

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Medulan, 30 mg/g, żel

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 gram żelu zawiera 30 mg diklofenaku sodowego (*Diclofenacum natricum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 gram żelu zawiera 10 mg alkoholu benzyłowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Jednorodny, przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego lub pomarańczowego żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie rógowacenia słonecznego u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt leczniczy Medulan należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze i delikatnie rozprowadzić dwa razy na dobę. Wymagana dawka zależy od wielkości zmiany chorobowej.

Zazwyczaj na zmianę o wymiarach 5 cm x 5 cm nakłada się 0,5 g żelu (wielkości ziarna grochu).

Maksymalna dawka dobową wynosząca 8 g produktu pozwala jednocześnie leczyć do 200 cm² powierzchni skóry.

Zwykle leczenie trwa od 60 do 90 dni. Maksymalną skuteczność obserwowano pod koniec podanego, dłuższego okresu leczenia. Całkowite zagojenie zmiany (zmian) lub optymalne działanie terapeutyczne może nie być widoczne do 30 dni od zakończenia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Można stosować dawkę zwykle stosowaną u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Medulan u dzieci i młodzieży nie została ustalona. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie na skórę.

Żel nakłada się na zmienione chorobowo partie ciała i delikatnie wciera w skórę. Następnie ręce należy wytrzeć ręcznikiem papierowym, a potem umyć, chyba że są one obszarem wymagającym leczenia.

W przypadku nieumyślnego nałożenia zbyt dużej ilości żelu, nadmiar żelu należy wytrzeć ręcznikiem papierowym.

Ręcznik papierowy należy wyrzucić do pojemnika na domowe śmieci, aby niezużyty produkt nie przedostał się do środowiska wodnego.

Przed nałożeniem opatrunku, żel należy pozostawić na skórze przez kilka minut do wyschnięcia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W związku z reakcjami krzyżowymi nie wolno stosować żelu u pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości, takie jak: objawy astmy, alergicznego nieżytu nosa lub pokrzywki po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Stosowanie produktu leczniczego Medulan jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Prawdopodobieństwo wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym zastosowaniu jest bardzo małe w porównaniu do częstości działań niepożądanych związanych z doustną postacią diklofenaku, ze względu na niskie wchłanianie ogólnoustrojowe produktu leczniczego Medulan. Jednakże nie można wykluczyć możliwości wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych po miejscowym użyciu diklofenaku, jeśli jest on stosowany na duże powierzchnie skóry i długotrwale (patrz informacje dotyczące postaci diklofenaku do podania ogólnego).

Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnym i (lub) w wywiadzie owrzodzeniem i (lub) krwawieniem z przewodu pokarmowego, lub zaburzeniem serca, wątroby lub nerek, ponieważ po miejscowym zastosowaniu leków przeciwzapalnych zgłaszano pojedyncze przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym zaburzenia czynności nerek.

Wiadomo, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wykazują działanie przeciwplatek. Pomimo że prawdopodobieństwo ogólnoustrojowych działań niepożądanych jest bardzo małe, należy zachować ostrożność u pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym i skazą krwotoczną.

Podczas leczenia należy unikać narażenia na bezpośrednie światło słoneczne i nie korzystać z solarium. W przypadku wystąpienia skórnych reakcji nadwrażliwości należy przerwać leczenie.

Produktu leczniczego Medulan nie należy stosować na rany, zakażenia lub złuszczone zapalenie skóry. Nie wolno dopuścić do kontaktu żelu z oczami lub błonami śluzowymi oraz nie należy połykać produktu leczniczego.

Należy przerwać leczenie, jeżeli po zastosowaniu produktu leczniczego wystąpi uogólniona wysypka.

Miejscowo, diklofenak może być stosowany z nieokluzyjnymi opatrunkami, ale nie wolno go stosować pod nieprzepuszczającym powietrza opatrunkiem okluzyjnym.

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne oraz

łagodne, miejscowe podrażnienie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ ogólnoustrojowe wchłanianie diklofenaku po podaniu miejscowym jest bardzo niskie, wystąpienie interakcji jest bardzo mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ogólnoustrojowe stężenie diklofenaku po podaniu miejscowym jest mniejsze niż po podaniu postaci doustnych. W oparciu o obserwacje dotyczące podania ogólnego niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wskazano, że:

- zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodkowo- płodowy. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień, wad rozwojowych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym etapie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych układu krążenia było zwiększone z mniej niż 1% do około 1,5%. Przypuszcza się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia.
- badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Wykazano, że podawanie zwierzętom inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie liczby przypadków przed- i poimplantacyjnej utraty płodów oraz śmiertelności zarodkowo-płodowej. Zgłaszano również zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym w obrębie układu sercowo-naczyniowego, u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy.

W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować diklofenaku, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli diklofenak jest stosowany u kobiety starającej się zająć w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka diklofenaku powinna być możliwie mała (<30% powierzchni ciała), a czas trwania leczenia tak krótki, jak to możliwe (nie dłużej niż 3 tygodnie).

W drugim i trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą spowodować u płodu:

- zaburzenia czynności nerek. Od 12 tygodnia: małowodzie (na ogół odwracalne po zakończeniu leczenia) lub bezwodzie (szczególnie w przypadku przedłużonej ekspozycji). Po narodzeniu: niewydolność nerek może się utrzymywać (zwłaszcza w przypadku późnej i przedłużonej ekspozycji);
- toksyczny wpływ na płuca i serce (nadciśnienie płucne z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego). Ryzyko istnieje od początku 6 miesiąca i wzrasta, jeżeli produkt leczniczy jest stosowany pod koniec ciąży.

Pod koniec trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą spowodować u matki i noworodka:

- możliwe przedłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy powodujące opóźniony lub dłuższy poród;
- zwiększone ryzyko obrzęku u matki.

Dlatego stosowanie produktu leczniczego Medulan w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Podobnie jak inne leki z grupy NLPZ, diklofenak przenika do mleka matki w małych ilościach. Jednakże przy stosowaniu zalecanych dawek produktu leczniczego Medulan nie przewiduje się wpływu na dziecko karmione piersią. Ze względu na brak kontrolowanych badań z udziałem kobiet karmiących piersią, produkt leczniczy

powinien być stosowany podczas laktacji wyłącznie pod kontrolą wykwalifikowanego personelu medycznego. Dlatego produktu leczniczego Medulan nie wolno nakładać na piersi kobiet karmiących ani na duże powierzchnie skóry w innych częściach ciała lub stosować długotrwale (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Miejscowe podawanie diklofenaku na skórę nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są miejscowe reakcje skórne, takie jak: kontaktowe zapalenie skóry, rumień i wysypka lub reakcje w miejscu podania, takie jak: zapalenie, podrażnienie, ból i pęcherze. Podczas badań klinicznych nie obserwowano zwiększenia liczby reakcji lub występowania określonych typów reakcji zależnych od wieku.

Działania niepożądane zostały wymienione w Tabeli nr 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania określono następująco:

bardzo często: ($\geq 1/10$)

często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				Wysypka krostkowa
Zaburzenia układu immunologicznego				Miejscowe zastosowanie dużych ilości może powodować ogólnoustrojowe działania niepożądane, w tym wszystkie rodzaje nadwrażliwości (włączając pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia układu nerwowego	Przeczulica, hipertonia, miejscowe parestezje			

Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Ból oka, zaburzenia łzawienia		
Zaburzenia naczyniowe		Krwotok		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Astma
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, biegunka, nudności		Krwotok z przewodu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry (w tym kontaktowe zapalenie skóry), wyprysk, suchość skóry, rumień, obrzęk, świąd, wysypka, wysypka łuskowata, przerost skóry, owrzodzenie skóry, wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa	Łysienie, obrzęk twarzy, wysypka grudkowo-plamista, łojotok	Pęcherzowe zapalenie skóry	Reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania (w tym zapalenie, podrażnienie skóry, ból i mrowienie lub pęcherze w miejscu podania)			

Zgłaszano przemijające odbarwienie włosów w miejscu podania. Działanie to zwykle ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Testy skórne wcześniej leczonych pacjentów wskazują na 2,18% prawdopodobieństwo wystąpienia alergicznego, kontaktowego zapalenia skóry (typu IV) po podaniu diklofenaku, o dotąd nieustalonym znaczeniu klinicznym. Nie jest prawdopodobne wystąpienie reakcji krzyżowej z innymi lekami z grupy NLPZ. Badanie surowicy przeprowadzone u ponad 100 pacjentów nie wykazało obecności przeciwciał (typu I) przeciwko diklofenakowi.

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, fax: + 48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W związku z niewielkim wchłanianiem ogólnoustrojowym diklofenaku po miejscowym zastosowaniu, przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Niemniej jednak taką skórę należy przemyć wodą. Nie zgłoszono klinicznych przypadków połknięcia żelu zawierającego diklofenak.

W razie przypadkowego połknięcia produktu do stosowania miejscowego zawierającego diklofenak (1 tuba ze 100 g produktu leczniczego Medulan zawiera równowartość 3000 mg diklofenaku sodowego) mogą wystąpić znaczące ogólnoustrojowe działania niepożądane; w takim przypadku należy wdrożyć metody postępowania terapeutycznego stosowane zwykle w leczeniu zatrucia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

W przypadku powikłań takich jak: niewydolność nerek, drgawki, podrażnienie przewodu pokarmowego i depresja oddechowa, należy stosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Należy rozważyć wykonanie płukania żołądka i podanie węgla aktywnego, zwłaszcza w krótkim czasie od przyjęcia. Specjalne leczenie, takie jak wymuszona diureza i dializa, prawdopodobnie nie są skuteczne w eliminacji NLPZ w związku z ich silnym wiązaniem z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne.

Kod ATC: D11AX18.

Mechanizm działania

Diklofenak jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym. Mechanizm działania diklofenaku w leczeniu rogowacenia słonecznego może wiązać się z hamowaniem cyklooksygenaz, prowadząc do zmniejszenia syntezy prostaglandyny E₂ (PGE₂). Dodatkowo, immunohistochemia (IHC) pochodząca z biopsji skóry wykazała, że działanie kliniczne diklofenaku w rogowaceniu słonecznym wynika głównie z jego działania przeciwzapalnego, przeciwingiennego oraz możliwego działania przeciwaproliferacyjnego, jak również z mechanizmów indukujących apoptozę.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wykazano, że żel zawierający 3% diklofenak usuwa zmiany związane z rogowaceniem słonecznym, a maksymalne działanie terapeutyczne obserwowano po 30 dniach po zakończeniu leczenia.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania

Dane pochodzące z 3 komercyjnych badań klinicznych, randomizowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w trakcie których 3% diklofenak w postaci żelu został zastosowany jako komparator (badania 0908, 1004 oraz 0702) dostarczają kolejnych dowodów na temat skuteczności diklofenaku w postaci żelu w leczeniu zmian występujących w przebiegu rogowacenia słonecznego (w tym zmian w przebiegu hiperkeratozy) w wielu punktach końcowych. 3% diklofenak w postaci żelu wykazał w szczególności histologiczny klirens mieszczący się w przedziale 47,6% oraz 54,1%, podczas gdy wynosił on 33,9% do 42,7% w przypadku podłoża. Całkowity kliniczny klirens zmian występujących w przebiegu rogowacenia słonecznego został osiągnięty u 37,9% oraz 23,4% pacjentów w 30. (n=11/29) oraz 60. dniu następującym po leczeniu (n=76/380).

W trójramiennym badaniu porównującym 0,5% 5-FU, 3% diklofenaku w postaci żelu oraz podłoża, oba ramiona badania z wykorzystaniem substancji czynnej wykazały lepsze wyniki w ocenie histologicznej oraz

całkowity wskaźnik wyleczenia w porównaniu do podłoża, podczas gdy 0,5% 5-FU nie wykazał słabszego działania w porównaniu z 3% diklofenakiem w postaci żelu oraz wykazał większy histologiczny klirens (70,1% vs 54,1%).

Poprawa w przedziale od umiarkowanej do znaczącej była zgłaszana za pomocą wskaźnika ogólnej poprawy (ang. *Global Improvement Index*) ocenianego przez badacza oraz pacjenta leczonego 3% diklofenakiem w postaci żelu.

Dane zebrane w trakcie 1-roczonej uzupełniającej obserwacji wskazują, że całkowity klirens w następstwie leczenia z wykorzystaniem 3% diklofenaku w postaci żelu został osiągnięty w 28,8% oraz 36,8% odpowiednio w 6. oraz 12. miesiącu następującym po leczeniu (18,9% oraz 25,0% z wykorzystaniem placebo w podobnych punktach czasowych).

Skuteczność 3% diklofenaku w postaci żelu została zbadana u 32 pacjentów (24 przyjmujących 3% diklofenak w postaci żelu oraz 8 przyjmujących placebo), którzy uprzednio poddani byli przeszczepowi narządów i ich stan był stabilny. 3% diklofenak w postaci żelu wykazał lepsze wyniki w porównaniu do podłoża, w obu przypadkach wykazano całkowity klirens zmian występujących w przebiegu rogowacenia słonecznego (41% vs 0%) oraz redukcję ilości zmian (53% vs 17%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średnie wchłanianie przez skórę waha się w granicach od <1% do 12% przy dużej zmienności międzypersonicznej. Wchłanianie jest uzależnione od wielkości dawki zastosowanej miejscowo i miejsca podania.

Dystrybucja

Diklofenak silnie wiąże się z albuminami krwi.

Metabolizm

Metabolizm diklofenaku obejmuje częściowo koniugację niezmienionego związku, ale głównie pojedyncze i wielokrotne hydroksylacje powodujące powstawanie kilku metabolitów fenolowych, z których większość jest przekształcana do koniugatów glukuronidu. Dwa z tych metabolitów fenolowych są biologicznie czynne, jednak w dużo mniejszym stopniu niż diklofenak. Metabolizm diklofenaku po podaniu przezskórnym i doustnym jest podobny.

Eliminacja

Diklofenak i jego metabolity są wydalane głównie z moczem. Klirens ogólnoustrojowy diklofenaku w osoczu po podaniu doustnym wynosi 263 ± 56 mL/minutę (wartość średnia \pm odchylenie standardowe). Końcowy okres półtrwania w osoczu jest krótki (1 do 2 godzin). Metabolity również mają krótki końcowy okres półtrwania w osoczu wynoszący 1 do 3 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Po podaniu miejscowym wchłanianie diklofenaku w prawidłowym naskórku i w uszkodzonym naskórku jest porównywalne, jednak występują duże różnice międzypersoniczne. Wchłanianie ogólnoustrojowe diklofenaku wynosi około 12% podanej dawki w przypadku uszkodzonej skóry i 9% w przypadku nieuszkodzonej skóry.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Opublikowane badania na zwierzętach wykazały, że po podaniu doustnym działania niepożądane dotyczą głównie przewodu pokarmowego. Diklofenak hamował owulację u królików i utrudniał zagnieżdżenie oraz początkowy rozwój zarodkowy u szczurów. Możliwe działanie toksyczne diklofenaku na zarodek/płód oceniano dla trzech gatunków zwierząt (szczury, myszy i króliki). Obumarcie płodu i opóźnienie rozwoju

występowało po podaniu dawek toksycznych dla matki, jednak na podstawie dostępnych danych nie uważa się diklofenaku za teratogeny. Diklofenak wydłużał czas trwania ciąży i porodu. Dawki mniejsze od toksycznych dla matki nie wpływały na rozwój pourodzeniowy. Wyniki szerokich badań dotyczących działania genotoksycznego i rakotwórczego wskazują, że jest mało prawdopodobne, żeby diklofenak mógł powodować znaczne zagrożenie rakotwórcze dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu hialuronian
Alkohol benzylowy
Eter monometylowy glikolu polietylenowego 350
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu tuby: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa z membraną i z białą zakrętką z HDPE.

Wielkości opakowań: 25 g, 50 g, 60 g, 90 g, 100 g żelu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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