

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verrumal - Lösung zur äußerlichen Anwendung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g (=1,05 ml) Lösung zur äußerlichen Anwendung enthält 5 mg Fluorouracil und 100 mg Salicylsäure.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 80 mg Dimethylsulfoxid/g Lösung und 160 mg Alkohol (Ethanol) pro g.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung auf der Haut.

Verrumal ist eine klare, farblose bis leicht gelb-orange Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vulgäre Warzen, plane juvenile Warzen, Dornwarzen.

Verrumal wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Im Allgemeinen wird Verrumal 2-3 mal täglich auf jede Warze aufgetragen.

Die durchschnittliche Anwendungsdauer beträgt 6 Wochen. Auf eine tägliche, konsequente Anwendung ist zu achten.

Nach erfolgreicher Therapie sollte noch ca. 1 Woche lang weiterbehandelt werden.

Kinder

Verrumal darf nicht bei Säuglingen angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Verrumal 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 Pinsel vor Betupfen am Flaschenhals abzustreifen. Bei sehr kleinen Warzen sollte man statt des Pinsels zum exakten Auftragen einen Zahnstocher oder etwas Ähnliches verwenden.

Verrumal 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.

Vor jedem neuen Auftragen von Verrumal ist der vorhandene Lackfilm durch einfaches Abziehen zu entfernen.

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

Die zu behandelnde Fläche darf 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 durch die Verrumal-Behandlung abgestorbene Gewebe vom Arzt abgetragen wird.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Niereninsuffizienz,
- Säuglinge,
- Frauen bei denen eine Schwangerschaft nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitt 4.6),
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

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

Verrumal ist nicht zur Anwendung auf großen Hautflächen (> 25 cm²) bestimmt und darf nicht mit den Augen und den Schleimhäuten in Berührung gebracht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verrumal enthält das Zytostatikum 5-Fluorouracil.

Das Enzym Dihydropyrimidinehydrogenase (DPD) spielt beim Abbau von Fluorouracil eine wichtige Rolle. Eine Inhibierung, 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 Verrumal gemäß der zugelassenen Produktinformation angewendet wird, sind in dieser Subpopulation keine Unterschiede im Sicherheitsprofil von Verrumal zu erwarten, und Dosisanpassungen werden nicht als notwendig angesehen.

Bei Diabetes mellitus und Durchblutungsstörungen ist Vorsicht geboten.

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

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

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

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

Verrumal sollte nicht auf blutigen Läsionen angewendet werden.

Die Patienten sollten informiert werden, nach Gebrauch das Fläschchen gut zu schließen, da das Präparat sonst schnell eintrocknet und nicht mehr ordnungsgemäß angewendet werden kann. Einmal eingetrocknetes Verrumal darf nicht mehr verwendet werden. Die Lösung darf ebenfalls nicht mehr verwendet werden, wenn sich Kristalle gebildet haben.

Es ist darauf zu achten, dass Verrumal 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.

Dimethylsulfoxid kann Hautreizungen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 160 mg Alkohol (Ethanol) pro g. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

Achtung Feuergefahr. Keine Zigarette anzünden oder in der Nähe von offenen Flammen aufhalten, bis der Film vollständig getrocknet ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD) spielt eine wichtige Rolle beim Abbau von Fluorouracil. Antivirale Nukleosidanaloga wie 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 Nukleosidanaloga wie Brivudin und Sorivudin an Patienten, die mit Fluorouracil behandelt werden, sind wirkungsvolle Maßnahmen zur Verringerung der Fluorouracil-Toxizität einzuleiten. Gegebenenfalls ist eine Einweisung ins Krankenhaus angezeigt. Alle Maßnahmen zur Verhinderung systemischer Infektionen und Dehydration 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 führte.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verrumal ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von topischem Fluorouracil bei Schwangeren vor. Bei systemisch verabreichten Fluorouracil wurde bei Tieren eine teratogene Wirkung beobachtet. Salicylsäure kann den Schwangerschaftsausgang bei Nagetieren negativ beeinflussen.

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.

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 Verrumal auf der Haut eine Relevanz für die Anwendung beim Menschen unwahrscheinlich.

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

Verrumal hat keinen Einfluss 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. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
Augenerkrankungen	Trockene Augen, Augenjucken, vermehrte Tränensekretion	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautabschilferung	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	An der Applikationsstelle: Erythem, Entzündung, Reizung (einschließlich Brennen), Schmerz, Pruritus	Sehr häufig
	An der Applikationsstelle: Bluten, Erosion, Wundschorf	Häufig
	An der Applikationsstelle: Dermatitis, Ödem, Ulzeration	Gelegentlich
	Starkes Brennen, das zum Absetzen der Therapie führt	Selten

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 (sogenannte Streureaktionen) manifestieren können.

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

Bei Patienten mit Asthma oder Unverträglichkeit gegenüber anderen nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen (Symptome: Asthma, Rhinitis, Urtikaria), kann es u.U. zu einer Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Verrumal kommen (Salicylsäure).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist eine systemische Überdosierung unwahrscheinlich. Eine deutliche Überschreitung der empfohlenen Anwendungshäufigkeit führt zu einer gesteigerten Häufigkeit der Reaktionen an der Applikationsstelle und erhöht auch den Schweregrad der Reaktionen.

Beim Auftragen von Verrumal auf eine 25 cm² große Hautfläche wird eine Menge von 0,2 g Verrumal und damit 1 mg 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 Körpergewicht auf und sind somit aufgrund dieses tausendfachen Sicherheitsabstandes ausgeschlossen. Zudem erhöht sich der Sicherheitsabstand noch erheblich, da eine perkutane Resorption von FU aus Verrumal in keinem nennenswerten Maße stattfindet (siehe auch: Pharmakologische Eigenschaften).

Da nach perkutaner Resorption der Salicylsäure kaum Serumspiegel über 5 mg/dl erreicht werden, sind auch Salicylat-Intoxikationen bei bestimmungsgemäßer Anwendung von Verrumal 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.

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 Nucleinsäuren 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 die Vermehrung der Warzenviren gehemmt, und es kommt zur Wachstumshemmung insbesondere solcher Zellen, die sich – wie bei den Warzen – in einem forcierten Wachstumsstadium befinden und deshalb FU in vermehrtem Maße aufnehmen.

Wirkmechanismus von Salicylsäure

Salicylsäure besitzt keratolytische Eigenschaften und begünstigt die bei Warzen erschwerte Penetration des Wirkstoffs. 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 Verrumal – kein FU 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 FU beim Menschen nach Anwendung von Verrumal deutlich unter 0,1%.

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 Gentisinsäure 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 bei bestimmungsmäßigem Gebrauch keine toxischen Nebenwirkungen zu erwarten, da kaum Serumspiegel über 5 mg/dl erreicht werden. Frühsymptome einer Salicylat-Intoxikation sind erst bei Serumwerten über 30 mg/dl zu erwarten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid; Ethanol, wasserfrei; Ethylacetat; Pyroxylin; Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem Öffnen ist Verrumal 6 Monate lang haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Das Fläschchen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Fläschchen fest verschlossen halten, da das Präparat sonst schnell eintrocknet und nicht mehr ordnungsgemäß angewendet werden kann.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglasflasche mit 13 ml Lösung. Kunststoffverschluss mit Polyethyleneinlage und -pinselschaft. Pinselhaare aus Nylon.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH

Scholtzstraße 3

21465 Reinbek

Deutschland

Telefon: 0049 - 40 7 27 04-0

Telefax: 0049 - 40 7 27 04 329

info@almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23320

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten