

# Warix® 0,5%

**DROSSAPHARM**

## **AMZV**

### **Zusammensetzung**

*Wirkstoff:* Podophyllotoxinum.

*Hilfsstoffe:* Color: Methylrosanilin chloridum, Ethanolum 96%, Acidum phosphoricum, Aqua.

### **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

1 ml Warix Lösung enthält 5 mg Podophyllotoxinum und Hilfsstoffe.

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Anogenitale Warzen (Condylomata acuminata) bei Männern und Frauen.

### **Dosierung/Anwendung**

*Erwachsene ab 18 Jahren*

Während drei aufeinanderfolgenden Tagen die Tinktur zweimal täglich örtlich mit einem der beiliegenden Plastikapplikatoren auftragen. Falls ungefähr sieben Tage nach der Behandlung immer noch Warzenrückstände vorhanden sind, kann die 3tägige Behandlung bis zu 4mal wiederholt werden. Die Entscheidung, ob eine weitere 3tägige Behandlung angezeigt ist, soll durch den Arzt gefällt werden. Der Patient ist also zu jeweiligen Kontrollen aufzubieten.

Die Behandlung erfolgt durch den Arzt oder nach sorgfältiger Instruktion und erstmaliger Anwendung unter ärztlicher Aufsicht durch den Patienten selbst. Die Behandlung darf nur an den vom Arzt genau bezeichneten Stellen vorgenommen werden. Nach Beendigung der Behandlung ist eine Nachkontrolle durch den Arzt nach 4 Wochen erforderlich.

Vor der Behandlung müssen alle infizierten Teile mit Seife und Wasser gewaschen und sorgfältig getrocknet werden. Einen der beiliegenden Plastikapplikatoren benutzen. Die Lösung mit dem gleichen Plastikapplikator der Reihe nach auf jede Warze auftragen. Es ist dabei zu beachten, dass die Lösung nur auf die Warzen aufgetragen und die umgebende Haut bzw. Schleimhaut abgedeckt wird. Die Lösung trocknen lassen. Die Lösung braucht nicht abgewaschen zu werden.

Es ist sinnvoll, die Geschlechtspartner ebenfalls einer ärztlichen Untersuchung zu unterziehen und gegebenenfalls zu behandeln. Männliche Patienten sollten bis zur vollständigen Heilung beim Geschlechtsverkehr Kondome tragen.

### *Pädiatrie*

Siehe «Kontraindikationen».

### **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung, insbesondere gegenüber Methylrosanilin.

Behandlung von offenen Wunden, zum Beispiel nach chirurgischen Eingriffen.

Alkoholgenuss während der Therapie.

Patienten mit Immunschwäche, bei Neigung zu Zelldysplasie (Morbus Bowen) oder mit rezidivierender Herpesinfektion.

Entzündete oder blutende Feigwarzen; gleichzeitige Behandlung mit anderen Lokaltheraeutika; bei positiver Luesserologie.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Schwangerschaft und Stillzeit.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Für jede gebärfähige Frau, welche mit Warix behandelt wird, ist es absolut unerlässlich, dass sie sich während der Behandlung und während 4 Wochen nach der Behandlung mit Warix einer wirksamen Kontrazeption unterzieht.

Wegen Resorptionsgefahr soll das Arzneimittel nicht auf ausgedehnte Hautflächen aufgetragen werden.

Auf Schleimhäute übt Warix eine reizende Wirkung aus, die Lösung darf deshalb nicht mit den Augen oder Schleimhäuten in Kontakt kommen.

Falls das Präparat aus Versehen in die Augen gerät, müssen diese sofort und gründlich mit kaltem Wasser gespült werden.

### **Interaktionen**

Dimethylsulfoxid verstärkt die Resorption von Podophyllotoxin.

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

Im Tierversuch haben sich Anhaltspunkte für eine Embryotoxizität ergeben; die Wirksubstanz tritt in den Fötus über. Warix darf während der Schwangerschaft und der Stillzeit nicht verwendet werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Eine Beeinträchtigung ist nicht zu erwarten.

### **Unerwünschte Wirkungen**

#### *Haut*

Lokale Reaktionen sind am 2. bis 3. Behandlungstag im Zusammenhang mit der beginnenden Warzennekrose zu erwarten. Bei richtiger Anwendung fällt die Reaktion in den meisten Fällen schwach aus.

Empfindlichkeit, Brennen, Erytheme, äusserliche Epithelulcerationen und Balanoposthiden wurden beobachtet. Lokale Reizerscheinungen gehen bei begleitender entzündungshemmender Behandlung zurück.

### **Überdosierung**

Berichte von Überdosierungen mit Warix Lösung sind bis heute nicht bekannt.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: D06BB04

#### **Wirkungsmechanismus**

Die Wirkung des Podophyllotoxins beruht auf der Proliferationshemmung von virusinfizierten Zellen und auf seinem Penetrationsvermögen.

Podophyllotoxin ist ein klassischer Mitosehemmer in der Metaphase («Spindelgift»). Die hemmende Wirkung beruht darauf, dass Podophyllotoxin an Tubulin gebunden wird. Tubulin ist ein Protein, welches im Zytoplasma und in der Mitosespindel Mikrotubuli aufbaut. Durch die Bindung des Podophyllotoxins an das Tubulin wird das Protein derart verändert, dass sich dieses nicht mehr als Baustein für die Mikrotubuli eignet. Podophyllotoxin hemmt nicht nur bestimmte Mikrotubulifunktionen, sondern teilweise auch die DNA-Synthese, indem es den intrazellulären Nukleosidtransport herabsetzt. Die therapeutische Wirkung bei Kondylomen geht einher mit einer Nekrotisierung epidermaler Zellen und mit gewissen Schädigungen der oberen Hautschicht.

#### **Pharmakokinetik**

##### **Absorption**

Beim Menschen ist das Ausmass der systemischen Absorption nach topischer Applikation einer Einzeldosis (100 µl/0,5 mg) gering. Sowohl bei gesunden männlichen Probanden als auch bei behandelten Patienten bewegen sich die Höchstwerte zwischen 0,1 und 2,3 ng/ml.

##### **Distribution**

Die Proteinbindungsrate von Podophyllotoxin an Albumin liegt in der Grössenordnung von ungefähr 84% und diejenige an Orosomucid ungefähr bei 6%.

Autoradiographische Verteilungsstudien bei trächtigen Mäusen nach i.v.-Injektion einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht haben gezeigt, dass die Verbindung sehr schnell in das Gehirn der Mutter und in den Fötus gelangt. Es wurden in keinem Gewebe Anzeichen einer langfristigen Retention festgestellt. Nach 24 Stunden war der Wirkstoff in keinem Gewebe, ausser der Leber und im Darminhalt, nachweisbar.

##### **Metabolismus**

Das potentielle Stoffwechselprodukt von Podophyllotoxin ist Picropodophyllin. Bei keiner der bei Tieren und am Menschen durchgeführten pharmakokinetischen Untersuchungen wurde eine nachweisbare Menge Picropodophyllin festgestellt.

Die Nachweisgrenze für Podophyllotoxin liegt in der Grössenordnung von 0,1 ng/ml, während die Bestimmungsmethode für das inaktive Picropodophyllin – weil nicht essentiell – nicht ausgearbeitet worden ist.

##### **Elimination**

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Leber und über die Galle. Eine autoradiographische Verteilungsuntersuchung bei trächtigen Mäusen ergab Hinweise auf die Ausscheidung durch die Niere und über die Galle. Die Halbwertszeit bei Mäusen betrug 110 Minuten.

#### **Präklinische Daten**

##### **Akute Toxizität**

Die akute orale Toxizität liegt bei Maus und Ratte zwischen 14 und 40 mg/kg Körpergewicht.

Bei intravenöser Gabe liegt die akute Toxizität sowohl für diese Spezies als auch für Katze und Kaninchen im Bereich zwischen etwa 1,7 und 8,7 mg/kg Körpergewicht. Im Tierversuch trat bei lokaler Applikation von 2,5% Podophyllotoxin zweimal pro Woche bis zur 29. Woche kein Todesfall auf. Die Menge pro Applikation entsprach 62,5 mg/kg Körpergewicht und ist um den Faktor 100 höher als die beim Menschen applizierte Menge.

##### **Mutagenität**

Aufgrund des Wirkmechanismus von Podophyllotoxin ist nicht auszuschliessen, dass die Substanz als Mikrotubuli-Inhibitor zu Chromosomenfehlverteilungen bei der Zellteilung führt.

##### **Kanzerogenität**

Ein Zelltransformationstest in-vitro verlief schwach positiv. Nach topischer Langzeitbehandlung von Mäusen mit Podophyllotoxin wurden keine Hauttumore, jedoch epitheliale Hyperplasien der Haut beobachtet.

##### **Reproduktionstoxikologie**

Reproduktions- und Fertilitätsuntersuchungen nach lokaler Applikation wurden an der Ratte durchgeführt. Dabei ergab sich kein Hinweis auf eine Beeinträchtigung der Fertilität.

Teratogene bzw. embryotoxische Effekte konnten im Tierversuch nach topischer Applikation nicht gefunden werden. Da Podophyllotoxin nach intraperitonealer bzw. subkutaner Applikation jedoch teratogene Effekte zeigte, ist aus Vorsichtsgründen auch bei lokaler Applikation eine Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

#### **Sonstige Hinweise**

##### **Besondere Lagerungshinweise**

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) und für Kinder unzugänglich aufbewahren.

##### **Zulassungsnummer**

47951 (Swissmedic).

##### **Zulassungsinhaber**

Drossapharm AG, 4002 Basel.

##### **Stand der Information**

März 2007.