

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolak, 40 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 40 mg fluorouracylu (*Fluorouracilum*) (5-FU).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Butylohydroksytoluen (E 321) (2,0 mg/g),
alkohol cetylowy (20,0 mg/g),
metylu parahydroksybenzoesan (E 218) (1,8 mg/g),
propylu parahydroksybenzoesan (0,2 mg/g),
olej arachidowy oczyszczony (olej z orzechów ziemnych) (100,0 mg/g),
alkohol stearylowy (20,0 mg/g)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem.

Krem w kolorze białym lub w kolorze złamanej bieli o zasadowym odczynie pH w zakresie 8,3 do 9,2.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tolak stosuje się w miejscowym leczeniu rogowacenia słonecznego bez oznak nadmiernego rogowacenia i przerostów (stopień 1 i 2 w skali Olsena) w obrębie twarzy, uszu i (lub) skóry głowy u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Tolak należy nakładać raz na dobę w ilości wystarczającej do pokrycia cienką warstwą całego obszaru, na którym występują wykryte zmiany rogowaciejące skóry twarzy i (lub) uszu i (lub) skóry głowy. Krem należy równomiernie, delikatnie wmasować w skórę opuszkami palców.

Rozważając możliwość leczenia nawracających zmian, lekarz powinien wziąć pod uwagę fakt, że nie przeprowadzono formalnej oceny powtarzanego leczenia produktem leczniczym Tolak w przypadku nawrotów. W badaniach klinicznych okres od pierwszego do powtórnego leczenia produktem leczniczym Tolak wynosił od 7 do 13 miesięcy (średnio 9,4 miesiąca). Lekarz prowadzący podejmuje decyzję o tym, ile razy zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Tolak.

Czas trwania leczenia

Tolak należy stosować przez okres 4 tygodni, jeżeli jest on dobrze tolerowany przez pacjenta.

Rozwój reakcji zapalnej jest związany z działaniem farmakologicznym 5-FU na dysplastyczne komórki dotknięte rogowaceniem słonecznym. Kliniczne objawy takiej reakcji obejmują miejscowe odczyny skórne, takie jak rumień, łuszczenie, tworzenie się strupów, świąd, pieczenie, obrzęk i nadżerki (patrz punkt 4.8). Te odczyny miejscowe mają charakter łagodny do umiarkowanego, a ich największe nasilenie występuje 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia. Są one przemijające i ustępują w

ciągu 2-4 tygodni od zakończenia leczenia (patrz także prawidłowy schemat odpowiedzi na leczenie opisany w punkcie 4.4).

Jeżeli pacjent odczuwa znaczny dyskomfort podczas leczenia lub jeżeli odczyny skórne utrzymują się przez dłużej niż 4 tygodnie, należy zaproponować mu leczenie objawowe (na przykład stosowanie emolientów lub miejscowych kortykosteroidów).

Ocenę skutku terapeutycznego można przeprowadzić po około 4 tygodniach od zakończenia leczenia.

Sposób podawania

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Tolak należy umyć, spłukać i osuszyć obszary skóry, które mają zostać poddane leczeniu.

Po naniesieniu kremu Tolak na skórę należy dokładnie umyć ręce (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tolak nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego w populacji pediatrycznej, ponieważ u dzieci nie występuje rogowacenie słoneczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono odrębnych badań dotyczących pacjentów w podeszłym wieku. Na podstawie wyników badań klinicznych (patrz punkt 5.1) nie stwierdzono konieczności dostosowania dawki u pacjentów z tej grupy (w wieku 65 lat i starszych).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek:

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Tolak jest przeciwwskazany:

- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- U pacjentów z alergią na orzeszki ziemne lub soję (patrz punkt 6.1),
- W okresie ciąży (patrz punkt 4.6),
- W okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6),
- W przypadku jednoczesnego stosowania z brywudyną, sorywudyną i ich analogami, jako że może ono prowadzić do znacznego podwyższenia stężenia 5-FU w osoczu, a co za tym idzie do jego toksycznego działania. Brywudyna i sorywudyna to leki przeciwwirusowe z grupy analogów nukleozydów, będące silnymi inhibitorami dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) – enzymu odpowiadającego za metabolizowanie 5-FU (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Tolak nie należy stosować bezpośrednio do oczu, nosa, ust lub na inne błony śluzowe ze względu na możliwość wystąpienia podrażnienia, miejscowego stanu zapalnego lub owrzodzenia.

Nie stosować produktu leczniczego Tolak na otwarte rany ani uszkodzoną skórę, w miejscach, gdzie przerwana została ciągłość bariery skórnej.

Prawidłowy schemat reakcji skóry na zastosowanie leku obejmuje następujące etapy: wczesna faza zapalna (zwykle charakteryzująca się wystąpieniem rumienia, który może stać się nasilony i plamisty),

faza apoptozy (charakteryzująca się nadżerką skóry) oraz faza gojenia (w której następuje epitelializacja). Kliniczne objawy odpowiedzi na leczenie pojawiają się zwykle w drugim tygodniu leczenia. Odpowiedź na leczenie może w niektórych przypadkach być bardziej nasiloną (patrz punkt 4.8). W przypadku odczuwania znacznego dyskomfortu podczas leczenia lub jeżeli odczyny skórne utrzymują się przez dłużej niż 4 tygodnie, należy zaproponować pacjentowi leczenie objawowe (na przykład stosowanie emolientów lub miejscowych kortykosteroidów) (patrz punkt 4.2).

Opatrunki okluzyjne mogą nasilić reakcję zapalną skóry.

Działania niepożądane dotyczące oczu

Podczas stosowania miejscowego 5-FU występowały zaburzenia rogówki i spojówek. Należy unikać stosowania w okolicy oczu. Po zastosowaniu produktu leczniczego Tolak należy dokładnie umyć ręce, aby uniknąć przeniesienia produktu do oczu i (lub) na soczewki kontaktowe oraz w okolice oczu podczas aplikacji lub po niej. Po przypadkowym kontakcie produktu leczniczego z oczami, należy przemyć je dużą ilością wody.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku miejscowego stosowania produktów leczniczych zawierających 5-FU odnotowywano alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (reakcja nadwrażliwości opóźnionej). Reakcje nadwrażliwości opóźnionej należy podejrzewać w przypadku wystąpienia silnego świądu lub wyprysku w miejscu zastosowania produktu leczniczego lub w miejscu odległym.

Pomimo możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości opóźnionej na 5-FU, wykonanie testów płatkowych w celu potwierdzenia nadwrażliwości może nie dać jednoznacznych wyników.

Nadwrażliwość na światło

Miejscowe stosowanie 5-FU jest związane z reakcją nadwrażliwości na światło. Podczas leczenia produktem leczniczym Tolak należy unikać narażenia na promieniowanie ultrafioletowe, w tym na promienie słoneczne, lampy słoneczne i solaria.

Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD)

Wystąpienie istotnej toksyczności ogólnoustrojowej jest mało prawdopodobne w wyniku przezskórnego wchłaniania fluorouracylu w przypadku podawania produktu leczniczego Tolak zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Niemniej jednak prawdopodobieństwo wystąpienia działania toksycznego jest zwiększone w przypadku stosowania produktu leczniczego na okolice skóry, w których funkcja bariery skóry jest osłabiona (np. skaleczenia), w przypadku aplikowania produktu leczniczego pod opatrunek okluzyjny i (lub) u osób z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD). Enzym DPD jest kluczowym enzymem biorącym udział w metabolizmie i eliminacji fluorouracylu. Można rozważyć oznaczenie aktywności DPD w przypadkach, w których potwierdzono lub podejrzewa się wystąpienie toksyczności ogólnoustrojowej. Istnieją doniesienia o zwiększonej toksyczności u pacjentów, u których występuje zmniejszona aktywność enzymu dehydrogenazy dihydropirymidynowej. W przypadku podejrzewania toksyczności ogólnoustrojowej należy przerwać leczenie produktem leczniczym Tolak.

Pacjenci z rozpoznaniem niedoborem DPD powinni zostać objęci intensywną obserwacją pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych ogólnoustrojowego działania toksycznego 5-FU stosowanego miejscowo.

Leczenie antywirusowymi analogami nukleozydów brywudyną i sorywudyną oraz miejscowe zastosowanie produktu leczniczego na skórę powinno odbywać się w odstępie co najmniej czterech tygodni.

Tolak zawiera:

- Butylohydroksytoluen (E 321), który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry), a także podrażnienie oczu i błon śluzowych.
- Alkohol cetylowy i alkohol stearylowy, który może powodować miejscowe reakcje skórne (np.

kontaktowe zapalenie skóry).

- Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) oraz propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwirusowe analogi nukleozydów: brywudyna i sorywudyna to silne inhibitory DPD, enzymu odpowiedzialnego za metabolizm 5-FU (patrz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie tych leków z produktem leczniczym Tolak jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest dostępnych wystarczających danych dotyczących stosowania miejscowego 5-FU u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały teratogenne działanie 5-FU (patrz punkt 5.3).

Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi, dlatego produktu leczniczego Tolak nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Tolak oraz poinformować pacjentkę o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych u dziecka. Zaleca się również skierowanie pacjentki na konsultację genetyczną.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W związku z potencjalną genotoksycznością fluorouracylu, kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia 5-FU stosowanym miejscowo oraz muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji i unikać poczęcia dziecka podczas leczenia 5-FU oraz przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Brak danych o przenikaniu 5-FU do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały teratogenne działanie 5-FU (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią, dlatego nie wolno stosować produktu leczniczego Tolak u kobiet w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Jeżeli w okresie karmienia piersią leczenie produktem leczniczym Tolak będzie bezwzględnie konieczne, karmienie piersią należy przerwać.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych o wpływie podawanego miejscowo 5-FU na płodność u ludzi. Doświadczenia na różnych gatunkach zwierząt wykazały zaburzenie płodności i zdolności rozrodczych pod wpływem 5-FU o działaniu ogólnoustrojowym. Miejscowe stosowanie 5-FU może zaburzać płodność u kobiet i mężczyzn. Nie należy stosować miejscowo 5-FU u kobiet i mężczyzn starających się o poczęcie dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania jakikolwiek wpływ leczenia na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn jest mało prawdopodobny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W pierwotnych badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tolak były odczyny w miejscu zastosowania. W pierwotnych badaniach

klinicznych dokonano oceny tolerancji w miejscu zastosowania leku (patrz punkt 5.1). Miejscowe odczyny związane z tolerancją, wywołane działaniem farmakologicznym 5-FU obejmowały rumień, łuszczenie się/suchość skóry, obrzęk, tworzenie się strupów, nadżerki, uczucie szczypania/pieczenia oraz świąd. Ich częstość występowania wynosiła od 62% do 99% w zależności od objawu. Te miejscowe reakcje miały charakter łagodny w 17% do 37% przypadków, w zależności od objawu, umiarkowany w 22% do 44% przypadków w zależności od objawu oraz ciężki, o częstości występowania od 6% do 38% w zależności od objawu. Objawy te były przemijające, ich maksymalne nasilenie przypadało po 4 tygodniach leczenia, a ustępowały w ciągu 2-4 tygodni od zakończenia leczenia (patrz również prawidłowy schemat odpowiedzi na leczenie opisany w punkcie 4.4).

Poza reakcjami w miejscu zastosowania zgłaszano także: bezsenność, dyskomfort w nosie, zapalenie gardła, nudności, obrzęk wokół oczu, liszajec zakaźny, wysypkę oraz pęcherzyki na powierzchni warg z częstością występowania poniżej 1%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane zebrane wśród pacjentów z rogowaceniem słonecznym, u których stosowano Tolak jeden raz na dobę przez okres 4 tygodni w ramach pierwotnych badań klinicznych.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Liszajec zakaźny Zapalenie gardła	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia psychiczne		Bezsennność	
Zaburzenia oka	Podrażnienie oczu	Obrzęk oka Nasilone łzawienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Dyskomfort w nosie	
Zaburzenia żołądka i jelit		Pęcherzyki na powierzchni warg Nudności	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Obrzęk wokół oczu Wysypka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia w miejscu podania: – podrażnienie – ból – odczyn – rumień – świąd – stan zapalny – obrzęk	Zaburzenia w miejscu podania: – krwawienie – nadżerka – zapalenie skóry – dyskomfort – suchość – parestezje – nadwrażliwość na światło	

--	--	--	--

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje nadwrażliwości

Pomimo braku zgłoszeń dotyczących alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (reakcji nadwrażliwości opóźnionej) w ramach pierwotnych badań klinicznych produktu leczniczego Tolak, w przypadkach miejscowego stosowania leków zawierających 5-FU oraz produktu leczniczego Tolak odnotowano takie przypadki od czasu pierwszego wprowadzenia do obrotu.

Nadwrażliwość na światło

Miejscowe stosowanie 5-FU wiąże się z reakcjami nadwrażliwości na światło, w tym z ciężkimi oparzeniami słonecznymi. Nadwrażliwość na światło zgłoszono w przypadku jednego pacjenta (0,3%) w pierwotnych badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Tolak. Należy zauważyć, że reakcja nadwrażliwości na światło została także zgłoszona przez pacjenta w grupie, w której podawano jedynie vehiculum.

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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku stosowania 5-FU na skórę w sposób zgodny z zaleceniami wystąpienie toksyczności ogólnoustrojowej jest mało prawdopodobne. Stosowanie znacznie większych dawek niż zalecane może powodować zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia reakcji w miejscu podania.

Nie jest znany żaden przypadek kliniczny przypadkowego połknięcia produktu leczniczego Tolak, ale gdyby do niego doszło, objawy przedawkowania 5-FU mogą obejmować nudności, wymioty, biegunkę i zapalenie jamy ustnej.

W ciężkich przypadkach może dojść do zaburzeń składu krwi. Należy wówczas codziennie oznaczać stężenie leukocytów oraz zastosować odpowiednie postępowanie mające na celu ochronę przed zakażeniami układowymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi pirymidyn

Kod ATC: L01BC02

Tolak jest lekiem cytostatycznym przeznaczonym do stosowania miejscowego, który wywiera korzystne działanie lecznicze na nowotworowe i przednowotworowe zmiany skórne (wcześniej niewidoczne), podczas gdy jego wpływ na prawidłowe komórki jest mniejszy.

Mechanizm działania

Substancja czynna, tj. fluorouracyl (FU), jest cytostatykiem, który działa jako antymetabolit. Ze względu na strukturalne podobieństwo do tyminy (5-metylouracylu) występującej w kwasach

nukleinowych, FU zapobiega ich tworzeniu się i wykorzystaniu, a co za tym idzie hamuje syntezę DNA i RNA i blokuje rozwój komórek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Tolak oceniono w dwóch pierwotnych, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach z grupą kontrolną (Badanie 1 i Badanie 2), z udziałem pacjentów, u których rozpoznano co najmniej 5 widocznych zmian w obrębie twarzy, skóry głowy i(lub) ucha (o wielkości nieprzekraczającej 1 cm) wywołanych przez rogowacenie słoneczne. W Badaniu 1 porównano Tolak z już dopuszczonym do obrotu aktywnym komparatorem (5-FU 5%) (podawanym dwa razy dobowo) oraz negatywną kontrolą placebo (vehiculum). Badanie 2 przeprowadzono z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Produkt leczniczy stosowano raz na dobę przez okres 4 tygodni na całym obszarze twarzy i (lub) uszu i (lub) skóry głowy, na którym na początku badania stwierdzono rogowacenie słoneczne. Duży odsetek uczestników tych badań stosowało krem Tolak na rozległym obszarze skóry – od 240 cm² do 961 cm². Wszystkie punkty końcowe w zakresie skuteczności poddano ocenie po czterech tygodniach od zakończenia leczenia. Uczestnikami badania byli pacjenci rasy kaukaskiej, a ich średni wiek wynosił około 68 lat (33-89 lat). Średnia liczba zmian powstałych w przebiegu rogowacenia słonecznego wynosiła 14,4 oraz 16,2 (Badanie 1) oraz 19,2 i 23,2 (Badanie 2) odpowiednio w grupach przyjmujących Tolak oraz placebo.

Jak przedstawiono w Tabeli 1, w obu badaniach wykazano przewagę leku badanego nad vehiculum. W Badaniu 1 różnica dotycząca „ustąpienia 100% objawów” pomiędzy leczeniem produktem leczniczym Tolak (5-FU 4%; raz na dobę) (54,4%) a aktywnym komparatorem (5-FU 5%, dwa razy na dobę) (57,9%) wyniosła 3,5% z dolną granicą przedziału ufności 97,5% na poziomie -11,11%. Różnica dotycząca „ustąpienia 75% objawów” pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Tolak (80,5%) a aktywnego komparatora (80,2%) wyniosła 0,3% z dolną granicą przedziału ufności 97,5% na poziomie -5,94% w populacji zakwalifikowanej do badania (z podobnymi wynikami w populacji analizowanej zgodnie z protokołem).

Tabela 1: Uczestnicy badania, u których doszło do 100% lub 75% ustąpienia zmian skórnych spowodowanych rogowaceniem słonecznym 4 tygodnie po zakończeniu leczenia

	Krem Tolak (5-FU 4%, raz na dobę) % (n/N)	Vehiculum % (n/N)	Aktywny komparator (5-FU 5%, dwa razy na dobę)
Uczestnicy badania, u których doszło do ustąpienia 100% zmian skórnych spowodowanych rogowaceniem słonecznym			
Badanie 1	54,4% (192/353)	4,3% (3/70)	57,9% (202/349)
Badanie 2	24% (12/50)	4% (2/50)	
Uczestnicy badania, u których doszło do ustąpienia 75% zmian skórnych spowodowanych rogowaceniem słonecznym			
Badanie 1	80,5% (284/353)	7,1% (5/70)	80,2% (280/349)
Badanie 2	74% (37/50)	10% (5/50)	

Bezpieczeństwo czterotygodniowego leczenia produktem leczniczym Tolak oceniano do czterech tygodni po zakończeniu stosowania. Większość zgłaszanych działań niepożądanych oraz miejscowych reakcji skórnych miało charakter łagodny do umiarkowanego i ustąpiło bez następstw.

Ocena tolerancji

Poza zbieraniem informacji o działaniach niepożądanych, podczas każdej wizyty od rozpoczęcia badania do czterech tygodni po zakończeniu leczenia przeprowadzano ocenę tolerancji w miejscu podania (patrz punkt 4.8). W tym zakresie w ramach pierwotnych badań klinicznych szczegółowo sprawdzano wystąpienie miejscowych reakcji związanych z tolerancją, w tym rumienia, łuszczenia się/suchości, obrzęku, tworzenia się strupów, nadżerek, szczypania/pieczenia oraz świądu (patrz Tabela 2 poniżej).

Tabela 2: Ocena tolerancji w pierwotnych badaniach klinicznych (częstość występowania reakcji w miejscu zastosowania w czasie czterotygodniowego leczenia kremem Tolak)

Parametr	5-FU 4%, krem (N=369) n (%)		aktywny komparator (5-FU 5%) (N=300) n (%)		5-FU 4%, krem vehiculum (N=116) n (%)	
	Dowol- nego stopnia	W stopniu ciężkim	Dowol- nego stopnia	W stopniu ciężkim	Dowol- nego stopnia	W stopniu ciężkim
Rumień	364 (99%)	139 (38%)	293 (98%)	140 (47%)	83 (72%)	0 (0%)
Łuszczenie/ Suchość	330 (89%)	71 (19%)	260 (87%)	75 (25%)	82 (71%)	0 (0%)
Tworzenie się strupów	295 (80%)	67 (18%)	258 (86%)	74 (25%)	19 (16%)	0 (0%)
Świąd	286 (78%)	49 (13%)	258 (86%)	66 (22%)	26 (22%)	1 (1%)
Szczypanie/ Pieczenie	280 (76%)	69 (19%)	260 (87%)	81 (27%)	27 (23%)	0 (0%)
Obrzęk	230 (62%)	21 (6%)	203 (68%)	24 (8%)	3 (3%)	0 (0%)
Nadżerki	228 (62%)	35 (9%)	199 (66%)	35 (12%)	5 (4%)	0 (0%)

Skuteczność długoterminowa – nawroty zmian

Po zakończeniu dwóch pierwotnych badań klinicznych prowadzono obserwacje pacjentów leczonych produktem leczniczym Tolak przez 12 miesięcy pod kątem nawrotu zmian. Spośród 184 pacjentów objętych oceną nawrotów zmian, u 83 (45,1%) pacjentów nie pojawiły się nowe zmiany do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, podczas gdy u 101 (54,9%) nastąpił w tym samym okresie nawrót zmian.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tolak we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu rogowacenia słonecznego (informacje na temat stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród 403 uczestników badań klinicznych fazy III leczonych produktem leczniczym Tolak, 204 pacjentów miało 68 lub więcej lat, a 199 mniej niż 68 lat. Pomiędzy tymi dwiema grupami nie zaobserwowano ogólnych różnic w zakresie skuteczności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

5-FU stosowany na skórę wchłania się do krwioobiegu w niewielkim stopniu. W badaniu ogólnoustrojowego wchłaniania produktu leczniczego Tolak stosowanego na skórę, u 8 z 21 pacjentów stężenie 5-FU było nieoznaczalne (<1 ng/ml). Wśród pacjentów, u których stężenie 5-FU w osoczu było oznaczalne, jego najwyższe wartości odnotowywano zasadniczo 1 godzinę po podaniu dawki leku, a maksymalne wykrywane stężenie mieściło się w zakresie 1,1-7,4 ng/mL.

5-FU może być metabolizowany drogami katabolicznymi lub anabolicznymi, podobnie jak endogenne uracyl. Etapem ograniczającym tempo metabolizmu 5-FU jest konwersja do 5-6-dihydrofluorouracylu przez enzym DPD.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie są dostępne dane doświadczalne dotyczące ostrej i podprzewlekłej szkodliwości 5-FU po jego podaniu miejscowym.

Układowe podawanie dużych dawek 5-FU wykazuje potencjalnie teratogenne lub embriotoksyczne działanie u myszy, szczurów, chomików i małp.

Badania nad płodnością z układowym podawaniem 5-FU wykazały zaburzenie płodności samców oraz mniejszą liczbę ciąży u samic gryzoni.

5-FU nie ma potencjału wywoływania mutacji punktowych w bakteriach lub komórkach ssaków w warunkach *in vitro* lub *in vivo*. 5-FU wywoływał aberracje chromosomowe i/lub powstawanie mikrojąder w warunkach *in vitro* w kilku liniach komórkowych oraz wykazywał działanie klastogenne po podaniu dootrzewnowym lub doustnym u myszy i szczurów oraz po stosowaniu na skórę u myszy. W szeregu badań na szczurach i myszach nie stwierdzono rakotwórczego działania 5-FU po jego dożylnym lub doustnym podaniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

makroglicerydów stearyniany

butylohydroksytoluen (E 321)

alkohol cetylowy

kwasy cytrynowy (E 330)

glicerol (E 422)

izopropylu mirystynian

metyl Glucet-10

metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

propylu parahydroksybenzoesan

woda oczyszczona

olej arachidowy oczyszczony

sodu wodorotlenek (E 524)

kwasy stearynowy

alkohol stearylowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa z membraną, od środka pokryta lakierem epoksyfenolowym, z polipropylenową zakrętką z przebijakiem.

Wielkości opakowań: 20 g i 40 g

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25952

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2024

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.