

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Actikerall 5 mg/g +100 mg/g solución cutánea

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g (equivalente a 1,05 ml) de solución cutánea contiene 5 mg de fluorouracilo y 100 mg de ácido salicílico.

#### Excipiente con efecto conocido:

1 g de solución contiene 80 mg de dimetilsulfóxido y 160 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución cutánea.

Actikerall es una solución transparente incolora tendiendo a blanco ligeramente anaranjado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Actikerall está indicado en el tratamiento tópico de la queratosis actínica hiperqueratósica (grado I/II) ligeramente palpable y/o de un grosor moderado en pacientes adultos inmunocompetentes.

El grado I/II de intensidad se basa en la escala de 4 puntos de Olsen et al. (1991) (ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

Actikerall se debería aplicar una vez al día sobre la zona afectada (hasta 25 cm<sup>2</sup>) hasta su desaparición total o durante un máximo de 12 semanas. Si se producen efectos secundarios graves, deberá reducirse la frecuencia de aplicación del fármaco a tres veces por semana hasta que éstos mejoren. Cuando se traten áreas de piel con una epidermis fina, la solución se aplicará con menor frecuencia y se controlará el transcurso del tratamiento con más frecuencia.

La respuesta al producto podrá apreciarse a partir de la cuarta semana de tratamiento (ver sección 5.1). La respuesta aumentará con el tiempo y existen datos referentes a tratamientos de hasta 12 semanas. La curación total de la lesión o las lesiones o el efecto terapéutico óptimo no se apreciarán hasta pasadas ocho semanas tras la finalización del tratamiento. Se debe continuar con el tratamiento aunque no se observe una respuesta clara después de las cuatro primeras semanas.

Cuando se evalúan opciones para tratar lesiones recurrentes, el médico debería considerar que la eficacia del retratamiento con Actikerall no se ha medido formalmente en los ensayos clínicos.

##### Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Actikerall en la población pediátrica para la indicación de queratosis actínica.

### *Población de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis.

### Forma de administración

Actikerall es solo para uso cutáneo. Se dispone de experiencia en el tratamiento simultáneo de hasta diez lesiones únicas. Pueden tratarse simultáneamente múltiples lesiones de queratosis actínica y la piel circundante, cuando se prefiere el tratamiento por zonas. El área total de piel que se trata simultáneamente con Actikerall no debe exceder los 25 cm<sup>2</sup> (5 cm x 5 cm).

Actikerall se aplica con el uso del pincel aplicador unido a la tapa del frasco. Para evitar sobrecargar el pincel con solución, deslizar el pincel por el cuello de la botella antes de la aplicación para quitar la cantidad sobrante, aunque se debe dejar suficiente producto para que se forme una película al secarse.

El área tratada no debe cubrirse después de la aplicación, y la solución debe dejarse secar para que forme una película sobre el área tratada.

Cada vez que se vaya a aplicar nuevamente Actikerall se deberá retirar primero la película que cubre la piel, para lo cual debe despegarse con cuidado. El agua caliente facilita la eliminación de la película. Actikerall no se debe aplicar sobre zonas con pelo, ya que puede producirse conglutinación del pelo en la zona afectada. Si se aplica sobre zonas con pelo, debe considerarse el afeitado u otros métodos adecuados de eliminación del pelo antes de la aplicación de Actikerall.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Actikerall está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.6).

Actikerall no debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal  
Actikerall no debe utilizarse en combinación con brivudina, sorivudina y sustancias análogas. La brivudina, sorivudina y sustancias análogas son potentes inhibidores de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que degrada el fluorouracilo (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

Debe evitarse el contacto directo de Actikerall con los ojos y las membranas mucosas.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Enzima DPD

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un papel fundamental en la degradación del fluorouracilo. La inhibición, deficiencia o actividad reducida esta enzima son factores que contribuyen a la acumulación de fluorouracilo. No obstante, puesto que la absorción percutánea de fluorouracilo es insignificante cuando se aplica Actikerall, conforme a la ficha técnica autorizada, no se prevén diferencias en el perfil de seguridad de Actikerall en esta subpoblación y no se considera necesario realizar ajustar la dosis.

#### Alteraciones de la sensibilidad

En pacientes que padecen alteraciones de la sensibilidad (p. ej. las que se dan en la diabetes mellitus) es preciso que el médico controle atentamente la zona tratada.

#### Exposición al sol

La queratosis actínica se debe a daños crónicos causados por las radiaciones UV y cualquier irritación local en el lugar de aplicación de Actikerall puede empeorar con la exposición al sol. Debe recomendarse a los pacientes que protejan su piel frente a una exposición excesiva o acumulada, especialmente en el área activamente tratada.

### Otras afecciones cutáneas

No se dispone de experiencia en el tratamiento de la queratosis actínica en un área que también esté afectada por otra enfermedad cutánea y el médico debe tener en cuenta que el resultado del tratamiento puede variar.

No se dispone de experiencia en el tratamiento del carcinoma basocelular y la enfermedad de Bowen, por lo que no deben tratarse con este producto.

### General

Actikerall contiene el agente citostático fluorouracilo.

Actikerall no debe utilizarse en lesiones sangrantes.

Después de usarlo es preciso cerrar bien el frasco, caso contrario la solución se secará con rapidez y no podrá utilizarse correctamente.

La solución no debe utilizarse si se forman cristales.

Actikerall no debe entrar en contacto con tejidos o acrílicos (p. ej. bañeras acrílicas) porque la solución puede ocasionar manchas permanentes.

Advertencia: producto inflamable. Mantener alejado del fuego y no usar cerca de llamas, cigarrillos encendidos o algunos aparatos (por ejemplo, secadores de pelo).

Este medicamento contiene dimetilsulfóxido, que puede irritar la piel.

Este medicamento contiene 160 mg de alcohol (etanol) en cada gramo. Puede causar sensación de quemazón en la piel dañada.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) desempeña un importante papel en la descomposición del fluorouracilo. Los análogos de los nucleósidos antivirales, tales como la brivudina y sorivudina, pueden provocar un aumento drástico de las concentraciones en plasma del fluorouracilo u otras fluoropirimidinas, con lo que iría asociado un incremento de la toxicidad. Por ello, deberá mantenerse un intervalo de al menos 4 semanas entre el uso de fluorouracilo y el de brivudina, sorivudina y sustancias análogas.

En caso de administrarse accidentalmente análogos de nucleósidos, tales como brivudina y sorivudina, a pacientes que están siendo tratados con fluorouracilo, se deberán adoptar medidas efectivas a fin de reducir la toxicidad del fluorouracilo. En su caso podría estar indicado ingresar al paciente en el hospital. Deberán tomarse todas las medidas necesarias para proteger al paciente contra infecciones sistémicas y deshidratación.

Se han descrito casos de niveles elevados de fenitoína en plasma causantes de síntomas de una intoxicación de fenitoína al administrarse simultáneamente fluorouracilo sistémico y fenitoína (ver sección 4.4).

No existe evidencia de una absorción sistémica relevante de ácido salicílico, si bien el ácido salicílico absorbido puede interactuar con el metotrexato y las sulfonilureas.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso del fluorouracilo tópico en mujeres embarazadas. En animales se ha observado un efecto teratogénico del fluorouracilo administrado sistémicamente (ver sección 5.3.). El ácido salicílico puede influir negativamente en el desenlace del embarazo en roedores.

Actikerall está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

## Lactancia

Se desconoce si el fluorouracilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna tras su aplicación tópica. No pueden descartarse riesgos para el lactante. Actikerall está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

## Fertilidad

Los estudios de fertilidad con fluorouracilo sistémico en roedores revelaron esterilidad transitoria en los machos y una reducción de las tasas de embarazo en las hembras. Sin embargo, no es probable que un efecto de este tipo sea relevante en humanos, debido a la absorción muy limitada de los compuestos activos tras la administración cutánea de Actikerall.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Actikerall sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de los pacientes tratados con la solución para la queratosis actínica presentan irritación e inflamación en la zona de aplicación de intensidad leve o moderada. En caso de reacciones severas se recomienda reducir la frecuencia de tratamiento.

Dado que el medicamento tiene un efecto ablandante muy fuerte de la capa córnea, pueden producirse decoloraciones blanquecinas y descamaciones de la piel, particularmente en las zonas circundantes a la queratosis actínica.

Debido a su contenido en ácido salicílico, el uso de este medicamento puede causar signos leves de irritación, como dermatitis y reacciones alérgicas de contacto en pacientes predispuestos. Dichas reacciones alérgicas de contacto pueden manifestarse en forma de prurito, enrojecimiento y pequeñas ampollas incluso fuera del área de aplicación.

#### Lista en forma de tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y en orden descendente de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Ojo seco, prurito en el ojo, lagrimeo aumentado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exfoliación de la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de aplicación: eritema, inflamación, irritación (incluyendo quemazón), dolor, prurito
	Poco frecuentes	En el lugar de aplicación: edema, úlcera, dermatitis

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Con frecuencia se notifican reacciones en el lugar de aplicación con el tratamiento con Actikerall y se prevé que se produzcan, dado que están relacionadas con la actividad farmacológica de los principios

activos fluorouracilo y ácido salicílico en la piel. Las reacciones graves en el lugar de aplicación se pueden tratar mediante la reducción de la dosis (ver sección 4.2). En caso de sangrado, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa mejore (ver sección 4.4). Cuando la superficie de aplicación adyacente crece (área de hasta 25 cm<sup>2</sup>), puede aumentar la frecuencia de reacciones adversas en el lugar de administración. En especial, la frecuencia de dermatitis, costras, erosión, sangrado y edema puede ser muy frecuente, mientras que la frecuencia de la úlcera puede ser frecuente.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

Siempre que el producto se aplique adecuadamente, es poco probable que se produzca intoxicación sistémica causada por cualquiera de los principios activos. Si las aplicaciones se realizan con mucha mayor frecuencia de lo recomendado, puede aumentar la frecuencia y gravedad de las reacciones en la zona de aplicación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, antimetabolitos; análogos de la pirimidina, código ATC: L01BC52

#### Mecanismo de acción

##### Fluorouracilo

El principio activo fluorouracilo es un agente citostático con efecto antimetabolito. Debido a la similitud estructural con la timina (5-metiluracilo) presente en los ácidos nucleicos, el fluorouracilo impide su formación y utilización inhibiendo, por consiguiente, la síntesis tanto del ADN como del ARN, lo que causa la inhibición del crecimiento.

##### Ácido salicílico

El ácido salicílico de uso tópico tiene un efecto queratolítico y reduce la hiperqueratosis asociada a la queratosis actínica. Su mecanismo de acción como agente queratolítico y corneolítico está supuestamente relacionado con su interferencia en la adhesión de los corneocitos, su efecto solubilizador sobre el cemento intercelular, y la reducción de la cohesión entre los corneocitos y el desprendimiento de los mismos.

#### Eficacia clínica y seguridad

En un estudio pivotal de fase III, aleatorizado, multicéntrico, a-doble ciego, controlado con placebo y con tres grupos paralelos se trataron 470 pacientes con queratosis actínica de grado I a II (ver más adelante) con Actikerall o bien con placebo o con un gel de diclofenaco (30 mg/g). Un total de 187 pacientes fueron expuestos a la combinación fija de Actikerall durante un periodo de hasta 12 semanas. El criterio principal de valoración fue la eliminación histológica de la lesión 8 semanas después de terminar el tratamiento. El tratamiento tópico con Actikerall demostró ser superior al tratamiento con placebo y al tratamiento con gel de diclofenaco. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia, como el recuento total de lesiones, el tamaño total de las lesiones de queratosis actínica, la respuesta de las lesiones, la evaluación global del médico y la evaluación general de la eficacia por parte de los sujetos confirmaron los resultados del criterio principal de valoración. En el 72,0% de los sujetos del grupo tratado con Actikerall no se pudo detectar ninguna queratosis actínica en la biopsia realizada, mientras que las tasas de eliminación en los grupos

tratados con gel de diclofenaco y placebo fueron del 59,1% y 44,8%, respectivamente (análisis por protocolo). El número de sujetos con una respuesta completa (todas las lesiones clínicamente curadas) también fue más elevado en el grupo de Actikerall, con un 55,4% en comparación con un 32,0% en el grupo de gel de diclofenaco, y un 15,1% en el grupo de placebo. Las reacciones adversas más frecuentes a Actikerall fueron irritación en el lugar de aplicación (incluido quemazón) (86,1%) e inflamación en el lugar de aplicación (73,3%). También se produjeron con elevada frecuencia prurito (44,9%) y dolor (25,1%) en el lugar de aplicación. Otras reacciones adversas fueron eritema y erosión en el lugar de aplicación. La tasa de interrupción del tratamiento por reacciones cutáneas y en el lugar de aplicación fue baja (0,5%).

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y dos grupos paralelos se trataron 166 pacientes con queratosis actínica de grado I o II con Actikerall o un vehículo (proporción 2:1). Los pacientes fueron expuestos a tratamiento durante un periodo de hasta 12 semanas mediante la aplicación de Actikerall o su vehículo en una zona afectada de 25 cm<sup>2</sup> con 4 a 10 lesiones clínicas de queratosis actínica y, en un subgrupo de 30 pacientes, con al menos 3 lesiones subclínicas identificadas mediante microscopia confocal de reflectancia (MCR). El criterio principal de valoración fue la eliminación clínica completa (ECC) de las lesiones de queratosis actínica en el área de tratamiento 8 semanas después del final del tratamiento. Se observó ECC en el 49,5 % (análisis por intención de tratar) o el 55,1 % (análisis por protocolo) del grupo de Actikerall, en comparación con el 18,2 % o el 19,6 % del grupo del vehículo, respectivamente. El tratamiento tópico con Actikerall mostró superioridad respecto al tratamiento con el vehículo. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia, como la eliminación parcial, el número total de lesiones, la gravedad del grado de la lesión, la evaluación global del médico y la evaluación general de la eficacia del sujeto, confirmaron los resultados del criterio principal de valoración.

A partir del análisis del subgrupo de MCR sobre la eliminación completa de una única lesión clínica de queratosis actínica y el número de lesiones subclínicas seleccionadas, Actikerall mostró ser significativamente más eficaz que el vehículo (87,5 % frente al 44,4 %,  $p = 0,0352$  y 89,6 % frente al 47,1 %,  $p = 0,0051$ , respectivamente).

La mayoría de las reacciones adversas a Actikerall fueron reacciones en el lugar de aplicación, la mayor parte de ellas de intensidad leve. Se notificaron 30 acontecimientos de sangrado en el lugar de aplicación en 27 pacientes (24,1 %) tratados con Actikerall: 26 de intensidad leve, 3 moderada y 1 grave. Se notificaron cuatro acontecimientos de úlcera en el lugar de aplicación en 3 pacientes (2,8 %) tratados con Actikerall: 3 de intensidad leve y 1 moderada. La interrupción debida a reacciones cutáneas relacionadas con el fármaco y reacciones en el lugar de aplicación en el grupo de tratamiento fue baja ( $n = 1$ ; 0,9 %).

La eficacia clínica también se basa en un estudio de fase II, aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos con crioterapia como comparador. Actikerall mostró una mayor tasa de eliminación histológica de la lesión 8 semanas después de un tratamiento de 6 semanas ( $n = 33$ ) en comparación con la crioterapia 14 semanas después del primer tratamiento el día 1 y el día 21, si era necesario ( $n = 33$ ) (62,1% frente a 41,9%). Además, se observó una menor tasa de recurrencia de queratosis actínica en el grupo de Actikerall a los 6 meses de seguimiento (27,3% frente a 67,7%).

La eficacia de Actikerall en cuanto a la duración del tratamiento (de  $\leq 4$  a  $> 12$  semanas) se demostró en un estudio multicéntrico sin intervención en pacientes con queratosis actínica de grado I a III ( $n = 1051$ ). Tras aproximadamente 8 semanas de tratamiento, la reducción media del número y el tamaño de lesiones fue del 69,7% y el 82,1%, respectivamente, lo que se logró en aproximadamente el 50% de los pacientes en menos de 6 semanas de tratamiento. Todas las duraciones del tratamiento ( $\leq 4$  semanas;  $> 4$  a  $\leq 6$  semanas;  $> 6$  a  $\leq 9$  semanas;  $> 9$  a  $\leq 12$  semanas; y  $> 12$  semanas) mostraron una reducción media del número de lesiones del 65-70%.

Tanto en el estudio de fase II como en el de no intervención, el perfil de seguridad de Actikerall se correspondió con las reacciones adversas del medicamento (ver sección 4.8).

En un estudio multicéntrico observacional de fase IV en el que se investigó la aplicación de Actikerall en pacientes con queratosis actínica (grado clínico I o II según Olsen) en relación con la duración del tratamiento en la práctica clínica habitual, también se estudiaron por primera vez las lesiones de queratosis actínica en los brazos, las piernas y el tronco. Los resultados del análisis sobre la localización de las

lesiones mostraron que Actikerall produjo un efecto en todas las lesiones tratadas independientemente de su localización.

A la hora de tratar otras partes del cuerpo diferentes de la cara, la frente y el cuero cabelludo alopecico, se recomienda considerar el grosor epidérmico en diferentes áreas. El grosor epidérmico medio de diferentes partes del cuerpo notificado es el siguiente: cara 49,4  $\mu\text{m}$ , frente 50,3  $\mu\text{m}$ , parte frontal superior del tronco (escote) 42,2  $\mu\text{m}$  y brazos/piernas 60,1  $\mu\text{m}$  (Koehler 2010, *Skin Res Technol* 2010, 16:259-264; Sandby-Moller 2003, *Acta Derm Venereol* 2003; 83(6):410-3; Whitton y Everall 1973 *Br J Dermatol* 1973; 89(5):467-76).

La intensidad de la lesión causada por la queratosis actínica se evaluó según la escala de 4 puntos basada en Olsen et al., 1991 (*J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 738-743):

<b>Grado</b>		<b>Descripción clínica de la clasificación de la intensidad</b>
<b>0</b>	<b>Ninguno</b>	<b>No se aprecian lesiones de queratosis actínica, ni visibles ni palpables.</b>
<b>I</b>	<b>Leve</b>	<b>Máculas rosadas planas sin signos de hiperqueratosis o de eritema, ligeramente palpables, siendo la queratosis actínica más fácil de palpar que de ver.</b>
<b>II</b>	<b>Moderado</b>	<b>Pápulas rosadas a rojizas y placas eritematosas con superficie hiperqueratósica, queratosis actínicas de grosor moderado fácilmente visibles y palpables.</b>
<b>III</b>	<b>Grave</b>	<b>Queratosis actínicas muy gruesas y/o claramente visibles.</b>

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Actikerall en los diferentes grupos de la población pediátrica en base a una exención de clase para el tratamiento de la queratosis actínica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

En un estudio sobre absorción llevado a cabo en cerdos, no se detectó cantidad alguna de fluorouracilo en el suero tras la aplicación cutánea (incluso en cantidades grandes), lo que significa que el principio activo no fue absorbido en cantidades detectables con los métodos analíticos estándares (HPLC).

No se logró identificar concentraciones de fluorouracilo superiores a 0,05  $\mu\text{g/ml}$  en pacientes con queratosis actínica (n=12).

Según los resultados de un estudio farmacocinético, en el que se analizó la tasa de absorción de fluorouracilo en humanos tras su aplicación sobre verrugas con la misma formulación, esta resultó ser muy inferior al 0,1%.

Tras aplicarse sobre la piel, Actikerall forma una película sólida que se torna de color blanco una vez que se ha evaporado el solvente. Esta película tiene un efecto oclusivo que facilita la penetración de los principios activos en la epidermis, donde se halla localizada la queratosis actínica.

El ácido salicílico se ha agregado por sus propiedades queratolíticas con objeto de mejorar la penetración del principio activo, que en el caso de las queratosis actínicas hiperqueratósicas resulta especialmente difícil. El mismo efecto se consigue con el excipiente dimetilsulfóxido, que actúa como un solubilizador del principio activo fluorouracilo.

El efecto queratolítico del ácido salicílico se basa en su acción directa sobre las sustancias intracelulares cementantes o desmosomas que promueven el proceso de queratinización.

Experimentos realizados en animales y ensayos farmacocinéticos en humanos han demostrado que el ácido salicílico penetra rápidamente en la superficie en función del sustrato y otros factores que influyen en la penetración, como el estado de la piel.

El ácido salicílico se metaboliza mediante la conjugación con glicina formando ácido salicilúrico, con ácido glucurónico en el grupo OH fenólico formando éter glucurónido y en el grupo COOH formando un éster glucurónido o mediante la hidroxilación formando ácido gentísico y ácido dihidroxibenzoico. En el intervalo normal de dosis, la vida media del ácido salicílico absorbido sistémicamente es de 2 a 3 horas, pero puede incrementarse de 15 a 30 horas cuando la dosis es alta como resultado de la capacidad limitada del hígado de conjugar el ácido salicílico.

En general, la aplicación tópica de ácido salicílico no suele tener efectos adversos tóxicos (ver, sin embargo, las contraindicaciones), ya que es muy difícil que lleguen a alcanzarse niveles en suero superiores a 5 mg/dl. Los síntomas iniciales de una intoxicación de salicilato sólo se espera que se produzcan cuando los valores en el suero superan los 30 mg/dl.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen datos experimentales sobre la toxicidad aguda y subcrónica del fluorouracilo tras su aplicación tópica. En ratas, la biodisponibilidad sistémica de fluorouracilo es dependiente de la dosis y produce reacciones locales graves y efectos sistémicos letales como consecuencia de la acción antimetabolito del fluorouracilo a dosis muy altas (hasta 10.000 veces por encima del límite en humanos) que no se alcanzan cuando Actikerall se utiliza según las recomendaciones.

El fluorouracilo fue mutagénico *in vitro* en algunas cepas analizadas. Algunos estudios investigaron la carcinogenicidad del fluorouracilo en roedores y no mostraron ningún efecto. Sin embargo, en un único estudio, existen indicios de carcinogenicidad del fluorouracilo en ratones tras la administración intraperitoneal. Varios estudios posteriores a la administración sistémica de fluorouracilo indican posibles efectos teratogénicos o embriotóxicos a dosis elevadas, aunque menos o ningún efecto sobre la fertilidad o la función reproductora general. Los estudios de fertilidad con fluorouracilo sistémico en roedores revelaron esterilidad transitoria en los machos y una reducción de las tasas de embarazo en las hembras. No obstante, un efecto de este tipo no sería relevante en humanos debido a la absorción mínima del fluorouracilo administrado tópicamente.

El ácido salicílico presenta un nivel bajo de toxicidad aguda, pero puede ocasionar reacciones cutáneas tras su aplicación tópica a concentraciones más altas. No se tiene conocimiento de que el ácido salicílico tenga efectos mutagénicos, genotóxicos, carcinogénicos o teratogénicos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Dimetilsulfóxido  
Etanol, anhidro  
Etilacetato  
Piroxilina  
Poli(butilmetacrilato, metilmetacrilato)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.



Una vez abierto el frasco, su contenido debe utilizarse en el plazo de: 3 meses

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No refrigerar o congelar.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para evitar que se seque el contenido.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Este medicamento está envasado en un frasco de vidrio de color marrón con una tapa a prueba de niños de polipropileno en una caja de cartón. La tapa del frasco está unida a un pincel que sirve para aplicar la solución. El pincel aplicador es de polietileno (HDPE y LDPE 1:1) con pelos de nailon sujetos en la varilla con acero inoxidable (V2A).

Tamaño del envase: 25 ml de solución cutánea.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Almirall Hermal GmbH  
Scholtzstrasse 3  
21465 Reinbek  
Alemania

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Actikerall 5 mg/g +100 mg/g solución cutánea: 77.675

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 01/julio/2013

Fecha de la última renovación: 18/enero/2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2020