużych dawek może być zwiększony do 15 - 30 godzin, ze względu na ograniczone sprzężanie kwasu salicylowego w wątrobie.

Po miejscowym podaniu produktu leczniczego, stężenie kwasu salicylowego w surowicy zwykle nie przekracza 5 mg/dl, dlatego nie powinny wystąpić toksyczne działania kwasu salicylowego (patrz punkt 4.3). Wczesne objawy zatrucia salicylanami mogą wystąpić dopiero wtedy, gdy ich stężenia w surowicy są większe niż 30 mg/dl.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Etylu octan  
Etanol bezwodny  
Dimetylosulfotlenek  
Kopolimer metakrylanu butylu i metylu (80:20)  
Piroksylina

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania (butelki) - zużyć w ciągu 6-ciu miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w temperaturze poniżej 10°C tylko przez krótki czas.

Dłuższe przechowywanie w temperaturze poniżej 10°C może spowodować krystalizację fluorouracylu.

Produkt jest łatwopalny. Dodatkowe informacje - patrz punkt 4.4.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z bezbarwnego szkła z nakrętką i pędzelkiem, zawierająca 13 ml płynu, umieszczona w tekturowym pudełku.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
D-21465 Reinbek  
Niemcy

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: R/6674

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA:**

07.05.1996/26.11.2008/13.05.2011

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**