

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Solaraze 3% Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 30 mg Diclofenac-Natrium (3 % m/m).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol pro 1 g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel

Klares, transparentes, farbloses oder hellgelbes Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von aktinischen Keratosen (AK).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene:

Solaraze wird zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und leicht eingerieben. Die verwendete Menge richtet sich nach der Größe der zu behandelnden Fläche. Für gewöhnlich wird 0,5 g Gel (etwa erbsengroß) auf eine 5 x 5 cm große Läsionsstelle aufgetragen. Die Tageshöchstmenge von 8 g ermöglicht eine gleichzeitige Behandlung von bis zu 200 cm² Hautoberfläche.

Die Anwendungsdauer beträgt normalerweise 60 bis 90 Tage. Die größte Wirkung wurde bei Behandlungszeiten am oberen Ende dieses Zeitraums beobachtet. Eine vollständige Heilung der Läsion(en) bzw. eine optimale therapeutische Wirkung kann unter Umständen erst in einem Zeitraum von 30 Tagen nach abgeschlossener Therapie eintreten.

Ältere Menschen:

Die normale Dosierung kann übernommen werden.

Kinder und Jugendliche:

Da AK gewöhnlich nicht bei Kindern und Jugendlichen auftritt wurde diese Gruppe nicht untersucht. Daher liegen keine Dosierungsempfehlungen und Indikationen für die Anwendung von Solaraze bei Kindern und Jugendlichen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Solaraze eignet sich nicht für Patienten, die an einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Diclofenac, Benzylalkohol, Alpha-Hydro-omega-methoxypoly(oxyethylen) und/oder Natriumhyaluronat leiden. Wegen möglicher Kreuzreaktionen sollte das Gel nicht bei Patienten angewendet werden, die auf 2-Acetoxy-benzoessäure (Acetylsalicylsäure) oder sonstige nicht-steroidale Antirheumatika mit Symptomen wie z. B. Asthma, allergischer Rhinitis oder Urtikaria überempfindlich reagiert haben.

Die Anwendung von Solaraze im dritten Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (vergl. Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der niedrigen systemischen Resorption von Solaraze ist die Wahrscheinlichkeit systemischer Nebenwirkungen nach der äußerlichen Anwendung von Solaraze gering im Vergleich zur Häufigkeit der Nebenwirkungen, die durch oral verabreichtes Diclofenac hervorgerufen werden. Allerdings kann die Möglichkeit von systemischen Nebenwirkungen durch topische Anwendung von Diclofenac nicht ausgeschlossen werden, wenn das Präparat auf großen Hautarealen und über einen längeren Zeitraum angewendet wird (siehe Produktinformationen zu systemischen Diclofenac-Formulierungen). Bei Patienten mit aktiven Magen-Darm-Geschwüren bzw. -Blutungen oder reduzierter Herz-, Leber- oder Nierenfunktion und/oder einer entsprechenden Vorgeschichte sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, da in einzelnen Fällen systemische Nebenwirkungen (wie Nierenerkrankungen) im Zusammenhang mit äußerlich angewendeten entzündungshemmenden Mitteln beobachtet wurden.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) haben bekanntlich eine Thrombozytenhemmende Wirkung. Bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen und Blutungsneigung ist daher Vorsicht angezeigt, auch wenn die Wahrscheinlichkeit für systemische Nebenwirkungen gering ist.

Direkte Sonneneinwirkung und Solarien sollten während der Behandlung vermieden werden. Treten Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Solaraze darf nicht auf Hautverletzungen, infizierte Hautstellen oder Dermatitis exfoliativa angewendet werden. Das Gel darf nicht in Kontakt mit den Augen oder Schleimhäuten kommen und darf nicht eingenommen werden.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn sich unter Anwendung des Produktes ein generalisierter Hautausschlag entwickelt.

Topisches Diclofenac kann mit nicht-okklusiven Verbänden angewendet werden, darf aber nicht mit luftdurchlässigen, okklusiven Verbandstoffen verwendet werden.

Benzylalkohol kann leichte lokale Reizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die systemische Resorption von Diclofenac bei Anwendung einer topischen Formulierung sehr gering ist, sind derartige Wechselwirkungen sehr unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die systemische Konzentration von Diclofenac ist nach topischer Anwendung im Vergleich zu oralen Formulierungen niedri-

ger. Bezug nehmend auf die Erfahrung aus der Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zur systemischen Anwendung wird folgendes empfohlen:

- Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung nachteilig beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen wurde von weniger als 1 % auf etwa 1,5 % erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.
- Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und postimplantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Diclofenac nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Diclofenac von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig (< 30 % der Körperoberfläche) und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein (nicht länger als 3 Wochen).

Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- Nierenfunktionsstörung beim Fetus. Ab der 12. Woche: Oligohydramnie (normalerweise nach Beendigung der Behandlung reversibel) oder Anhydramnion (insbesondere bei langfristiger Exposition). Nach der Geburt: Die Niereninsuffizienz kann fortbestehen (insbesondere bei später oder langfristiger Exposition);
- pulmonale und kardiale Toxizität beim Fetus (pulmonale Hypertonie mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli). Dieses Risiko besteht von Anfang des 6. Monats und steigt, wenn die Anwendung kurz vor dem Ende der Schwangerschaft erfolgt.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer die Mutter und das Neugeborene folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges;
- erhöhtes Ödemrisiko bei der Mutter.

Daher ist Diclofenac während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Wie andere NSAR geht Diclofenac in geringen Mengen in die Muttermilch über. In der empfohlenen therapeutischen Dosierung von Solaraze sind jedoch keine Auswirkungen auf das stillende Kind zu erwarten. Aufgrund des Mangels an kontrollierten Studien bei stillenden Frauen sollte das Produkt in der Stillzeit nur nach ärztlicher Anweisung eingesetzt werden. In diesem Fall darf Solaraze nicht im Brustbereich stillender Mütter und nicht an anderen Stellen auf großen Hautbereichen oder über einen längeren Zeitraum angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die kutane Anwendung von topischem Diclofenac hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufige Nebenwirkungen:

Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen sind lokale Hautreaktionen, wie z. B. Kontaktdermatitis, Erythem und Hautausschlag (Rash) oder Reaktionen an der Applikationsstelle, wie z. B. Entzündungen, Hautreizungen, Schmerzen und Blasenbildung. In den klinischen Studien zeichnete sich bisher kein altersbedingter Anstieg oder ein altersspezifisches Reaktionsmuster ab.

Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 gemäß dem *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) nach Systemorganklassen und in abnehmender Häufigkeit unter Verwendung folgender Kategorien aufgelistet: 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).

Es wurde über eine vorübergehende Verfärbung der Haare am Verabreichungsort berichtet. Diese Erscheinung wird nach Absetzen der Behandlung meist aufgehoben.

Hauttests bei einer zuvor behandelten Patientengruppe zeigten eine 2,18%ige Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegenüber Diclofenac, die eine allergische Kontaktdermatitis (Typ IV) auslöst. Die klinische Relevanz ist derzeit noch unbekannt. Eine Kreuzreaktion mit anderen NSAR ist unwahrscheinlich. Serum-Tests bei über 100 Patienten zeigten keine Anti-Diclofenac-Antikörper (Typ-1).

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Tabelle 1: Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, aufgeführt nach Systemorganklasse und Häufigkeit

| | |
|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| <i>Sehr selten</i> (<1/10.000) | Pustulöser Hautausschlag |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| <i>Sehr selten</i> (<1/10.000) | Die topische Anwendung großer Mengen kann zu systemischen Wirkungen einschließlich aller Arten von Überempfindlichkeitsreaktionen führen (einschließlich Urtikaria, Angioödem). |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| <i>Häufig</i> (≥1/100 bis <1/10) | Hyperästhesie, Muskelhypertonie, lokalisierte Parästhesien |
| Augenerkrankungen | |
| <i>Häufig</i> (≥1/100 bis <1/10) | Konjunktivitis |
| <i>Gelegentlich</i> (≥1/1.000 bis <1/100) | Augenschmerzen, Tränensekretionsstörungen |
| Gefäßerkrankungen | |
| <i>Gelegentlich</i> (≥1/1.000 bis <1/100) | Blutungen |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| <i>Sehr selten</i> (<1/10.000) | Asthma |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| <i>Gelegentlich</i> (≥1/1.000 bis <1/100) | Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit |
| <i>Sehr selten</i> (<1/10.000) | Blutungen im Magen-Darm-Trakt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| <i>Häufig</i> (≥1/100 bis <1/10) | Dermatitis (einschließlich Kontaktdermatitis), Ekzem, Hauttrockenheit, Erythem, Ödem, Juckreiz, Rash, schuppiger Hautausschlag, Hauthypertrophie, Hautulkus, vesiculo-bullöser Ausschlag |
| <i>Gelegentlich</i> (≥1/1.000 bis <1/100) | Alopezie, Gesichtsoedem, makulopapulöser Hautausschlag, Seborrhoe |
| <i>Selten</i> (≥1/10.000 bis <1/1.000) | Bullöse Dermatitis |
| <i>Sehr selten</i> (<1/10.000) | Lichtempfindlichkeitsreaktionen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| <i>Sehr selten</i> (<1/10.000) | Niereninsuffizienz |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| <i>Häufig</i> (≥1/100 bis <1/10) | Reaktionen an der Applikationsstelle (einschließlich Entzündung, Hautreizung, Schmerzen und Kribbeln oder Blasenbildung an der behandelten Stelle) |

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

Aufgrund der niedrigen Resorption von Solaraze ist eine durch äußerliche Anwendung verursachte Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Die Haut sollte jedoch mit Wasser abgespült werden. Es liegen keine klinischen Fälle einer Überdosierung durch orale Einnahme von Solaraze vor.

Im Falle deutlicher systemischer Nebenwirkungen nach einer versehentlichen Einnahme (100 g Solaraze Gel entsprechen einem Äquivalent von 3000 mg Diclofenac-Natrium) sind die allgemeinen Behandlungsmaßnahmen für Vergiftungen mit nicht-steroidalen Antirheumatika durchzuführen. Bei Komplikationen wie Nierenversagen, Krämpfen, Magen-Darm-Irritationen und Atemdepression sollten unterstützende und symptomatische Behandlungen eingesetzt werden. Eine Magenentgiftung und der Ge-

brauch von Aktivkohle sollte in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn die Einnahme erst kurze Zeit zurück liegt. Wegen der hohen Proteinbindungsrate der NSAR werden spezielle Behandlungen (wie forcierte Diurese und Dialyse) hinsichtlich deren Ausscheidung wahrscheinlich nicht wirksam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code D11AX18

Andere Dermatologika

Wirkmechanismus

Diclofenac ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum. Der Wirkmechanismus von Diclofenac bei AK könnte mit der Hemmung des Cyclooxygenase-Stoffwechselweges zusammenhängen, der zu einer reduzierten Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂) führt. Zusätzlich zeigten immunhistochemische (IHC) Untersuchungen von Hautbiopsien, dass die klinische Wirksamkeit von Diclofenac bei AK hauptsächlich auf entzündungshemmenden, antiangiogenetischen und

möglicherweise antiproliferativen Effekten, sowie auf Apoptose-induzierenden Mechanismen beruht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Es wurde gezeigt, dass AK-Läsionen durch Solaraze abklingen, wobei eine maximale therapeutische Wirkung 30 Tage nach Beendigung der Arzneimittelbehandlung gesehen wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten aus 3 unternehmens-gesponserten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien, in denen Solaraze als Vergleichs-arm diente (Studien 0908, 1004 und 0702), liefern weitere Evidenz für die Wirksamkeit von Solaraze bei der Behandlung von AK-Läsionen (hyperkeratotische Läsionen eingeschlossen) bei einer Reihe von Endpunkten. Insbesondere zeigte der Solaraze-Arm histologische Clearance-Raten zwischen 47,6% und 54,1%, während die für Placebo zwischen 33,9% und 42,7% lagen. Eine vollständige klinische Clearance der AK-Läsionen wurde bei 37,9% bzw. 23,4% der Patienten 30 (n = 11/29) bzw. 60 Tage nach Behandlungsende (n = 76/380) nachgewiesen.

In einer dreiarmligen Studie, in der 0,5% 5-FU, Solaraze und das 5-FU-Vehikel miteinander verglichen wurden, waren beide aktiven Arme bezogen auf die histologischen und vollständigen Heilungsraten überlegen, wobei 0,5% 5-FU Solaraze nicht unterlegen war und im Vergleich zu diesem eine höhere histologische Clearance aufwies (70,1% vs. 54,1%).

Moderate bis signifikante Verbesserungen wurden von Prüfern und Patienten mittels Verwendung des *Investigator/Patient Global Improvement Index* nach der Behandlung mit Solaraze berichtet.

Follow-up-Daten nach einjährigem Beobachtungszeitraum zeigen 6 bzw. 12 Monate nach der Behandlung mit Solaraze bei 28,8% bzw. 36,8% eine vollständige Clearance (18,9% und 25,0% mit Placebo zu ähnlichen Zeitpunkten).

Die Wirksamkeit von Solaraze wurde an 32 Patienten (24 unter Solaraze, 8 unter Placebo) untersucht, die zuvor einer Organtransplantation unterzogen worden waren und nun ein stabiles Transplantat hatten. Solaraze war dem Placebo sowohl bei der vollständigen Clearance der AK-Läsionen (41% vs. 0%) als auch bei der Reduktion der Läsionszahl (53% vs. 17%) überlegen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die durchschnittliche Resorption von Diclofenac durch die Haut beträgt <1% bis 12% mit einer großen interindividuellen Variabilität. Die Resorption hängt von der Menge der lokal aufgetragenen Dosis und dem Applikationsort ab.

Verteilung

Diclofenac wird stark an Serumalbumin gebunden.

Biotransformation

Die Biotransformation von Diclofenac besteht zum Teil in einer Konjugation des intakten Moleküls, aber hauptsächlich erfolgen

einfache und mehrfache Hydroxylierungen, die zu mehreren phenolischen Metaboliten führen, von denen die meisten in Glukuronidkonjugate umgewandelt werden. Zwei dieser phenolischen Metaboliten sind biologisch aktiv, jedoch in einem viel geringeren Maße als Diclofenac. Die Metabolisierung von Diclofenac nach perkutaner und oraler Verabreichung ist ähnlich.

Elimination

Diclofenac und seine Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung beträgt die systemische Clearance von Diclofenac aus dem Plasma 263 ± 56 ml/min (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die terminale Plasmahalbwertszeit ist kurz (1–2 Stunden). Die Metaboliten haben ebenfalls kurze terminale Halbwertszeiten von 1–3 Stunden.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Die Resorption von Diclofenac bei normaler und erkrankter Epidermis ist bei topischer Anwendung vergleichbar, auch wenn es große interindividuelle Unterschiede gibt. Die systemische Resorption von Diclofenac beträgt etwa 12% der verabreichten Dosis bei geschädigter Haut und 9% bei intakter Haut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Publizierte Tierversuche zeigten, dass bei einer oralen Verabreichung von Diclofenac Nebenwirkungen hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt auftreten. Diclofenac hemmte die Ovulation bei Kaninchen und beeinträchtigte die Implantation sowie das Frühstadium der Embryonalentwicklung bei der Ratte. Das embryotoxische/fetotoxische Potenzial von Diclofenac wurde an drei Tierarten beurteilt (Ratte, Maus, Kaninchen). Nach Dosen, die für das Muttertier toxisch waren, kam es zum Tod der Foeten und zu Wachstumsverzögerungen. Aufgrund des vorliegenden Datenmaterials wird Diclofenac jedoch nicht als teratogen eingestuft. Tragezeit und Wurfdauer waren unter Diclofenac verlängert. Dosen unter der Toxizitätsgrenze für die Muttertiere hatten keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung. Ergebnisse aus umfangreichen Untersuchungen zur Genotoxizität und Karzinogenese deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Diclofenac ein signifikantes karzinogenes Risiko für den Menschen darstellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhyaluronat
Benzylalkohol
Alpha-Hydro-omega-methoxypoly(oxyethylen)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Anbruch: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Produkt wird in einer mit Epoxidphenol ausgekleideten, verschlossenen Aluminiumtube mit weißer Schraubkappe (aus Polypropylen) und mit einer Durchstechspitze (siehe) geliefert, und zwar in den Größen 25 g, 50 g, 60 g, 90 g und 100 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:
Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Telefon: (0 40) 7 27 04-0
Telefax: (0 40) 7 27 04-329
info@almirall.de
www.almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

42752.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
10. September 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juli 2007

10. STAND DER INFORMATION

10.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt