

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de solución contiene 5 mg de fluorouracilo y 100 mg de ácido salicílico.

Excipientes con efecto conocido: 80 mg/g de dimetilsulfóxido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución cutánea.

Solución transparente, incolora tendiendo a ligeramente anaranjado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Verrugas comunes (forma especial: verrugas, en puntos de presión de la planta del pie), verrugas juveniles planas de las extremidades.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

En general, Verrucutan se aplica dos o tres veces al día a cada verruga. La duración media de uso es de seis semanas. Debe observarse una aplicación constante a diario.

Después de una terapia exitosa, el tratamiento debe mantenerse durante aproximadamente una semana más.

Niños

Verrucutan no debe utilizarse en niños.

Forma de administración

Uso cutáneo.

Verrucutan solo debe entrar en contacto con la verruga y no con la piel sana que la rodea; cuando sea apropiado, la piel circundante debe cubrirse con una pasta o pomada. Es aconsejable limpiar la espátula en el cuello del frasco antes de aplicar. Para verrugas muy pequeñas, se debe usar un palillo de dientes o algo similar en lugar de la espátula para una aplicación precisa.

Antes de cada nueva aplicación de Verrucutan, el recubrimiento de película existente debe eliminarse simplemente despegándolo.

En el caso de las verrugas periungueales y, en particular, subungueales, debe asegurarse que la matriz ungueal no está dañada y que Verrucutan no penetre en el lecho ungueal.

El área a tratar no debe superar los 25 cm².

La experiencia ha demostrado que, en muchos casos, p. ej. donde hay verrugas comunes y verrugas plantares muy prominentes, es conveniente que el médico extraiga el tejido muerto durante el tratamiento con Verrucutan.

4.3 Contraindicaciones

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

Verrucután no debe utilizarse durante la lactancia, en un embarazo existente y tampoco en mujeres en las que no se puede excluir con certeza el embarazo (ver sección 4.6).

Verrucután no debe utilizarse en lactantes ni en pacientes con insuficiencia renal.

Verrucután no debe usarse junto con brivudina, sorivudina y análogos. La brivudina, sorivudina y sus análogos son potentes inhibidores de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que degrada el fluorouracilo (ver también las secciones 4.4 y 4.5).

Verrucután no está destinado para usarse en grandes áreas de piel (área de piel no mayor de 25 cm²).

Verrucután no debe entrar en contacto con los ojos y las membranas mucosas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Verrucután contiene el agente citostático fluorouracilo.

Deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) juega un papel importante en la descomposición del fluorouracilo. La inhibición, deficiencia o disminución de la actividad de esta enzima puede resultar en la acumulación de fluorouracilo. Sin embargo, como la absorción percutánea de fluorouracilo es insignificante cuando se administra Verrucután según la información de prescripción aprobada, no se esperan diferencias en el perfil de seguridad de Verrucután en esta subpoblación y no se considera necesario realizar ajustes de dosis.

Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con fluorouracilo deben ser examinados regularmente para detectar niveles plasmáticos elevados de fenitoína.

Si las áreas de la piel con una epidermis delgada están infestadas de verrugas, Verrucután se debe aplicar con menos frecuencia y se debe monitorizar el curso de la terapia con más frecuencia, ya que el ácido salicílico contenido en Verrucután tiene un potente efecto suavizante en el estrato córneo, lo que puede provocar cicatrices.

Para las verrugas con una tendencia muy fuerte a la cornificación, a veces es apropiado pretratarlas con apósitos de ácido salicílico.

Verrucután no debe usarse en lesiones sangrantes.

En pacientes con trastornos somatosensoriales (por ejemplo, aquellos con diabetes mellitus), se requiere una estrecha vigilancia médica del área tratada.

Después de cada uso, el frasco debe cerrarse herméticamente, ya que de lo contrario el producto se secará rápidamente, y ya no podrá utilizarse correctamente.

Una vez seco, Verrucután no debe utilizarse más. La solución tampoco debe usarse si se forman cristales.

Debe asegurarse que, durante la aplicación, Verrucután no entre en contacto con textiles o acrílicos (por ejemplo, bañeras acrílicas), ya que la solución puede causar manchas irreversibles antes de formar una película de laca.

Advertencia: peligro de incendio: Manténgase alejado de llamas y fuego abierto.

Este medicamento puede producir irritación de la piel porque contiene dimetilsulfóxido.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) juega un papel importante en la descomposición del fluorouracilo. Análogos de nucleósidos antivirales, p. ej. brivudina y sorivudina, pueden producir un aumento drástico de la concentración plasmática de fluorouracilo u otras fluoropirimidinas y, por tanto, un aumento asociado de la toxicidad.

Por esta razón, debe observarse un intervalo de tiempo de al menos 4 semanas entre el uso de fluorouracilo y brivudina, sorivudina y análogos.

En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos como brivudina y sorivudina a pacientes en tratamiento con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo. Si es necesario, está indicada la hospitalización. Deben iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Se ha notificado un aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína, que da lugar a síntomas de intoxicación por fenitoína, con la administración concomitante de fenitoína y fluorouracilo sistémico (ver sección 4.4).

No hay evidencia de absorción sistémica relevante de ácido salicílico. Sin embargo, el ácido salicílico absorbido puede interactuar con el metotrexato y las sulfonilureas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hasta la fecha, no se dispone de datos sobre el uso de fluorouracilo tópico en mujeres embarazadas. Se ha observado un efecto teratogénico en animales con fluorouracilo administrado por vía sistémica. El ácido salicílico puede afectar negativamente el resultado del embarazo en roedores.

Lactancia

Se desconoce si el fluorouracilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna después del uso tópico. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad con fluorouracilo administrado sistémicamente mostraron infertilidad transitoria en machos y tasas reducidas de embarazo en roedores hembras. Sin embargo, es poco probable que esto sea relevante para el uso humano debido a la muy baja absorción de los principios activos tras el uso cutáneo de Verrucutan.

Verrucután está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Verrucutan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

De acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA, los efectos secundarios se enumeran a continuación con frecuencias decrecientes.

Las siguientes categorías se utilizan para expresar la frecuencia de reacciones adversas:

Muy frecuentes (> 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 ($< 1 / 10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Efecto indeseable
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de administración: eritema, inflamación, irritación (incluida sensación de ardor), dolor, picor.
	Frecuentes	En el lugar de administración: sangrado, erosiones

		cutáneas, incrustaciones.
	Poco frecuentes	En el lugar de administración: dermatitis, edema, ulceración.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Descamación.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Sequedad ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo.

En casos raros, una fuerte sensación de ardor puede provocar la interrupción del tratamiento.

Como resultado del potente efecto suavizante sobre el estrato córneo, puede producirse una decoloración blanquecina y exfoliación de la piel, especialmente alrededor de la verruga.

Debido al contenido de ácido salicílico, pueden producirse leves signos de irritación como dermatitis y reacciones alérgicas de contacto cuando se utiliza este medicamento en pacientes susceptibles, que pueden manifestarse como picor, enrojecimiento y ampollas, incluso fuera del área de contacto (las llamadas reacciones diseminadas).

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

Tras la aplicación de Verrucutan en un área de piel de 25 cm², se aplica una cantidad de 0,2 g de Verrucutan y por lo tanto 1 mg de fluorouracilo (FU). Para una persona que pesa 60 kg, 1 mg de FU equivale a una dosis de 0,017 mg / kg de peso corporal. La intoxicación sistémica se produce a dosis intravenosas de 15 mg / kg de peso corporal y, por tanto, puede descartarse debido a este margen de seguridad mil veces superior. Además, el margen de seguridad aumenta considerablemente, ya que la absorción percutánea de FU de Verrucutan no tiene lugar en un grado apreciable (ver también sección 5.2).

Dado que, tras la absorción percutánea de ácido salicílico, casi nunca se alcanzan niveles séricos superiores a 5 mg / dl (ver también sección 5.2), la intoxicación por salicilatos puede descartarse virtualmente si se utiliza Verrucutan como se indica.

Los primeros síntomas de intoxicación por salicilatos solo pueden ocurrir a niveles séricos superiores a 30 mg / dL. Se manifiestan como pitidos en los oídos, acúfenos con dificultad para oír, epistaxis, náuseas, vómitos, irritabilidad y sequedad de las mucosas.

Si se usa en la piel como se indica, es poco probable que se produzca una intoxicación sistémica con ambos principios activos (ver más arriba). Sin embargo, si se excede significativamente la frecuencia de dosificación recomendada, aumenta la frecuencia y la gravedad de las reacciones locales en el lugar de aplicación.

Población pediátrica

Los niños pequeños tienen una relación entre el área de superficie corporal y la masa corporal diferente a la de los adultos. Por lo tanto, si se excede significativamente el área de tratamiento máxima recomendada o la frecuencia de tratamiento, existe un mayor riesgo de intoxicación por ácido salicílico, especialmente en niños pequeños.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos; Preparados antiverrugas y callicidas.
Código ATC: D11AF.

Mecanismo de acción del fluorouracilo:

El principio activo fluorouracilo (FU) es un agente citostático con efecto antimetabolito.

Debido a su similitud estructural con la timina presente en los ácidos nucleicos (5-metiluracilo), el FU previene su formación y utilización y por lo tanto inhibe la síntesis de ADN y ARN. Como resultado, se inhibe el crecimiento del virus de la verruga y se produce la inhibición del crecimiento, particularmente en aquellas células que, como en las verrugas, se encuentran en una etapa de crecimiento acelerado y, por lo tanto, absorben FU en mayor medida.

Mecanismo de acción del ácido salicílico:

Se ha añadido ácido salicílico debido a sus propiedades queratolíticas, favoreciendo así la penetración del principio activo, que es especialmente difícil en el caso de las verrugas. Lo mismo se consigue con dimetilsulfóxido, el agente solubilizante de la sustancia activa FU.

El efecto queratolítico del ácido salicílico se debe a un efecto directo sobre las sustancias cementosas intercelulares conocidas como desmosomas, que favorecen el proceso de cornificación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En un estudio de absorción en cerdos, no se detectó fluorouracilo en suero después de la aplicación cutánea de incluso grandes cantidades de Verrucutan, es decir, la sustancia activa no se absorbió en cantidades detectables mediante métodos analíticos convencionales (HPLC).

Según estudios recientes, la tasa de absorción de fluorouracilo en humanos después de la administración de Verrucutan es significativamente inferior al 0,1%.

Después de la aplicación sobre la piel, Verrucutan forma una película sólida, que aparece blanca después de la evaporación del solvente. Como resultado, se logra un efecto oclusivo, lo que promueve la penetración de la sustancia activa en las capas más profundas de la verruga.

Con base en estudios farmacocinéticos en animales y humanos, parece que la penetración del ácido salicílico es rápida, dependiendo de la base de la formulación y los factores que influyen en la penetración, p. ej. condición de piel.

El ácido salicílico se metaboliza por conjugación con glicina a ácido salicilúrico, con ácido glucurónico en el grupo OH fenólico a éter glucurónido y en el grupo COOH a éster glucurónido, o por hidroxilación a ácido gentísico o ácido dihidroxibenzoico. Dentro del rango de dosis normal, la vida media del ácido salicílico absorbido sistémicamente es de 2 a 3 horas y puede aumentar a 15-30 horas en dosis altas debido a la capacidad limitada del hígado para conjugar ácido salicílico.

Con el uso tópico de ácido salicílico (si se respetan las contraindicaciones), generalmente no se esperan efectos secundarios tóxicos, ya que casi nunca se alcanzan niveles séricos superiores a 5 mg / dL. Los primeros síntomas de intoxicación por salicilatos solo pueden ocurrir a niveles séricos superiores a 30 mg / dL.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Hasta la fecha, no hay datos experimentales sobre la toxicidad aguda y subcrónica del fluorouracilo (FU) después del uso tópico. La biodisponibilidad sistémica del FU dependiente de la dosis ocurre en ratas y conduce a reacciones locales graves y efectos sistémicos letales debido al efecto antimetabólico del FU. No se alcanzan dosis tan altas (hasta 10.000 veces superiores a la dosis para uso humano). Verrucutan se usa según las indicaciones.

In vitro, FU fue mutagénico en algunas cepas de prueba. La carcinogenicidad del FU se ha estudiado en varios estudios en roedores, sin que se haya observado ningún efecto. No obstante, en un solo estudio, se demostró la carcinogenicidad de FU en ratones después de la administración IP. Varios estudios indican

que el FU puede tener efectos teratogénicos o embriotóxicos en el uso sistémico en dosis altas, pero menos o ningún efecto sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo general. Los estudios de fertilidad con FU administrado sistémicamente mostraron infertilidad transitoria en machos y tasas reducidas de embarazo en roedores hembras. Sin embargo, tal efecto en humanos prácticamente no tiene importancia debido a la muy baja absorción después del uso cutáneo.

El ácido salicílico tiene solo una baja toxicidad aguda, pero puede desencadenar reacciones cutáneas después del uso tópico en concentraciones más altas.

Hasta la fecha, no se sabe que el ácido salicílico tenga efectos mutagénicos, carcinógenos y teratogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dimetilsulfóxido
Etanol anhidro
Acetato de etilo
Piroxilina
Poli (metacrilato de butilo-co-metacrilato de metilo) (80:20)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.
Después de la primera apertura: 6 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
No refrigerar o congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio marrón (tipo III) con tapones de rosca con espátula de polietileno a prueba de niños.

Tamaños de envases: 13 ml (12,3 g) y 14 ml (13,2 g) de solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Mibe Pharma España SL
C/Rec de Dalt 21-23
Pol.Ind. Can Magarola
08100 - Mollet del Vallès
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).