

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TOLAK

40 mg/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram krému obsahuje 40,0 mg fluóruracilu (5-FU).

Pomocné látky so známym účinkom:

butylhydroxytoluén (E321) (2,0 mg/g),

cetylalkohol (20,0 mg/g),

metyl-parahydroxybenzoát (E218) (1,8 mg/g),

propyl-parahydroxybenzoát (0,2 mg/g),

podzemnicový olej rafinovaný (arašidový olej) (100,0 mg/g),

stearylalkohol (20,0 mg/g).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém.

Biely až sivobiely krém so zásaditým pH 8,3 až 9,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

TOLAK je indikovaný na lokálnu liečbu nehyperkeratotickéj, nehypertrofickéj aktinickej keratózy (AK; 1. a 2. stupeň podľa Olsena) tváre, uší a/alebo kože na temene hlavy u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

TOLAK sa má nanášať jedenkrát denne v množstve postačujúcom na pokrytie celej oblasti postihnutej aktinickej kože na tvári a/alebo ušiach a/alebo kože na temene hlavy, kde sa identifikovali AK lézie v tenkej vrstve, použitím končekov prstov jemne masírujte liek rovnomerne do kože.

Pri hodnotení možnosti liečby recidivujúcich lézií má lekár zvážiť fakt, že opakovaná liečba TOLAKOM v prípade recidívy nebola oficiálne stanovená. Čas trvania medzi začiatočnou liečbou a opakovanou liečbou TOLAKOM v klinických štúdiách sa pohyboval v rozmedzí 7 až 13 mesiacov (priemer: 9,4 mesiaca). Počet opakovaných liečení TOLAKOM zostáva na rozhodnutí ošetrojúceho lekára.

Trvanie liečby

TOLAK nanášajte počas obdobia 4 týždňov, podľa toho ako je tolerovaný.

Rozvoj zápalovej odpovede súvisí s farmakologickým účinkom 5-fluóruracilu (5-FU) na dysplastické AK bunky. Klinická manifestácia odpovede je charakterizovaná lokálnymi kožnými reakciami vrátane erytému, tvorby šupín, chrást, svrbenia, pálenia, edému a erózií (pozri časť 4.8). Tieto lokálne reakcie sú v podstate mierne až stredne závažné s maximálnym výskytom v 4. týždni liečby. Sú prechodné a vymiznú počas 2 – 4 týždňoch po ukončení liečby (pozri tiež zvyčajný priebeh odpovede v časti 4.4).

V prípade závažných ťažkostí počas liečby alebo kožných reakcií trvajúcich viac ako 4 týždne je potrebné poskytnúť symptomatickú liečbu (ako napríklad emolienciá alebo lokálne kortikosteroidy).

Zhodnotenie terapeutického účinku sa môže posúdiť približne 4 týždne po ukončení liečby.

Spôsob podávania

Pred nanosením TOLAKU umyte, opláchnite a vysušte liečené oblasti.
Po nanosení krému TOLAK si dôkladne umyte ruky (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Použitie TOLAKU v pediatrickej populácii nie je relevantné. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pediatrickej populácii, keďže deti nemajú aktinickú keratózu.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na starších pacientov. Na základe výsledkov klinických štúdií sa u starších pacientov (65 rokov a starší) nevyžaduje žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

TOLAK je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivenosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.;
- u pacientov s alergiou na arašidy alebo sóju (pozri časť 6.1);
- počas gravidity (pozri časť 4.6);
- počas dojčenia (pozri časť 4.6);
- pri súbežnom podávaní s brivudínom, sorivudínom a analógmi, pretože môže viesť k významnému zvýšeniu plazmatickej hladiny 5-FU a súvisiacich toxických účinkov. Antivírusové nukleozidové liečivá brivudín a sorivudín sú silné inhibítory dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD), enzýmu metabolizujúceho 5-FU (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nenanášajte TOLAK priamo do očí, nosa, úst alebo ine sliznice, pretože sa môže objaviť podráždenie, miestny zápal a ulcerácie.

TOLAK sa nemá nanášať na otvorené rany alebo poškodenú kožu, kde je kožná bariéra oslabená.

Normálny priebeh odpovede na liečbu zahŕňa: skorú zápalovú fázu (charakterizovanú typickým erytémom, ktorý môže byť intenzívny a škvrnitý), apoptickú fázu (charakterizovanú kožnou eróziou) a konečnú hojacu fázu (keď sa objaví epitelizácia). Klinická manifestácia odpovede sa obvykle

prejavuje počas druhého týždňa liečby. Niekedy však môžu byť tieto účinky liečby závažnejšie (pozri časť 4.8). V prípade závažného nepríjemného pocitu počas liečby alebo kožných reakcií trvajúcich dlhšie ako 4 týždne je potrebné poskytnúť symptomatickú liečbu (ako napríklad emolenciá alebo lokálne kortikosteroidy) (pozri časť 4.2).

Okluzívny zábal môže zosilniť zápalové reakcie kože.

Nežiaduce účinky na oči

Pri používaní lokálneho 5-FU sa objavili poruchy funkcie rohovky a spojovky. Vyhnite sa nanieseniu na periokulárnu oblasť. Vyhnite sa preneseniu lieku do očí a/alebo kontaktných šošoviek a periokulárnej oblasti počas a po nanosení; pacienti si majú dôkladne umyť ruky po použití TOLAKU. Ak dôjde k náhodnej expozícii, pacient si má vypláchnuť oko (oči) veľkým množstvom vody.

Reakcie z precitlivosti

Alergická kontaktná dermatitída (oneskorený typ reakcie z precitlivosti) sa zaznamenala pri použití lokálnych liekov s 5-FU. V prípade závažného svrbenia alebo ekzému v mieste podania alebo vo vzdialenejšom mieste sa má predpokladať výskyt oneskoreného typu reakcie z precitlivosti. Hoci existuje potenciálna možnosť vzniku oneskorenej reakcie z precitlivosti na 5-FU, náplastový test potvrdzujúci precitlivosť môže byť nejednoznačný.

Fotosenzitivita

Lokálne podávaný 5-FU je spojený s fotosenzitívnymi reakciami. Počas liečby TOLAKOM sa treba vyhnúť expozícii UV žiareniu vrátane slnečného svetla, lampám vyžarujúcim UV žiarenie (horské slnko) a soláriám.

Nedostatok dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD)

Pri podávaní TOLAKU v súlade so schválenými informáciami o predpisovaní nie je pravdepodobná významná systémová toxicita lieku spôsobená perkutánnou absorpciou fluóruracilu. Pravdepodobnosť sa však zvyšuje, ak sa liek používa v oblastiach s porušenou funkciou kožnej bariéry (napr. škrabance, rezné rany), ak sa liek nanáša pod okluzívny obväz a/alebo u pacientov s nedostatkom dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD). DPD je kľúčovým enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme a eliminácii fluóruracilu. Stanovenie aktivity DPD sa môže zväziť v prípade potvrdenia alebo podozrenia na systémovú toxicitu lieku. Bola zaznamenaná zvýšená toxicita u pacientov so zníženou aktivitou enzýmu dihydropyrimidíndehydrogenáza. V prípade podozrenia na systémovú toxicitu lieku sa má liečba TOLAKOM ukončiť.

Pacienti so známym nedostatkom DPD sa majú intenzívne monitorovať kvôli prejavom a príznakom systémovej toxicity počas liečby lokálnym 5-FU.

Medzi liečbou antivírusovými nukleozidovými analógmi brivudínom alebo sorivudínom a lokálnym kožným podaním TOLAKU musí byť odstup minimálne štyri týždne.

TOLAK obsahuje:

- butylhydroxytoluén (E321), ktorý môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc;
- cetylalkohol a stearylalkohol, ktoré môžu vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu);
- metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

4.5 Liekové a iné interakcie

Antivírusové nukleozidové analógy brivudín a sorivudín sú silné inhibítory DPD, enzýmu metabolizujúceho 5-FU (pozri časť 4.4). Súbežné používanie týchto liekov s TOLAKOM je kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o lokálnom použití 5-FU u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu 5-FU (pozri časť 5.3).

Potenciálne riziko u ľudí nie je známe, preto sa TOLAK nesmie používať počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ak pacientka počas liečby otehotnie, liečba sa musí prerušiť a pacientka má byť informovaná o riziku pre dieťa v dôsledku nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou a odporúča sa genetické poradenstvo.

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál fluóruracilu nesmú ženy vo fertilnom veku počas lokálnej liečby 5-FU otehotnieť a musia počas liečby 5-FU a 6 mesiacov po jej ukončení používať účinnú metódu antikoncepcie.

Muži musia počas liečby 5-FU a 3 mesiace po jej ukončení používať účinnú metódu antikoncepcie a nesmú splodiť dieťa.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o vylučovaní 5-FU do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali, že 5-FU je teratogénny (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemožno vylúčiť, preto sa TOLAK nesmie používať u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3). Ak je použitie počas dojčenia absolútne nevyhnutné, dojčenie sa musí prerušiť.

Fertilita

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch lokálne podávaného 5-FU na fertilitu. Pokusy na rôznych druhoch odhalili poruchu fertility a reprodukčného správania po systémovom použití 5-FU. Lokálne použitie 5-FU môže spôsobiť poruchu fertility u žien aj mužov. U mužov a žien, ktorí sa pokúšajú splodiť dieťa, sa neodporúča lokálne používanie 5-FU.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak sa dodržiavajú pokyny na dávkovanie lieku, nie je pravdepodobné, že by liečba mala akýkoľvek účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené prípady u osôb liečených TOLAKOM v primárnych klinických štúdiách boli reakcie v mieste podania. Hodnotenie znášanlivosti v mieste podania sa uskutočnilo v primárnych klinických štúdiách (pozri časť 5.1). Lokálne reakcie spojené so znášanlivosťou súvisiace s farmakologickým účinkom 5-FU zahŕňali erytém, tvorbu šupín/suchosť, edém, tvorbu chrást, erózie, pichanie/pálenie a svrbenie s incidenciou 62 % až 99 % podľa príznaku. Tieto lokálne reakcie boli mierne s incidenciou 17 % až 37 % podľa príznaku, stredne závažné s incidenciou 22 % až 44 % podľa príznaku a závažné s incidenciou 6 % až 38 % podľa príznaku. Boli prechodné s maximálnym

výskytom v 4. týždni liečby a vymizli počas 2 – 4 týždňov po ukončení liečby (pozri tiež zvyčajný priebeh odpovede v časti 4.4).

Okrem reakcií v mieste podania sa s frekvenciou nižšou ako 1 % hlásila nespavosť, nepríjemné pocity v nose, faryngitída, nevoľnosť, periorbitálny edém, impetigo, vyrážka a pľuzgiere na perách.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené počas primárnych klinických štúdií u AK pacientov liečených TOLAKOM jedenkrát denne počas 4 týždňov a hlásené spontánne.

Ich frekvencia je definovaná použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Neznáme
Infekcie a nákazy		impetigo faryngitída	
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivenosti
Psychické poruchy		nespavosť	
Poruchy oka	podráždenie oka	opuch oka zvýšené slzenie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		nazálny diskomfort	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		pľuzgiere na perách nevoľnosť	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		periorbitálny edém vyrážka	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	poruchy v mieste podania: - podráždenie, - bolesť, - reakcie, - erytém, - svrbenie, - zápal, - edém.	poruchy v mieste podania: - krvácanie, - erózia, - dermatitída, - nepríjemné pocity, - suchosť, - parestézia, - fotosenzitívne reakcie.	

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Reakcie z precitlivenosti

Hoci sa v primárnych klinických štúdiách s TOLAKOM nezaznamenali žiadne prípady, alergická kontaktná dermatitída (oneskorený typ reakcie z precitlivenosti) sa zaznamenala s lokálnymi liekmi s obsahom 5-FU a s TOLAKOM od prvej registrácie.

Fotosenzitivita

Lokálne podávaný 5-FU sa spája s fotosenzitívnymi reakciami vrátane závažného spálenia kože od slnka. Fotosenzitívna reakcia sa zaznamenala u jednej osoby (0,3 %) v primárnych klinických štúdiách s TOLAKOM. Je potrebné poznamenať, že fotosenzitívna reakcia bola tiež hlásená osobou v skupine s vehikulom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak sa nanáša na kožu podľa odporúčaní, systémová intoxikácia 5-FU je nepravdepodobná. Naniesenie významne vyšších dávok, ako sa odporúča, môže spôsobiť zvýšenie frekvencie výskytu reakcií v mieste podania a ich závažnosť.

Neexistujú žiadne známe klinické prípady náhodného požitia TOLAKU. Ak však dôjde k jeho požitiu, medzi prejavy predávkovania 5-FU môže patriť nevoľnosť, vracanie, hnačka a stomatitída. Krvná dyskrázia sa môže vyskytnúť v závažných prípadoch. Je potrebné denne stanoviť počet bielych krviniek a následne prijať vhodné opatrenia kvôli prevencii systémovej infekcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analógy pyrimidínu;
ATC kód: L01BC02

TOLAK je lokálne cytostatikum, ktoré vykazuje priaznivý terapeutický účinok na neoplastické a pre-neoplastické kožné lézie (predtým neviditeľné), pričom má malý účinok na normálne bunky.

Mechanizmus účinku

Liečivo fluórouracil (FU) je cytostatické liečivo, ktoré má antimetabolický účinok. Kvôli svojej podobnej štruktúre s tymínom (5-metylturacil) vyskytujúcim sa v nukleových kyselinách, FU bráni jeho tvorbe a využitiu, a týmto spôsobom inhibuje syntézu DNA aj RNA a tým inhibuje rast.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť TOLAKU sa hodnotili v dvoch primárnych, multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných štúdiách (štúdia č. 1 a štúdia č. 2) u osôb s najmenej 5 viditeľnými léziami aktinickej keratózy na tvári, koži temena hlavy a/alebo uchu (nepresahujúce 1 cm). Štúdia č. 1 porovnávala TOLAK s už schváleným aktívnym komparátorom (5-FU 5 %) (dvakrát denne) a s negatívnou kontrolou placebom (vehikulum). Štúdia č. 2 bola kontrolovaná placebom. Podávanie lieku jedenkrát denne počas 4 týždňov zahŕňala plošnú liečbu celej oblasti tváre a/alebo uší a/alebo kože temena hlavy, kde boli lézie aktinickej keratózy identifikované vo východiskovom stave. Krém TOLAK sa v týchto štúdiách nanášal vysokému podielu pacientov na veľké plochy kože v rozmedzí 240 – 961 cm². Všetky koncové ukazovatele účinnosti boli hodnotené v 4. týždni po liečbe. Všetky osoby boli belosi s priemerným vekom približne 68 rokov (33 – 89 rokov). Priemerný počet pacientov s aktinickou keratózou bol 14,4 v skupine s TOLAKOM a 16,2 v skupine s placebom (štúdia č. 1) a 19,2 v skupine s TOLAKOM a 23,2 v skupine s placebom (štúdia č. 2).

Ako je uvedené v tabuľke č. 1, v oboch štúdiách bola superiorita oproti vehikulu preukázaná. V štúdii č. 1 rozdiel v „100 % miere úplného vymiznutia lézií“ po použití TOLAKU (5-FU 4 %; jedenkrát denne) (54,4 %) mínus aktívny komparátor (5-FU 5 %; dvakrát denne) (57,9 %) bol 3,5 % s nižším 97,5 % intervalom spoľahlivosti -11,11 %. Rozdiel v „75 % miere úplného vymiznutia lézií“ po použití TOLAKU (80,5 %) mínus aktívny komparátor (80,2 %) bol 0,3 % s nižším 97,5 % intervalom spoľahlivosti -5,94 % v populácii so zámerom liečby (s podobnými výsledkami v populácii podľa protokolu).

Tabuľka č. 1: Osoby so 100 % a 75 % vymiznutím lézií aktinickej keratózy v 4. týždni po liečbe

		TOLAK krém (5-FU 4 %, raz denne) % (n/N)	Vehikulum % (n/N)	Aktívny komparátor (5-FU 5 %; dvakrát denne)
Osoby so 100 % vymiznutím lézií aktinickej keratózy				
Štúdia č. 1		54,4 % (192/353)	4,3 % (3/70)	57,9 % (202/349)
Štúdia č. 2		24 % (12/50)	4 % (2/50)	
Osoby so 75 % vymiznutím lézií aktinickej keratózy				
Štúdia č. 1		80,5 % (284/353)	7,1 % (5/70)	80,2 % (280/349)
Štúdia č. 2		74 % (37/50)	10 % (5/50)	

Bezpečnosť 4-týždňovej liečby TOLAKOM sa hodnotila až do 4 týždňov po liečbe, väčšina hlásených nežiaducich reakcií a lokálnych odpovedí kože bola miernej až stredne závažnej intenzity a ustúpila bez následkov.

Hodnotenie znášanlivosti

Okrem zaznamenávania nežiaducich reakcií bolo pri každej kontrole od východiskového stavu až po obdobie 4 týždňov po liečbe uskutočnené hodnotenie znášanlivosti miesta podania (pozri časť 4.8). V tomto ohľade boli v primárnych klinických štúdiách špeciálne sledované lokálne reakcie súvisiace so znášanlivosťou, vrátane erytému, tvorby šupín/suchosti, edému, tvorby chrást, erózií, pichania/pálenia, a svrbenia (pozri nižšie uvedenú tabuľku č. 2).

Tabuľka č. 2: Hodnotenie znášanlivosti v primárnych klinických štúdiách (výskyt reakcií v mieste podania vyskytujúcich sa počas 4 týždňov liečby krémom TOLAK)

Parameter	5-FU 4 % krém (N = 369) n (%)		Aktívny komparátor (5-FU 5 %) (N = 300) n (%)		5-FU 4 % vehikulum krém (N = 116) n (%)	
	Akýkoľvek stupeň	Závažné	Akýkoľvek stupeň	Závažné	Akýkoľvek stupeň	Závažné
Erytém	364 (99 %)	139 (38 %)	293 (98 %)	140 (47 %)	83 (72 %)	0 (0 %)
Tvorba šupín/ suchosť	330 (89 %)	71 (19 %)	260 (87 %)	75 (25 %)	82 (71 %)	0 (0 %)
Tvorba chrást	295 (80 %)	67 (18 %)	258 (86 %)	74 (25 %)	19 (16 %)	0 (0 %)
Svrbenie	286 (78 %)	49 (13 %)	258 (86 %)	66 (22 %)	26 (22 %)	1 (1 %)
Pichanie/ pálenie	280 (76 %)	69 (19 %)	260 (87 %)	81 (27 %)	27 (23 %)	0 (0 %)
Edém	230 (62 %)	21 (6 %)	203 (68 %)	24 (8 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Erózie	228 (62 %)	35 (9 %)	199 (66 %)	35 (12 %)	5 (4 %)	0 (0 %)

Dlhodobá účinnosť – recidíva lézií

Po ukončení dvoch primárnych klinických štúdií boli pacienti liečení TOLAKOM sledovaní počas 12 mesiacov kvôli recidíve lézií. Zo 184 pacientov zahrnutých v analýze recidívy, 83 (45,1 %) pacientov zostalo bez nálezu 12 mesiacov po liečbe a 101 (54,9 %) pacientov malo recidívu počas 12 mesiacov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s TOLAKOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe aktinickej keratózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Zo 403 osôb liečených TOLAKOM v klinických štúdiách fázy III, 204 osôb malo 68 rokov a viac, kým 199 osôb malo menej ako 68 rokov.

Medzi týmito dvomi skupinami sa nepozoroval žiadny celkový rozdiel v účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia 5-FU po dermálnom použití je nízka. V štúdii sledujúcej systémovú absorpciu lokálne podávaného TOLAKU malo 8 z 21 pacientov nedetegovateľné (< 1 ng/ml) hladiny 5-FU. Medzi pacientami s detegovateľnými plazmatickými hladinami 5-FU boli najvyššie hladiny 5-FU v plazme zvyčajne pozorované 1 hodinu po podaní dávky a pozorovaná maximálna koncentrácia sa pohybovala v rozsahu 1,1 – 7,4 ng/ml.

5-FU sa môže metabolizovať katabolickou alebo anabolickou cestou, ktoré sú podobné ako v prípade endogénneho uracilu. Krok obmedzujúci rýchlosť metabolizmu 5-FU je premena 5-FU prostredníctvom enzýmu DPD na 5,6-dihydrofluóruracil.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne experimentálne údaje o akútnej a subchronickej toxicite 5-FU po lokálnom podaní.

Systémové podávanie vysokých dávok 5-FU indikuje potenciál pre teratogénne alebo embryotoxické účinky u myší, potkanov, škrečkov a opíc.

Štúdie fertility so systémovým podávaním 5-FU viedlo k poškodeniu samčej fertility a zníženiu počtu gravidít u samičiek hlodavcov.

5-FU nemá žiadny potenciál indukovať bodové mutácie v bunkách baktérií alebo cicavcov *in vitro* alebo *in vivo*. 5-FU indukoval aberácie chromozómov a/alebo mikrojadier *in vitro* v niekoľkých bunkových líniiach a bol klastogénny po intraperitoneálnom alebo perorálnom podaní u myší a potkanov a po dermálnom použití u myší. Žiadny dôkaz karcinogenicity sa nezistil v niekoľkých štúdiách u potkanov alebo myší po intravenóznom alebo perorálnom podaní.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearoylmakrogol-glycerol
butylhydroxytoluén (E321)
cetylalkohol
kyselina citrónová (E330)
glycerol (E422)
izopropyl-myristát
makrogol 10-metylgukóza
metyl-parahydroxybenzoát (E218)
propyl-parahydroxybenzoát
čistená voda
podzemnicový olej rafinovaný
hydroxid sodný (E524)
kyselina stearová

stearylalkohol

6.2 Inkompability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti: 2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 4 týždne

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba s membránou, zvnútra pokrytá epoxysytenolovým lakom, s polypropylénovým prepichovacím uzáverom so závitom.

Veľkosti balenia: 20 g a 40 g

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0024/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. februára 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025