

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolak 40 mg/g κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε γραμμάριο κρέμας περιέχει 40 mg φθοριοουρακίλης (5-FU).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E 321) (2,0 mg/ g),
κητυλική αλκοόλη (20,0 mg/ g),
παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218) (1,8 mg/ g),
παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας (0,2 mg/ g),
αραχιδέλαιο, εξευγενισμένο (φυστικέλαιο) (100,0 mg/ g),
στεατυλική αλκοόλη (20,0 mg/ g)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα

Λευκή έως υπόλευκη κρέμα με αλκαλικό pH 8,3 έως 9,2

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tolak ενδείκνυται για την τοπική θεραπεία μη υπερκερατοειδών, μη υπερτροφικών ακτινικών κερατώσεων (κλίμακας Olsen I και II) του προσώπου, των αυτιών και/ή του τριχωτού της κεφαλής σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Tolak πρέπει να εφαρμόζεται άπαξ ημερησίως, σε ποσότητα επαρκή για την κάλυψη του συνόλου του προσβληθέντος ακτινικού δέρματος του προσώπου και/ή των αυτιών και/ή του τριχωτού της κεφαλής όπου έχουν εντοπιστεί βλάβες ΑΚ, σε λεπτή στρώση, χρησιμοποιώντας τα άκρα των δακτύλων για απαλή εντριβή του φαρμάκου ομοιόμορφα στο δέρμα.

Κατά την αξιολόγηση επιλογών αγωγής για τη θεραπεία υποτροπιάζοντων βλαβών, ο ιατρός πρέπει να λάβει υπόψη του ότι η επαναληπτική θεραπεία με το Tolak σε περίπτωση υποτροπής δεν έχει αξιολογηθεί επίσημα. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της αρχικής θεραπείας και της επαναληπτικής θεραπείας με το Tolak σε κλινικές μελέτες είχε εύρος μεταξύ 7 και 13 μηνών (μέσος όρος: 9,4 μήνες). Ο αριθμός των επαναληπτικών θεραπειών με το Tolak έγκειται στην απόφαση του θεράποντος ιατρού.

Διάρκεια της θεραπείας

Εφαρμόστε το Tolak για μια περίοδο 4 εβδομάδων, ανάλογα με την ανοχή.

Η ανάπτυξη φλεγμονώδους απόκρισης σχετίζεται με τη φαρμακολογική δράση της 5-FU σε

δυσπλαστικά κύτταρα ΑΚ. Η κλινική εκδήλωση της απόκρισης χαρακτηρίζεται από τοπικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ερύθημα, απολέπιση, εφελκιδοποίηση, κνησμός, αίσθημα καύσου, οίδημα και διάβρωση (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι τοπικές αντιδράσεις είναι στην ουσία ήπιας έως μέτριας έντασης με αποκορύφωμα την 4^η εβδομάδα της θεραπείας. Είναι παροδικές και παρέρχονται εντός 2-4 εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας (βλ. επίσης φυσιολογική αλληλουχία απόκρισης στην παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση έντονης δυσφορίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή δερματικών αντιδράσεων που διαρκούν για περισσότερες από 4 εβδομάδες, πρέπει να συστήνεται συμπτωματική θεραπεία (όπως ενυδατική ή με τοπικά κορτικοστεροειδή).

Η αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος μπορεί να εκτιμηθεί περίπου 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Τρόπος χορήγησης

Πριν την εφαρμογή του Tolak, καθαρίστε, ξεπλύνετε και στεγνώστε τις περιοχές εφαρμογής.

Πλύνετε καλά τα χέρια μετά την εφαρμογή της κρέμας Tolak (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Tolak στον παιδιατρικό πληθυσμό. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον παιδιατρικό πληθυσμό δεδομένου ότι τα παιδιά δεν πάσχουν από ακτινική κεράτωση.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (65 ετών και άνω) με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για τους ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

4.3 Αντενδείξεις

Το Tolak αντενδείκνυται:

- Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Σε ασθενείς με αλλεργία στις αραχίδες ή τη σόγια (βλ. παράγραφο 6.1)
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.6)
- Κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σε συγχορήγηση με μπριβουδίνη, σοριβουδίνη και ανάλογα, καθώς μπορεί να επιφέρει σημαντική αύξηση των επιπέδων 5-FU στο πλάσμα και σχετική τοξικότητα. Τα αντικά νουκλεοσιδικά φάρμακα μπριβουδίνη και σοριβουδίνη είναι ισχυροί αναστολείς της διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD), ενός ενζύμου που μεταβολίζει την 5-FU (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μην εφαρμόζετε το Tolak απευθείας στα μάτια, τη μύτη, το στόμα ή σε άλλους βλεννογόνους, διότι μπορεί να επέλθει ερεθισμός, τοπική φλεγμονή και εξέλκωση.

Το Tolak δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ανοιχτά τραύματα ή δέρμα με βλάβες, όπου ο δερματικός φραγμός είναι ελλιπής.

Η φυσιολογική αλληλουχία της απόκρισης περιλαμβάνει: μια πρόωμη φλεγμονώδη φάση (συνήθως χαρακτηριζόμενη από ερύθημα, που μπορεί να γίνει έντονο και με κηλίδες), μια φάση απόπτωσης (χαρακτηριζόμενη από διάβρωση του δέρματος) και τελικά επούλωση (όταν εμφανίζεται επιθηλιοποίηση). Η κλινική εκδήλωση της απόκρισης συνήθως εμφανίζεται τη δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας. Ωστόσο, αυτές οι επιπτώσεις της θεραπείας μπορεί ορισμένες φορές να είναι βαρύτερες (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση έντονης δυσφορίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή δερματικών αντιδράσεων που διαρκούν για περισσότερες από 4 εβδομάδες, πρέπει να συστήνεται συμπτωματική θεραπεία (όπως ενυδατική ή με τοπικά κορτικοστεροειδή) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χρήση αδιαπέραστου επιθέματος μπορεί να επιδεινώσει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις του δέρματος.

Οφθαλμικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Διαταραχές του κερατοειδούς και του επιπεφυκότα έχουν εμφανιστεί με τοπική χρήση 5-FU. Αποφύγετε την εφαρμογή στην περιοφθαλμική περιοχή. Προκειμένου να αποφευχθεί η εξάπλωση του φαρμάκου στα μάτια και/ή τους φακούς επαφής, καθώς και στην περιοφθαλμική περιοχή κατά τη διάρκεια και μετά την εφαρμογή, ο ασθενής πρέπει να πλένει καλά τα χέρια του μετά την εφαρμογή του Tolak. Εάν συμβεί κατά λάθος έκθεση, ο ασθενής πρέπει να ξεπλύνει το(α) μάτι(α) του με άφθονο νερό.

Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας

Αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής (αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου) έχει καταγραφεί για τοπικά φάρμακα με 5-FU. Πρέπει να υπάρχει υποψία υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου στην περίπτωση βαριάς μορφής κνησμού ή εκζέματος στο σημείο εφαρμογής ή σε απομακρυσμένο σημείο.

Παρά το ότι υφίσταται το ενδεχόμενο υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου στην 5-FU, η επιδερμική δοκιμασία (patch test) μπορεί να μη δείξει οριστικά αποτελέσματα.

Φωτοευαισθησία

Η τοπική χρήση 5-FU συσχετίζεται με αντιδράσεις φωτοευαισθησίας. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία περιλαμβανομένων ηλιακού φωτός, ηλιακών λαμπτήρων και των καμπίων μαυρίσματος (σολάριουμ), πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tolak.

Ανεπάρκεια διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD)

Είναι απίθανη η πρόκληση σημαντικής συστηματικής τοξικότητας από το φάρμακο μέσω της διαδερμικής απορρόφησης φθοριουρακίλης, όταν το Tolak χορηγείται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες πληροφορίες συνταγογράφησης. Ωστόσο, η πιθανότητα αυτή είναι αυξημένη εάν το προϊόν χρησιμοποιηθεί σε περιοχές του δέρματος στις οποίες ο δερματικός φραγμός έχει διαταραχθεί (π.χ. κοψίματα), εάν το προϊόν εφαρμοστεί κάτω από ένα αποφρακτικό επίθεμα ή/και σε άτομα με έλλειψη αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD). Η DPD είναι ένα βασικό ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό και την αποβολή της φθοριουρακίλης. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσδιορισμού της δραστηριότητας της DPD όταν επιβεβαιωθεί ή πιθανολογείται συστηματική τοξικότητα από το φάρμακο. Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυξημένης τοξικότητας σε ασθενείς με μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης. Σε περίπτωση πιθανολογούμενης συστηματικής τοξικότητας από το φάρμακο, η θεραπεία με Tolak θα πρέπει να διακόπτεται. Ασθενείς με γνωστή ανεπάρκεια DPD πρέπει να παρακολουθούνται εντατικά για σημεία και συμπτώματα συστηματικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοπική εφαρμογή 5-FU.

Πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων εβδομάδων μεταξύ της θεραπείας με τα αντικά νουκλεοσιδικά ανάλογα μπριβουδίνη ή σοριβουδίνη και της τοπικής δερματικής εφαρμογής του Tolak.

Το Tolak περιέχει:

- Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E 321) που μπορεί να προκαλέσει τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ' επαφής), ή ερεθισμό στα μάτια και τους βλεννογόνους.
- Κητυλική και στεατυλική αλκοόλη, που μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις (π.χ. δερματίτιδα εξ' επαφής)
- Παραϋδροξυβενζοϊκό μεθυλεστέρα (E 218) και παραϋδροξυβενζοϊκό προπυλυλεστέρα, που μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς επιβραδυνόμενες)

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα αντικά νουκλεοσιδικά φάρμακα μπριβουδίνη και σοριβουδίνη είναι ισχυροί αναστολείς της διυδροπυριμιδινικής αφυδρογονάσης (DPD), ενζύμου που μεταβολίζει την 5-FU (βλ. παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμάκων με το Tolak αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από την τοπική χρήση 5-FU σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η 5-FU είναι τερατογόνος (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος, συνεπώς το Tolak δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης δεν πρέπει να καθίστανται έγκυες κατά τη διάρκεια της τοπικής θεραπείας 5-FU και πρέπει να χρησιμοποιούν κάποιο αποτελεσματικό μέτρο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 5-FU. Εάν παρουσιαστεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ενημερώνεται η ασθενής για τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών στο παιδί σχετικών με τη θεραπεία, ενώ συστήνεται γενετική συμβουλευτική.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της 5-FU στο μητρικό γάλα. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η 5-FU είναι τερατογόνος (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί, συνεπώς το Tolak δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θηλάζουσες μητέρες (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν η χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας είναι απολύτως απαραίτητη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της τοπικής 5-FU στη γονιμότητα.

Πειράματα σε διαφορετικά είδη αποκάλυψαν μειωμένη γονιμότητα και αναπαραγωγικές επιδόσεις από τη συστηματική 5-FU. Η χρήση της τοπικής 5-FU μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα θήλεων και αρρένων. Η τοπική εφαρμογή 5-FU δεν συνιστάται σε γυναίκες και άνδρες που προσπαθούν να αποκτήσουν παιδί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν είναι πιθανή η οποιαδήποτε επίδραση της θεραπείας στην ικανότητα οδήγησης και

χειρισμού μηχανημάτων όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις δοσολογικές οδηγίες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Τα πλέον συχνά αναφερόμενα συμβάντα σε άτομα που χορηγήθηκε Tolak στις κεντρικές κλινικές μελέτες, ήταν αντιδράσεις του σημείου εφαρμογής. Στις κεντρικές κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της ανοχής στο σημείο εφαρμογής (βλ. παράγραφο 5.1). Τοπικές αντιδράσεις σχετικές με την ανοχή, συσχετιζόμενες με τη φαρμακολογική δράση της 5-FU, συμπεριέλαβαν ερύθημα, απολέπιση/ξηρότητα, οίδημα, εφελκιδοποίηση, διαβρώσεις, νυγμός/καύσος και κνησμός με συχνότητα 62% έως 99% κατά σύμπτωμα. Αυτές οι τοπικές αντιδράσεις ήταν ήπιες με συχνότητα 17% έως 37% κατά σύμπτωμα, μέτριας έντασης με συχνότητα 22% έως 44% κατά σύμπτωμα και βαριάς μορφής με συχνότητα 6% έως 38% κατά σύμπτωμα. Ήταν παροδικές με αποκορύφωμα τις 4 εβδομάδες θεραπείας και παρήλθαν εντός 2-4 εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας (βλ. επίσης φυσιολογική αλληλουχία απόκρισης στην παράγραφο 4.4).

Εκτός από τις αντιδράσεις του σημείου εφαρμογής, αναφέρθηκαν αϋπνία, ρινική δυσφορία, φαρυγγίτιδα, ναυτία, περικογχικό οίδημα, λεύκη, εξάνθημα και φλύκταινα των χειλέων, με συχνότητα κάτω από 1%.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς ΑΚ, που έλαβαν θεραπεία με Tolak μια φορά ημερησίως επί 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των κεντρικών κλινικών μελετών και αναφέρθηκαν αυθόρμητα.

Η συχνότητά τους καθορίστηκε χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λεύκη Φαρυγγίτιδα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	
Οφθαλμικές διαταραχές	Ερεθισμός του οφθαλμού	Οίδημα του οφθαλμού Δακρύρροια αυξημένη	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινική δυσφορία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Φλύκταινα των χειλέων Ναυτία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Περικογχικό οίδημα Εξάνθημα	
Γενικές διαταραχές	Διαταραχές της οδού	Διαταραχές της οδού	

και καταστάσεις της οδού χορήγησης	χορήγησης: - Ερεθισμός - πόνος - αντίδραση - ερύθημα - κνησμός - φλεγμονή - οίδημα	χορήγησης: - αιμορραγία - διάβρωση - δερματίτιδα - δυσφορία - ξηρότητα - παραισθησία - αντίδραση φωτοευαισθησίας	
---	---	---	--

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Παρότι δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό στις κεντρικές κλινικές μελέτες του Tolak, έχει αναφερθεί αλλεργική δερματίτιδα εξ' επαφής (αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου) με τοπική εφαρμογή 5-FU και με το Tolak μετά την πρώτη άδεια κυκλοφορίας.

Φωτοευαισθησία

Η τοπική εφαρμογή 5-FU συσχετίζεται με αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, περιλαμβανομένου βαριάς μορφής ηλιακού εγκαύματος. Αντίδραση φωτοευαισθησίας αναφέρθηκε σε ένα άτομο (0,3%) στις κεντρικές κλινικές μελέτες του Tolak. Πρέπει να σημειωθεί ότι αντίδραση φωτοευαισθησίας αναφέρθηκε επίσης από ένα άτομο στην ομάδα των μαρτύρων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Όταν εφαρμόζεται στο δέρμα σύμφωνα με τον συνιστώμενο τρόπο, η συστηματική δηλητηρίαση με 5-FU δεν είναι πιθανή. Η εφαρμογή σημαντικά υψηλότερων δόσεων από τις συνιστώμενες μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συχνότητας και της βαρύτητας των αντιδράσεων στο σημείο εφαρμογής.

Δεν υπάρχει γνωστό κλινικό περιστατικό ακούσιας κατάποσης του Tolak, ωστόσο εάν αυτό συμβεί, τα σημεία υπερδοσολογίας του 5-FU μπορεί να συμπεριλάβουν ναυτία, έμετο, διάρροια και στοματίτιδα.

Δυσκρασίες του αίματος μπορεί να εμφανιστούν σε βαριάς μορφής περιπτώσεις. Πρέπει να πραγματοποιούνται καθημερινές μετρήσεις των λευκοκυττάρων και να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα προκειμένου να αποτραπεί συστηματική λοίμωξη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανάλογα πυριμιδίνης
κωδικός ATC: L01BC02

Το Tolak είναι ένα τοπικό κυτταροστατικό ιδιοσκεύασμα που ασκεί ωφέλιμο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε νεοπλαστικές και προ-νεοπλαστικές δερματικές βλάβες (προηγουμένως μη ορατές), ενώ έχει μικρότερη επίδραση σε φυσιολογικά κύτταρα.

Μηχανισμός δράσης

Το δραστικό συστατικό φθοριοουρακίλη (FU) είναι κυτταροστατικός παράγοντας με δράση αντιμεταβολίτη. Λόγω της δομικής της ομοιότητας με τη θυμίνη (5-μεθυλοουρακίλη) που περιλαμβάνεται στα νουκλεϊκά οξέα, η FU προλαμβάνει τη σύνθεση και χρήση της και με αυτόν τον τρόπο αναστέλλει τη σύνθεση τόσο DNA όσο και RNA, που επιφέρει αναστολή της ανάπτυξης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tolak αξιολογήθηκαν σε δύο κεντρικές, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (δοκιμή 1 και δοκιμή 2) σε άτομα με τουλάχιστον 5 ορατές βλάβες ακτινικής κεράτωσης στο πρόσωπο, το τριχωτό της κεφαλής και/ή τα αυτιά (που δεν υπερέβαιναν το 1 εκ.). Η δοκιμή 1 συνέκρινε το Tolak με έναν ήδη εγκεκριμένο συγκριτικό παράγοντα (5-FU 5%) (δύο φορές ημερησίως) και μια αρνητική ομάδα ελέγχου εικονικού φαρμάκου (μάρτυρα). Η δοκιμή 2 ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Η εφαρμογή του φαρμάκου, μια φορά ημερησίως επί 4 εβδομάδες, περιέλαβε τοπική θεραπεία του συνόλου της περιοχής του προσώπου και/ή των αυτιών και/ή του τριχωτού της κεφαλής, όπου διαπιστώθηκαν βλάβες ακτινικής κεράτωσης κατά την έναρξη. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών σε αυτές τις μελέτες εφάρμοσε την κρέμα Tolak σε μια μεγάλη επιφάνεια του δέρματος μεταξύ 240cm²-961cm². Όλα τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας εκτιμήθηκαν μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας. Τα άτομα ήταν όλα Καυκάσιοι με μέση ηλικία κατά προσέγγιση 68 ετών (33-89 ετών). Ο μέσος αριθμός βλαβών ακτινικής κεράτωσης ήταν 14,4 και 16,2 (Δοκιμή 1) και 19,2 και 23,2 (Δοκιμή 2), στις ομάδες Tolak και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 1 και στις δύο μελέτες καταδείχθηκε υπεροχή έναντι του μάρτυρα.

Στη δοκιμή 1, η διαφορά του "100% βαθμού εξάλειψης" του Tolak (5-FU 4%· μια φορά ημερησίως) (54,4%) μείον του συγκριτικού παράγοντα (5-FU 5%· δυο φορές ημερησίως) (57,9%) ήταν 3,5% με χαμηλότερο 97,5% όριο εμπιστοσύνης -11,11%. Η διαφορά του "75% βαθμού εξάλειψης" του Tolak (80,5%) μείον του συγκριτικού παράγοντα (80,2%) ήταν 0,3% με χαμηλότερο 97,5% όριο εμπιστοσύνης -5,94% στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (με παρόμοια αποτελέσματα στον πληθυσμό σύμφωνα με το πρωτόκολλο).

Πίνακας 1: Άτομα με 100 % και 75% εξάλειψη βλαβών ακτινικής κεράτωσης στις 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία

	Κρέμα Tolak (5-FU 4%, μια φορά ημερησίως) % (n/N)	Μάρτυρας % (n/N)	Δραστικός παράγοντας σύγκρισης (5-FU 5%, δύο φορές ημερησίως)
Δοκιμή 1	Άτομα με 100% εξάλειψη βλαβών ακτινικής κεράτωσης 54,4% (192/353)	4,3% (3/70)	57,9% (202/349)
Δοκιμή 2	24% (12/50) Άτομα με 75% εξάλειψη βλαβών ακτινικής κεράτωσης	4% (2/50)	

Δοκιμή 1	80,5% (284/353)	7,1% (5/70)	80,2% (280/349)
Δοκιμή 2	74% (37/50)	10% (5/50)	

Η ασφάλεια της θεραπείας 4 εβδομάδων του Tolak αξιολογήθηκε για διάστημα έως 4 εβδομάδων μετά τη θεραπεία, όπου η πλειονότητα των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών και των τοπικών δερματικών αντιδράσεων ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και απέδραμαν χωρίς επιπλοκές.

Αξιολόγηση ανοχής

Επιπλέον της συλλογής των ανεπιθύμητων ενεργειών, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της ανοχής στο σημείο εφαρμογής σε κάθε επίσκεψη από προ έναρξης έως και 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτό το πλαίσιο, στις κλινικές μελέτες συμπεριελήφθη ειδική παρακολούθηση για τοπικές αντιδράσεις σχετικές με την ανοχή, περιλαμβανομένων ερυθρήματος, απολέπισης/ξηρότητας, οίδηματος, εφελκιδοποίησης, διαβρώσεων, νυγμού/καύσου και κνησμού (βλ. Πίνακα 2 παρακάτω).

Πίνακας 2: Αξιολόγηση ανοχής στις κεντρικές κλινικές μελέτες (συχνότητα Αντιδράσεων του Σημείου Εφαρμογής που Εμφανίστηκαν με Θεραπεία Tolak 4 Εβδομάδων)

Παράμετρος	5-FU 4% Κρέμα (N=369) n (%)		Δραστικός παράγοντας σύγκρισης (5-FU 5%) (N=300) n (%) ¹		5-FU 4% Κρέμα Μάρτυρας (N=116) n (%) ¹	
	Κάθε βαθμού	Βαριάς μορφής	Κάθε βαθμού	Βαριάς μορφής	Κάθε βαθμού	Βαριάς μορφής
Ερύθημα	364 (99%)	139 (38%)	293 (98%)	140 (47%)	83 (72%)	0 (0%)
Απολέπιση/ Ξηρότητα	330 (89%)	71 (19%)	260 (87%)	75 (25%)	82 (71%)	0 (0%)
Εφελκιδοποίηση	295 (80%)	67 (18%)	258 (86%)	74 (25%)	19 (16%)	0 (0%)
Κνησμός	286 (78%)	49 (13%)	258 (86%)	66 (22%)	26 (22%)	1 (1%)
Νυγμός/ Καύσος	280 (76%)	69 (19%)	260 (87%)	81 (27%)	27 (23%)	0 (0%)
Οίδημα	230 (62%)	21 (6%)	203 (68%)	24 (8%)	3 (3%)	0 (0%)
Διαβρώσεις	228 (62%)	35 (9%)	199 (66%)	35 (12%)	5 (4%)	0 (0%)

Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα – υποτροπή βλαβών

Μετά την ολοκλήρωση των δύο κεντρικών κλινικών μελετών, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tolak υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση 12 μηνών για την υποτροπή βλαβών. Από τους 184 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση των υποτροπών, 83 (45,1%) των ασθενών παρέμειναν με τις βλάβες εξαλειφθείσες 12 μήνες μετά τη θεραπεία και 101 (54,9%) των ασθενών είχαν υποτροπή εντός 12 μηνών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tolak σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της ακτινικής κεράτωσης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες

σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Από τα 403 άτομα που έλαβαν θεραπεία με το Tolak στις κλινικές μελέτες φάσης III, 204 άτομα ήταν 68 ετών και μεγαλύτεροι, ενώ 199 άτομα ήταν ηλικίας κάτω των 68 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των δύο ομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η 5-FU επιδεικνύει χαμηλή απορρόφηση μετά τη δερματική εφαρμογή. Σε μια μελέτη συστηματικής απορρόφησης με τοπική εφαρμογή του Tolak, 8 έως 21 ασθενείς είχαν μη ανιχνεύσιμα (<1 ng/ml) επίπεδα 5-FU. Μεταξύ ασθενών με ανιχνεύσιμα επίπεδα 5-FU, το υψηλότερο επίπεδο πλάσματος 5-FU παρατηρήθηκε γενικά 1 ώρα μετά τη δόση και η παρατηρηθείσα μέγιστη συγκέντρωση κυμάνθηκε μεταξύ 1,1 – 7,4 ng/mL.

Η 5-FU μπορεί να μεταβολισθεί μέσω καταβολικών ή αναβολικών οδών, που είναι παρεμφερείς με εκείνες της ενδογενούς ουρακίλης. Το περιοριστικό βήμα της διαδικασίας στον μεταβολισμό της 5-FU είναι η μετατροπή της σε 5,6 διφθοροουρακίλη από το ένζυμο DPD.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την οξεία και υποχρόνια τοξικότητα της 5-FU μετά από τοπική εφαρμογή.

Η συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων 5-FU υποδεικνύει δυναμικό τερατογόνων ή εμβρυοτοξικών επιδράσεων σε μύες, επίμυες, ινδικά χοιρίδια και πιθήκους.

Οι μελέτες γονιμότητας με συστηματική 5-FU προκάλεσαν δυσλειτουργία της αρσενικής γονιμότητας και μείωση του ρυθμού εγκυμοσύνης σε θηλυκά τρωκτικά.

Η 5-FU δεν έχει δυναμικό επαγωγής σημειακών μεταλλάξεων σε βακτήρια ή σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro* ή *in vivo*. Η 5-FU προκάλεσε χρωμοσωμιακές ανωμαλίες και/ή μικροπυρήνες *in vitro* σε αριθμό κυτταρικών σειρών και ήταν κλαστογόνος μετά από ενδοπεριτοναϊκή ή από του στόματος χορήγηση σε μύες και επίμυες και μετά από δερματική εφαρμογή σε μύες. Δεν ανευρέθησαν τεκμήρια καρκινογόνου δράσης σε αριθμό μελετών σε μύες ή επίμυες μετά από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

**Στεατοϋλο-πολυαιθυλενογλυκερίδια
βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E 321)**

κητυλική αλκοόλη

κιτρικό οξύ (E 330)

γλυκερόλη (E 422)

μυριστικός ισοπροπυλεστέρας

methyl gluceth-10

παραϋδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας (E 218)

παραϋδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας

κεκαθαρμένο ύδωρ

αραχιδέλαιο, εξευγενισμένο

υδροξείδιο νατρίου (E 524)

στεατικό οξύ

στεατυλική αλκοόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής: 2 χρόνια

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της άμεσης συσκευασίας: 4 εβδομάδες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο αλουμινίου με μεμβράνη, εσωτερικά επενδεδυμένο με εποξυφαινολική λάκκα, με βιδωτό διαπεραστικό πώμα προπυλενίου.

Μεγέθη συσκευασιών: 20 g και 40 g
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PIERRE FABRE ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Λ. Μεσογείων 350
15341 Αγία Παρασκευή
Αττική
Τηλ. 2107715353
Fax 2107798139

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

61320/12-06-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

12-06-2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων.