

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verrucutan 5 mg/g+100 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Lösung enthält 5 mg Fluorouracil und 100 mg Salicylsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 171,5 mg/g Alkohol (Ethanol) und 80 mg/g Dimethylsulfoxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung auf der Haut
Klare, farblose bis leicht orange Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Vulgäre Warzen (Sonderform: Dornwarzen, an druckbelasteten Stellen der Fußsohle), plane juvenile Warzen der Extremitäten.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Im Allgemeinen wird Verrucutan zwei- bis dreimal täglich auf jede Warze aufgetragen. Die durchschnittliche Anwendungsdauer beträgt sechs Wochen. Auf eine tägliche, konsequente Anwendung ist zu achten. Nach erfolgreicher Therapie sollte noch ca. eine Woche lang weiterbehandelt werden.

Kinder

Verrucutan darf nicht bei Säuglingen angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Verrucutan darf nur auf die Warze und nicht auf die gesunde Haut der Warzenumgebung gelangen; gegebenenfalls ist die umgebende Haut mit einer Paste oder Salbe abzudecken. Es empfiehlt sich, den Spatel vor Betupfen am Flaschenhals abzustreifen. Bei sehr kleinen Warzen sollte man statt des Spatels zum exakten Auftragen einen Zahnstocher oder etwas Ähnliches verwenden.

Vor jedem neuen Auftragen von Verrucutan sollte der vorhandene Lackfilm durch einfaches Abziehen entfernt werden.

Bei periungualen und besonders bei subungualen Warzen ist darauf zu achten, dass die Nagelmatrix nicht geschädigt wird und Verrucutan nicht in das Nagelbett gelangt.

Die zu behandelnde Fläche soll nicht größer als 25 cm² sein.

Erfahrungsgemäß ist es in vielen Fällen, z. B. bei stark prominenten vulgären Warzen und bei Fußsohlenwarzen günstig, wenn das unter der Behandlung mit Verrucutan abgestorbene Gewebe vom Arzt abgetragen wird.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Verrucutan darf nicht angewendet werden in der Stillzeit, bei einer bestehenden Schwangerschaft und auch nicht von Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.6).

Verrucutan darf bei Säuglingen und bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht angewendet werden.

Verrucutan darf nicht zusammen mit Brivudin, Sorivudin und Analoga angewendet werden. Brivudin, Sorivudin und Analoga sind potente Hemmstoffe des Fluorouracil-abbauenden Enzyms Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5).

Verrucutan ist nicht zur Anwendung auf großen Hautflächen bestimmt (Hautfläche nicht größer als 25 cm²).

Verrucutan darf nicht mit den Augen und den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verrucutan enthält das Zytostatikum 5-Fluorouracil.

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel

Das Enzym Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) spielt beim Abbau von Fluorouracil eine wichtige Rolle. Eine Inhibition, ein Mangel oder eine verringerte Aktivität dieses Enzyms kann zu einer Akkumulation von Fluorouracil führen. Da jedoch die perkutane Resorption von Fluorouracil vernachlässigbar ist, wenn Verrucutan gemäß der zugelassenen Produktinformation angewendet wird, sind in dieser Subpopulation keine Unterschiede im Sicherheitsprofil von Verrucutan zu erwarten, und Dosisanpassungen werden nicht als notwendig angesehen.

Patienten, die Phenytoin gleichzeitig mit Fluorouracil einnehmen, sollten regelmäßig auf einen erhöhten Phenytoin-Plasma-Spiegel untersucht werden.

Sind Hautareale mit dünner Epidermis von Warzen befallen, so ist Verrucutan weniger häufig aufzutragen und der Therapieverlauf öfter zu kontrollieren, da es durch die stark hornschichterweichende Wirkung der in Verrucutan enthaltenen Salicylsäure zu Narbenbildung kommen kann.

Bei Warzen mit sehr starker Verhornungstendenz ist es manchmal angebracht, mit Salicylsäure-Pflastern vorzubehandeln.

Verrucutan sollte nicht auf blutigen Läsionen angewendet werden.

Bei Patienten mit Sensibilitätsstörungen (z. B. bei Diabetes mellitus) ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle des behandelten Bereiches erforderlich.

Nach jedem Gebrauch ist das Fläschchen gut zu schließen, da das Arzneimittel sonst schnell eintrocknet und nicht mehr ordnungsgemäß angewendet werden kann. Einmal eingetrocknetes Verrucutan darf nicht mehr verwendet werden. Die Lösung darf ebenfalls nicht mehr verwendet werden, wenn sich Kristalle gebildet haben.

Es ist darauf zu achten, dass Verrucutan beim Auftragen nicht mit Textilien und nicht mit Acryl (z. B. Acrylbadewannen) in Berührung kommt, da die Lösung vor der Lackfilmbildung nicht entfernbare Flecken hervorrufen kann.

Achtung Feuergefahr: Von offenem Feuer und Flammen fernhalten.

Dieses Arzneimittel enthält Dimethylsulfoxid, das Hautreizungen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält Alkohol (Ethanol), das bei geschädigter Haut ein brennendes Gefühl hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Enzym Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Fluorouracil. Antivirale Nucleosidanaloga, wie z. B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer drastischen Erhöhung der Plasmakonzentration von Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehender Zunahme der Toxizität führen.

Aus diesem Grund sollte zwischen der Anwendung von Fluorouracil und Brivudin, Sorivudin und Analoga ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Im Falle einer versehentlichen Verabreichung von Nucleosidanaloga wie Brivudin und Sorivudin an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, sollten wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Fluorouracil-Toxizität ergriffen werden. Gegebenenfalls ist eine Einweisung ins Krankenhaus angezeigt. Alle Maßnahmen zur Verhütung systemischer Infektionen und einer Dehydratation sollten eingeleitet werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und systemischem Fluorouracil wurde über eine Erhöhung des Plasmaspiegels von Phenytoin berichtet, die zu Symptomen einer Phenytoin-Intoxikation führten (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keinen Nachweis einer relevanten systemischen Resorption von Salicylsäure. Jedoch kann resorbierte Salicylsäure mit Methotrexat und Sulfonylharnstoff interagieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von topischem Fluorouracil bei Schwangeren vor. Bei systemisch verabreichten Fluorouracil wurde bei Tieren eine teratogene Wirkung beobachtet. Verrucutan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fluorouracil oder seine Metaboliten nach topischer Anwendung in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden.

Verrucutan ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Fertilitätsstudien mit systemisch angewendetem Fluorouracil zeigten eine transiente Infertilität bei männlichen und reduzierte Trächtigkeitsraten bei weiblichen Nagetieren. Jedoch ist aufgrund der sehr geringen Resorption der Wirkstoffe nach Anwendung von Verrucutan auf der Haut eine Relevanz für die Anwendung beim Menschen unwahrscheinlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verrucutan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und mit absteigenden Häufigkeiten im Folgenden angeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(> 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

In seltenen Fällen kann ein starkes Brennen zum Absetzen der Therapie führen.

Durch die starke hornschiechterweichende Wirkung kann es insbesondere in der Umgebung der Warze zu weißlichen Verfärbungen und Abschilferungen der Haut kommen.

Aufgrund des Gehaltes an Salicylsäure können bei Anwendung dieses Arzneimittels bei entsprechend veranlagten Patienten leichte Reizerscheinungen wie Dermatitis und kontaktallergische Reaktionen auftreten, die sich durch Juckreiz, Rötung, Bläschen auch über das Kontaktareal hinaus (so genannte Streureaktionen) manifestieren können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Beim Auftragen von Verrucutan auf eine 25 cm² große Hautfläche wird eine Menge von 0,2 g Verrucutan und damit 1 mg Fluorouracil (FU) appliziert. 1 mg FU entspricht bei einem 60 kg schweren Menschen einer Dosis von 0,017 mg/kg Körpergewicht. Systemische Intoxikationen treten bei intravenösen Gaben von 15 mg/kg Körperge-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Am Verabreichungsort: Erytheme, Entzündungen, Reizungen (inklusive Brennen), Schmerzen, Pruritus
	Häufig	Am Verabreichungsort: Blutungen, Hauterosionen, Verkrustungen
	Gelegentlich	am Verabreichungsort: Dermatitis, Ödem, Ulzeration
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautabschuppung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Trockene Augen, Augenjucken, vermehrte Tränensekretion

wicht auf und sind somit aufgrund dieses tausendfachen Sicherheitsabstandes ausgeschlossen. Zudem erhöht sich der Sicherheitsabstand noch erheblich, da eine perkutane Resorption von FU aus Verrucutan in keinem nennenswerten Maße stattfindet (siehe auch Abschnitt 5.2).

Da nach perkutaner Resorption der Salicylsäure kaum Serumspiegel über 5 mg/dl erreicht werden (siehe auch Abschnitt 5.2), sind auch Salicylat-Intoxikationen bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Verrucutan praktisch ausgeschlossen.

Frühsymptome einer Salicylat-Intoxikation können erst bei Serumspiegeln über 30 mg/dl auftreten. Sie äußern sich in Ohrensausen, Tinnitus mit Schwerhörigkeit, Epistaxis, Übelkeit, Erbrechen, Reizbarkeit sowie Trockenheitsgefühl der Schleimhäute.

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung auf der Haut sind also für beide Wirkstoffe systemische Intoxikationen unwahrscheinlich (s.o.). Eine deutliche Überschreitung der empfohlenen Anwendungshäufigkeit erhöht jedoch Häufigkeit und Schweregrad lokaler Reaktionen an der Anwendungsstelle.

Kinder

Kleine Kinder haben ein anderes Verhältnis zwischen Körperoberfläche und Körpermasse als Erwachsene. Daher erhöht eine signifikante Überschreitung der maximal empfohlenen Behandlungsfläche oder der Behandlungsfrequenz das Risiko einer Salicylsäurevergiftung besonders bei kleinen Kindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika; Warzenmittel und Keratolytika
ATC-Code: D11AF

Wirkmechanismus von Fluorouracil:

Der Wirkstoff Fluorouracil (FU) gehört zu den als Antimetaboliten wirkenden Zytostatika.

Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem in Nukleinsäuren vorkommenden Thymin (5-Methyluracil) verhindert FU dessen Bildung und Verwertung und hemmt auf diese Weise sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese. Infolgedessen wird das Wachstum der Warzenviren gehemmt, und es kommt zur Wachstumshemmung ins-

besondere solcher Zellen, welche sich – wie bei den Warzen – in einem forcierten Wachstumsstadium befinden und deshalb FU in vermehrtem Maße aufnehmen.

Wirkmechanismus von Salicylsäure:

Salicylsäure wurde wegen ihrer keratolytischen Eigenschaften zugesetzt, damit die gerade bei Warzen schwierige Penetration des Wirkstoffs begünstigt wird. Gleiches wird durch den Lösungsvermittler für den Wirkstoff FU, Dimethylsulfoxid, erreicht.

Die keratolytische Wirkung der Salicylsäure beruht auf einer direkten Einwirkung auf die interzellulären Kittsubstanzen bzw. Desmosomen, die den Verhornungsvorgang fördern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Resorptionsstudie am Schwein konnte nach kutaner Applikation – auch großer Mengen Verrucutan – kein Fluorouracil im Serum nachgewiesen werden, d.h. der Wirkstoff wurde nicht in mit üblichen analytischen Methoden (HPLC) erfassbarer Menge resorbiert.

Nach neueren Untersuchungen liegt die Resorptionsrate von Fluorouracil beim Menschen nach Anwendung von Verrucutan deutlich unter 0,1 %.

Verrucutan bildet nach dem Auftragen auf die Haut einen festen, nach dem Verdunsten des Lösungsmittels weiß erscheinenden Film. Hierdurch wird eine okklusive Wirkung erreicht, so dass die Penetration des Wirkstoffs in die tieferen Schichten der Warzen gefördert wird.

Aus tierexperimentellen und humanpharmakokinetischen Untersuchungen geht hervor, dass Salicylsäure in Abhängigkeit von der Grundlage und penetrationsbeeinflussenden Faktoren wie z.B. dem Hautzustand rasch penetriert.

Die Metabolisierung von Salicylsäure erfolgt durch Konjugation mit Glycin zu Salicylursäure, mit Glucuronsäure an der phenolischen OH-Gruppe zu Etherglucuronid und an der COOH-Gruppe zu Esterglucuronid bzw. durch Hydroxylierung zu Genticinsäure bzw. Dihydroxybenzoesäure.

Die Halbwertszeit von systemisch resorbierter Salicylsäure liegt im normalen Dosisbereich zwischen 2 und 3 Stunden und kann bei hoher Dosierung infolge begrenzter Kapazität der Leber, Salicylsäure zu

konjugieren, auf 15 bis 30 Stunden ansteigen.

Bei einer topischen Salicylsäure-Anwendung sind im Allgemeinen (bei Beachtung der Kontraindikationen!) keine toxischen Nebenwirkungen zu erwarten, da kaum Serumspiegel über 5 mg/dl erreicht werden. Frühsymptome einer Salicylat-Intoxikation können erst bei Serumwerten über 30 mg/dl auftreten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine experimentellen Daten zur akuten und subchronischen Toxizität von Fluorouracil (FU) nach topischer Anwendung vor. Eine dosisabhängige systemische Bioverfügbarkeit von FU tritt bei Ratten auf und führt aufgrund der antimetabolischen Wirkung von FU zu schwerwiegenden lokalen Reaktionen und tödlich verlaufenden systemischen Auswirkungen. Derartig hohe Dosen (bis zu 10.000-fach über der Dosierung zur Anwendung am Menschen) werden bei vorschriftsmäßiger Anwendung von Verrucutan nicht erreicht.

In vitro war FU in einigen Teststämmen mutagen. Die Karzinogenität von FU wurde in mehreren Studien bei Nagetieren untersucht, wobei kein Effekt festgestellt wurde. Dennoch wurde in einer einzelnen Studie Karzinogenität von FU bei Mäusen nach i.p.-Applikation nachgewiesen. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass FU bei systemischer Anwendung in hoher Dosierung möglicherweise teratogene oder embryotoxische Auswirkungen, jedoch geringere oder keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit hat. Fertilitätsstudien mit systemisch angewendetem FU zeigten eine transiente Infertilität bei männlichen und reduzierte Trächtigkeitsrate bei weiblichen Nagetieren. Jedoch ist aufgrund der nur sehr geringen Resorption nach Anwendung auf der Haut eine derartige Auswirkung beim Menschen praktisch bedeutungslos.

Salicylsäure hat nur eine geringe akute Toxizität, kann jedoch nach topischer Anwendung in höheren Konzentrationen Hautreaktionen auslösen.

Von Salicylsäure sind bisher keine mutagenen, kanzerogenen und teratogenen Wirkungen bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid
Ethanol
Ethylacetat
Pyroxylin
Poly(butylmethacrylat-co-methylmethacrylat)
(80 : 20)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflaschen (Typ III) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polyethylen mit integriertem Spatel.

Packungsgrößen: 13 ml (12,3 g) und 14 ml (13,2 g) Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dermapharm AG
Lil-Dagover-Ring 7
82031 Grünwald
Tel.: 089/64186-0
Fax: 089/64186-130
Email: service@dermapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

96403.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07.12.2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt