

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolak 40 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 gram kräm innehåller 40,0 mg fluorouracil (5-FU).

Hjälpämnen med känd effekt

butylhydroxitoluen (E 321) (2,0 mg/g)

cetylalkohol (20,0 mg/g)

metylparahydroxibensoat (E 218) (1,8 mg/g)

propylparahydroxibensoat (0,2 mg/g)

jordnötolja, raffinerad (100 mg/g)

stearylalkohol (20,0 mg/g).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm

Vit till benvit kräm med alkaliskt pH från 8,3 till 9,2

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tolak är avsett för topikal behandling av icke-hyperkeratotisk, icke-hypertrofisk aktinisk keratos (Olsen-grad I och II) i ansiktet, på öronen och/eller i hårbotten hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Tolak ska appliceras en gång dagligen i en mängd som räcker till ett tunt skikt över hela det aktiniska hudområdet i ansiktet och/eller på öronen och/eller i hårbotten där man observerar aktiniska keratos (AK)-lesioner. Krämen masseras försiktigt in i huden med fingertopparna i ett jämnt skikt.

Vid övervägande av behandlingsalternativ av återkommande lesioner bör läkaren vara medveten om att upprepad behandling med Tolak inte har analyserats formellt. I kliniska studier varierade tiden mellan den första behandlingen och upprepad behandling med Tolak mellan 7 och 13 månader (i genomsnitt 9,4 månader). Antalet upprepade behandlingar med Tolak avgörs av behandlande läkare.

Behandlingstid

Tolak ska appliceras under 4 veckor beroende på tolerans.

Utveckling av en inflammatorisk respons är kopplat till den farmakologiska effekten av 5-FU på dysplastiska AK-celler. Kliniskt manifesterar sig denna respons i form av lokala hudreaktioner som erytem, fjällning/flagnings, krustabildning, klåda, sveda, ödem och erosioner (se avsnitt 4.8). Dessa lokala reaktioner är i huvudsak lindriga till medelsvåra och är som mest uttalade efter 4 veckors

behandling. De är övergående och försvinner inom 2 till 4 veckor efter avslutad behandling (se även normalt reaktionsmönster i avsnitt 4.4).

Vid svårare obehag under behandlingen eller vid hudreaktioner som varar längre än 4 veckor ska symtomatisk behandling (t.ex. mjukgörande medel eller topikala kortikosteroider) erbjudas.

Behandlingseffekten kan bedömas cirka 4 veckor efter behandlingens slut.

Administreringssätt

Berörda områden ska tvättas av, sköljas och torkas innan Tolak appliceras.

Efter applicering av Tolak kräm ska händerna tvättas noga (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Tolak för en pediatrik population. Inga data finns tillgängliga om den pediatrika populationen eftersom barn inte får aktinisk keratos.

Äldre population

Inga dedikerade studier av äldre patienter har utförts. Baserat på resultat från de kliniska studierna behöver dosen till äldre patienter (65 år och äldre) inte justeras (se avsnitt 5.1).

Nedsatt lever- och njurfunktion

Dosen behöver inte justeras till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

Tolak är kontraindicerat:

- för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- för patienter med jordnöts- eller sojaallergi (se avsnitt 6.1)
- under graviditet (se avsnitt 4.6)
- under amning (se avsnitt 4.6)
- vid samtidig administrering med brivudin, sorivudin och analoger eftersom de kan orsaka en betydande ökning av 5-FU-koncentrationen i plasma och åtföljande toxicitet. De antivirala nukleosida läkemedlen brivudin och sorivudin är potenta hämmare av dihydropyrimidin-dehydrogenas (DPD), ett enzym som bryter ner 5-FU (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Applicera inte Tolak direkt i ögonen, näsan, munnen eller på andra slemhinnor eftersom det kan leda till irritation, lokal inflammation och ulceration. Om sådan kontakt skulle inträffa, skölj bort krämen med rikligt med vatten.

Tolak ska inte appliceras på öppna sår eller skadad hud där hudbarriären är försvagad.

Det normala reaktionsmönstret består av en tidig inflammatorisk fas (i typiska fall med erytem som kan bli intensivt och flammigt), en apoptosfas (med huderosioner) och slutligen läkning (med epitelialisering). De kliniska manifestationerna av denna respons visar sig vanligen under den andra behandlingsveckan. Behandlingseffekterna kan emellertid ibland vara mer allvarliga (se avsnitt 4.8). Vid svårare obehag under behandlingen eller vid hudreaktioner som varar längre än 4 veckor ska symtomatisk behandling (t.ex. mjukgörande medel eller topikala kortikosteroider) erbjudas (se avsnitt 4.2).

Täckförband kan förvärra den inflammatoriska reaktionen i huden.

Ögonbiverkningar

Vid topikal behandling med 5-FU har påverkan på kornea och konjunktiva förekommit. Undvik applicering runt ögonen. För att undvika överföring av läkemedlet till ögon och/eller kontaktlinser och till området runt ögonen, ska patienterna tvätta händerna noga efter applicering av Tolak. Vid oavsiktlig exponering ska ögat/ögonen sköljas med rikliga mängder vatten.

Överkänslighetsreaktioner

Allergisk kontaktdermatit (fördröjd överkänslighetsreaktion) har observerats med topikala 5-FU-läkemedel. Fördröjd överkänslighet ska misstänkas om svår klåda eller eksem uppkommer på appliceringsstället eller på annan plats.

Det finns en risk för fördröjd överkänslighetsreaktion mot 5-FU, dock är det inte säkert att lapptest för att bekräfta överkänslighet ger ett entydigt resultat.

Fotosensitivitet

Topikalt 5-FU är associerat med fotosensitivitetsreaktioner. Exponering för ultraviolett strålning i form av solljus, sollampor och solarier ska undvikas under behandling med Tolak.

Brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)

Signifikant systemisk läkemedelstoxicitet från absorption av fluorouracil genom hud är osannolikt när Tolak administreras i enlighet med den godkända produktinformationen. Sannolikheten ökar dock om läkemedlet används på hudområden med försämrad barriärfunktion (t ex skärsår), om läkemedlet appliceras under tättslutande förband, och/eller hos individer med dihydropyrimidindehydrogenasbrist (DPD-brist). DPD är ett nyckelenzym involverat i metabolismen och elimineringen av fluorouracil. Fastställande av DPD-aktiviteten kan övervägas om systemisk läkemedelstoxicitet har bekräftats eller misstänks. Det förekommer rapporter om förhöjd toxicitet hos patienter med sänkt aktivitet hos dihydropyrimidindehydrogenasenzymet. Vid misstänkt systemisk läkemedelstoxicitet ska behandling med Tolak avslutas.

Patienter med känd DPD-brist ska övervakas mycket noga avseende tecken och symtom på systemiska toxiska reaktioner under behandling med topikalt 5-FU.

Mellan behandling med de antivirala nukleosidanalogerna brivudin eller sorivudin och topikal kutan applicering av Tolak ska det gå minst fyra veckor.

Tolak innehåller:

- Butylhydroxitoluen (E 321) som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit), eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.
- Cetylalkohol och stearylalkohol som kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit).
- Metylparahydroxibensoat (E 218) och propylparahydroxibensoat, som kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De antivirala nukleosida analogerna brivudin och sorivudin är potenta hämmare av DPD, ett enzym som bryter ner 5-FU (se avsnitt 4.4). Användning av dessa läkemedel samtidigt med Tolak är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det saknas adekvata data om användning av topikalt 5-FU till gravida kvinnor. Djurstudier har visat att 5-FU är teratogent (se avsnitt 5.3).

Den potentiella risken för människa är okänd och Tolak får därför inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3).

Om en kvinna blir gravid under behandlingen, måste behandlingen avbrytas, och hon ska informeras om risken för biverkningar hos barnet på grund av behandlingen. Genetisk rådgivning rekommenderas.

Preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av den genotoxiska potentialen hos fluorouracil, ska fertila kvinnor inte bli gravida under topikal behandling med 5-FU och måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med 5-FU och under 6 månader efter avslutad behandling.

Män ska använda en effektiv preventivmetod och inte skaffa barn under behandlingen med 5-FU och under 3 månader efter avslutad behandling.

Amning

Det saknas information om utsöndring av 5-FU i bröstmjolk. Djurstudier har visat att 5-FU är teratogent (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas och Tolak får därför inte användas av ammande mödrar (se avsnitt 4.3). Om användning under amning är absolut nödvändigt måste amningen avbrytas.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av topikalt 5-FU på fertiliteten hos människa. Experiment på olika arter har visat på nedsatt fertilitet och reproduktionsförmåga orsakat av systemiskt 5-FU. Användning av topikalt 5-FU kan försämra fertiliteten hos kvinnor och män. Topikalt 5-FU rekommenderas inte till kvinnor eller män som önskar skaffa barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandlingen har sannolikt ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner om doseringsanvisningarna följs.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos försökspersoner som behandlades med Tolak i de primära kliniska studierna var reaktioner på appliceringsstället. I de primära kliniska studierna gjordes en utvärdering av tolerabiliteten på appliceringsstället (se avsnitt 5.1). Lokala reaktioner relaterade till tolerabilitet och associerade med den farmakologiska verkan av 5-FU var erytem, fjällning/torrhet, ödem, krustbildning, erosioner, sveda och klåda, med en incidens på 62 % till 99 % beroende på symtom. Dessa lokala reaktioner var lindriga med en incidens på 17 % till 37 % beroende på symtom, medelsvåra med en incidens på 22 % till 44 % beroende på symtom eller svåra med en incidens på 6 % till 38 % beroende på symtom. Reaktionerna var övergående och nådde en topp efter 4 veckors behandling. De försvann inom 2 till 4 veckor efter avslutad behandling (se även normalt reaktionsmönster i avsnitt 4.4).

Förutom reaktioner på appliceringsstället rapporterades sömnsvårigheter, besvär från näsan, faryngit, illamående, periorbitalt ödem, impetigo, hudutslag och blåsor på läpparna med en frekvens understigande 1 %.

Tabell över biverkningar

I följande tabell redovisas biverkningar som rapporteras hos AK-patienter behandlade med Tolak en gång dagligen i fyra veckor under de primära kliniska studierna och som spontanrapporterats.

Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Föredragen MedDRA-term <i>Frekvens</i>		
	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Impetigo Faryngit	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Psykiska störningar		Sömnsvårigheter	
Ögon	Ögonirritation	Svullna ögon Periorbitalt ödem Ökad tårproduktion	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Näsbesvär	
Magtarmkanalen		Blåsor på läpparna Illamående	
Hud och subkutan vävnad		Utslag	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Symtom vid administreringsstället: - irritation - smärta - reaktion - erytem - klåda - inflammation - ödem	Symtom vid administreringsstället: - hemorrhage - erosion - dermatit - obehag - torrhet - parestesi - fotosensitivitetsreaktion	

Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

Även om inget fall har rapporterats i de primära kliniska prövningarna på Tolak har allergisk dermatit (fördröjd överkänslighetsreaktion) rapporterats med topikala 5-FU-läkemedel och med Tolak efter det första godkännandet för försäljning.

Fotosensitivitet

Topikalt 5-FU har samband med fotosensitivitetsreaktioner t.ex. svåra solbrännskador. Fotosensitivitetsreaktion rapporterades hos en deltagare (0,3 %) i de primära kliniska studierna av Tolak. Det bör noteras att fotosensitivitetsreaktion även rapporterades hos en deltagare i vehikelgruppen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Systemisk förgiftning är osannolik om 5-FU appliceras på huden enligt rekommendationerna. Applicering av signifikant högre doser än de rekommenderade kan leda till fler reaktioner på appliceringsstället och till reaktioner av ökad svårighetsgrad.

Det finns inget känt kliniskt fall av oavsiktligt intag av Tolak, men om detta skulle inträffa kan symtom på överdosering av 5-FU vara illamående, kräkningar, diarré och stomatit. Bloddyskrasi kan förekomma i allvarligare fall. Daglig analys av vita blodkroppar ska utföras och lämpliga åtgärder vidtas för att förhindra systemisk infektion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: pyrimidinanaloger, ATC-kod: L01BC02

Tolak är ett topikalt cytostatiskt preparat som utövar en gynnsam behandlingseffekt på neoplastiska och pre-neoplastiska hudlesioner (tidigare ej synliga), och har mindre effekt på normala celler.

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen fluorouracil (FU) är ett cytostatikum med antimetabolit-effekt. På grund av dess strukturella likhet med tymin (5-metylturacil) som finns i nukleinsyror förhindrar FU dess bildande och användning och hämmar på så sätt såväl DNA- som RNA-syntes, vilket leder till hämmad tillväxt.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekt av Tolak har undersökts i två primära, randomiserade, kontrollerade multicenterstudier (prövning 1 och prövning 2) hos försökspersoner med minst 5 synliga aktinisk keratoslesioner i ansiktet, hårbotten och/eller på öronen (ej över 1 cm i storlek). I prövning 1 jämfördes Tolak med en redan godkänd aktiv komparator (5-FU 5 %) (två gånger dagligen) och en negativ placebokontroll (vehikel). Prövning 2 var en placebokontrollerad studie. Läkemedlet applicerades en gång dagligen i 4 veckor över de områden i ansiktet och/eller på öronen och/eller hårbotten där aktinisk keratos kunde observeras vid baslinjen. En stor andel av patienterna i dessa studier applicerad Tolak kräm på en stor hudyta på mellan 240 cm² och 961 cm². Samtliga effektmått bedömdes efter 4 veckors behandling. Deltagarna var samtliga kaukasier och genomsnittsåldern var ca 68 år (33–89 år). Genomsnittligt antal aktinisk keratoslesioner var 14,4 och 16,2 (prövning 1), och 19,2 och 23,2 (prövning 2) i Tolak- respektive placebogruppen.

I båda prövningarna kunde superioritet påvisas i jämförelse med vehikel, vilket visas i tabell 1.

I prövning 1 var skillnaden i ”100 % fullständig utläkning” med Tolak (5-FU 4 %, en gång dagligen) (54,4 %) minus aktiv komparator (5-FU 5 %, två gånger dagligen) (57,9 %) 3,5 % (*) med en nedre 97,5-procentig konfidensgräns på -11,11 %. Skillnaden i ”75 % fullständig utläkning” med Tolak (80,5 %) minus aktiv komparator (80,2 %) var 0,3 % med en nedre 97,5-procentig konfidensgräns på -5,94 % i intent-to-treat-populationen (med liknande resultat i per-protokoll-populationen).

Tabell 1: Prövningsdeltagare med 100 % och 75 % utläkning av aktinisk keratos 4 veckor efter behandling

	Tolak kräm (5-FU 4 %, en gång dagl.) % (n/N)	Vehikel % (n/N)	Aktiv komparator (5-FU 5 %, två gångar dagl.)
	Deltagare med 100 % utläkning av aktinisk keratos-lesioner		
Prövning 1	54,4 % (192/353)	4,3 % (3/70)	57,9 % (202/349)
Prövning 2	24 % (12/50)	4 % (2/50)	
	Deltagare med 75 % utläkning av aktinisk keratos-lesioner		
Prövning 1	80,5 % (284/353)	7,1 % (5/70)	80,2 % (280/349)

Prövning 2	74 % (37/50)	10 % (5/50)
------------	--------------	-------------

Säkerheten med 4 veckors behandling med Tolak utvärderades i upp till 4 veckor efter behandlingen. Majoriteten av de rapporterade biverkningarna och lokala hudreaktionerna var lindriga till måttliga i intensitet och försvann utan några följdtilstånd.

Bedömning av tolerabilitet

Förutom registrering av biverkningar utfördes en bedömning av tolerabiliteten på appliceringsstället vid varje besök från baslinjen till och med vecka 4 efter behandlingen (se avsnitt 4.8). I de primära kliniska studierna kontrollerades specifikt lokala reaktioner relaterade till tolerabilitet, såsom erytem, fjällning/torrhet, ödem, krustabildning, erosioner, sveda och klåda (se tabell 2 nedan).

Tabell 2: Tolerabilitetsbedömning i primära kliniska studier (incidensen av reaktioner på appliceringsstället efter 4 veckors behandling med Tolak kräm)

Parameter	5-FU 4 % kräm (N=369) n (%)		Aktiv komparator (5-FU 5 %) (N=300) n (%)		5-FU 4 % vehikel kräm (N=116) n (%)	
	Alla grader	Svår	Alla grader	Svår	Alla grader	Svår
Erytem	364 (99 %)	139 (38 %)	293 (98 %)	140 (47 %)	83 (72 %)	0 (0 %)
Fjällning/ torrhet	330 (89 %)	71 (19 %)	260 (87 %)	75 (25 %)	82 (71 %)	0 (0 %)
Krusta- bildning	295 (80 %)	67 (18 %)	258 (86 %)	74 (25 %)	19 (16 %)	0 (0 %)
Klåda	286 (78 %)	49 (13 %)	258 (86 %)	66 (22 %)	26 (22 %)	1 (1 %)
Sveda	280 (76 %)	69 (19 %)	260 (87 %)	81 (27 %)	27 (23 %)	0 (0 %)
Ödem	230 (62 %)	21 (6 %)	203 (68 %)	24 (8 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Erosion	228 (62 %)	35 (9 %)	199 (66 %)	35 (12 %)	5 (4 %)	0 (0 %)

Långtidseffekt – återkommande lesioner

Efter att ha avslutat de två primära kliniska studierna följdes patienter som behandlats med Tolak i 12 månader upp med avseende på återkommande lesioner. Av de 184 patienter som ingick i analysen av återfall var 83 patienter (45,1 %) fortfarande utan lesioner 12 månader efter behandlingen, medan 101 patienter (54,9 %) fick ett återfall inom 12 månader.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tolak för alla grupper av den pediatrika populationen för aktinisk keratos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre population

Av de 403 deltagare som behandlades med Tolak i kliniska fas III-prövningar var 204 deltagare 68 år eller äldre och 199 deltagare var yngre än 68 år.

Ingen generell skillnad i effekt observerades mellan de två grupperna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

5-FU uppvisar låg absorption efter applicering på huden. I en studie av systemisk absorption av topikalt applicerad Tolak hade 8 av 21 patienter icke-detekterbara (<1 ng/ml) nivåer av 5-FU. Bland

patienter med detekterbara plasmanivåer av 5-FU observerades generellt de högsta plasmanivåerna av 1 timme efter dosen. Maximal koncentration varierade mellan 1,1 och 7,4 ng/ml.

Metabolism

5-FU kan metaboliseras via katabola eller anabola vägar som liknar vägarna för endogent uracil. Det hastighetsbegränsande steget vid nedbrytning av 5-FU är omvandlingen till 5-6-dihydrofluorouracil av enzymet DPD.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga experimentella data om akut eller subkronisk toxicitet av 5-FU efter topikal applicering. Systemisk administrering av 5-FU i höga doser tyder på en potential för teratogena eller embryotoxiska effekter på möss, råttor, hamstrar och apor.

Fertilitetsstudier på gnagare med systemiskt 5-FU resulterade i nedsatt fertilitet hos handjur och lägre dräktighetsfrekvens hos hondjur.

5-FU har ingen potential att inducera punktmutationer, varken i bakterier eller i däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo*. 5-FU inducerade kromosomavvikelser och/eller mikronuklei *in vitro* i flera cellinjer och var klastogent efter intraperitoneal eller oral administrering hos möss och råttor och efter hudapplicering på möss. Inga tecken på karcinogenitet sågs i ett flertal studier på råttor och möss efter intravenös eller oral administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

stearoylmakroglycerider
butylhydroxitoluen (E 321)
cetylalkohol
citronsyra (E 330)
glycerol (E 422)
isopropylmyristat
metylglucet-10
metylparahydroxibensoat (E 218)
propylparahydroxibensoat
renat vatten
jordnötolja, raffinerad
natriumhydroxid (E 524)
stearinsyra
stearylalkohol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet: 2 år

Hållbarhet efter öppnande av tuben: 4 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med membran, på insidan belagd med epoxifenollack, med perforerande skruvkork av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 20 g och 40 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Médicament
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57767

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-01-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2024-10-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-11

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se