

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolerak 40 mg/g emulsiovoide

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi gramma emulsiovoidetta sisältää 40,0 mg fluorourasilia (5-FU).

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

butyylihydroksitolueeni (E 321) (2,0 mg/g)  
setyylialkoholi (20,0 mg/g)  
metyyli parahydroksibentsoaatti (E 218) (1,8 mg/g)  
propyyli parahydroksibentsoaatti (0,2 mg/g)  
maapähkinäöljy, puhdistettu (100,0 mg/g)  
stearyylialkoholi (20,0 mg/g)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide

Valkoinen tai lähes valkoinen emulsiovoide, jonka pH on emäksinen 8,3–9,2.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tolerak on tarkoitettu kasvojen, korvien ja/tai päänahan ei-hyperkeratoottisen, ei-hypertrofisen aktiivisen keratoosin (Olsenin aste I ja II) paikallishoitoon aikuisille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Tolerak-valmistetta levitetään kerran päivässä riittävä määrä kasvojen ja/tai korvien ja/tai päänahan hoidettavalle ihoalueelle, jolla on todettu AK-leesioita. Lääke hierotaan ihoon kevyesti sormenpäillä ohueksi ja tasaiseksi kalvoksi.

Uusiutuneiden leesioiden hoitovaihtoehtoja harkittaessa lääkärin on otettava huomioon, että Tolerak-hoidon uusimista taudin uusiutuessa ei ole virallisesti arvioitu. Ensimmäisen Tolerak-hoidon ja uusintahoidon välinen ajanjakso oli kliinisissä tutkimuksissa 7–13 kuukautta (keskiarvo: 9,4 kuukautta). Tolerak-hoidon uusimiskertojen lukumäärästä päättää hoitava lääkäri.

##### Hoidon kesto

Tolerak-valmistetta käytetään 4 viikon ajan siedettävyyden mukaan.

Tulehdusvasteen kehittyminen liittyy 5-FU:n farmakologiseen vaikutukseen, joka kohdistuu dysplastisiin AK-soluihin. Kliininen vaste ilmenee tyypillisesti paikallisina ihoreaktioina, kuten ihon punoituksena, hilseilynä, rupeutumisena, kutinana, kirvelynä, turvotuksena ja eroosiona (ks. kohta 4.8). Nämä paikallisreaktiot ovat pääasiassa lieviä tai keskivaikeita, ja niitä esiintyy eniten hoidon kestätyä 4 viikkoa. Reaktiot ovat ohimeneviä ja häviävät 2–4 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta (ks. myös vasteen normaali eteneminen kohdasta 4.4).

Jos hoidon aikana esiintyy vaikeaa epämukavuutta tai jos ihoreaktiot kestävät yli 4 viikkoa, on potilaalle tarjottava oireenmukaista hoitoa (kuten ihoa rauhoittavia voiteita tai paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja).

Hoitovaikutuksen arviointi voidaan tehdä noin 4 viikon kuluttua hoidon päättymisestä.

#### Antotapa

Pese, huuhtelee ja kuivaa hoidettava alue ennen Tolerak-valmisteen levittämistä.

Pese kädet huolellisesti Tolerak-emulsiovoiteen levittämisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### **Erityisryhmät**

#### Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Tolerak-valmistetta pediatrisille potilaille. Pediatrisista potilaista ei ole saatavilla tietoa, koska lapsilla ei esiinny aktiivista keratoosia.

#### Iäkkäät potilaat

Tutkimuksia ei ole tehty nimenomaan iäkkäillä potilailla. Kliinisten tutkimusten tulosten perusteella iäkkäiden potilaiden (65-vuotiaiden ja sitä vanhempien) annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.1).

### **Maksan ja munuaisten vajaatoiminta:**

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tolerak-valmisteen käyttö on vasta-aiheista:

- jos potilaalla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos potilaalla on maapähkinä- tai soija-allergia (ks. kohta 6.1)
- raskauden aikana (ks. kohta 4.6)
- imetyksen aikana (ks. kohta 4.6)
- samanaikaisessa käytössä brivudiinin, sorivudiinin ja niiden analogien kanssa, sillä nämä valmisteet voivat suurentaa plasman 5-FU-pitoisuuksia ja lisätä siihen liittyvää toksisuutta huomattavasti. Antiviraaliset nukleosidit brivudiini ja sorivudiini ovat 5-FU:ta metaboloivan dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymien (DPD) voimakkaita estäjiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Älä levitä Tolerak-valmistetta suoraan silmiin, nenään, suuhun tai muille limakalvoille, koska seurauksena voi olla ärsytystä, paikallista tulehdusta ja haavaumia.

Tolerak-valmistetta ei saa levittää avohaavoihin tai vaurioituneelle iholle, jonka läpäisyeste on heikentynyt.

Vasteen normaaliin etenemiseen kuuluu: varhainen tulehdusvaihe (johon liittyy tyypillisesti ihon punoitusta, joka voi olla voimakasta ja läiskittäistä), apoptoottinen vaihe (johon liittyy tyypillisesti ihon eroosiota) ja lopulta paranemisvaihe (epitelisaatio). Kliinisesti vaste ilmenee yleensä toisella hoitoviikolla. Joskus nämä hoitovaikutukset voivat kuitenkin olla vaikea-asteisempia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana esiintyy vaikeaa epämukavuutta tai jos ihoreaktiot kestävät yli 4 viikkoa, on potilaalle tarjottava oireenmukaista hoitoa (kuten ihoa rauhoittavia voiteita tai paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja) (ks. kohta 4.2).

Okklusiositeet voivat lisätä ihon tulehdusreaktioita.

### Silmiin kohdistuvat haittavaikutukset

Sarveiskalvon ja sidekalvon häiriötä on esiintynyt 5-FU:n paikallisen annostelun yhteydessä. Valmisteen levittämistä silmänympärysalueelle tulee välttää. Potilaiden tulee pestä kädet huolellisesti Tolerak-valmisteen levittämisen jälkeen, jotta lääkettä ei päädy silmiin ja/tai piilolaseihin ja silmänympärysalueelle valmisteen käytön aikana tai sen jälkeen. Jos valmistetta päätyy vahingossa silmiin, silmä(t) on huuhdeltava runsaalla vedellä.

### Yliherkkyyksireaktiot

Allergista kosketusihottumaa (viivästynyt yliherkkyyksireaktio) on havaittu paikallisesti annosteltavien 5-FU-lääkkeiden käytön yhteydessä. Viivästynyttä yliherkkyyksireaktiota on syytä epäillä, jos hoidettavalla alueella tai muulla alueella esiintyy vaikea-asteista kutinaa tai ekseemaa. Viivästyneiden yliherkkyyksireaktioiden mahdollisuus on olemassa käytettäessä 5-FU-lääkkeitä, mutta yliherkkyyden selvittämiseksi tehtävien lapputestien tulokset voivat jäädä epäselviksi.

### Valoherkkyys

Paikallisesti annosteltaviin 5-FU-valmisteisiin liittyy valoherkkyysreaktioita. Altistumista ultraviolettivalolle, kuten auringonvalolle, aurinkolampuille ja solariumille, on vältettävä Tolerak-hoidon aikana.

### Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos

On epätodennäköistä, että ihon läpi imeytyvä fluorourasiili aiheuttaisi merkittävää systeemistä toksisuutta, kun Tolerakia annostellaan hyväksytyin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tällaisen toksisuuden todennäköisyys kuitenkin suurenee, jos valmistetta käytetään ihoalueilla, joilla ihon estemekanismi on heikentynyt (esim. haavojen alueella); jos valmisteen päällä käytetään okklusiosidosta; ja/tai jos henkilöllä on dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos. DPD on keskeinen fluorourasiilin metaboliaan ja eliminaatioon osallistuva entsyymi. DPD:n aktiivisuuden määrittämistä voidaan harkita, jos potilaalla havaitaan lääkkeen aiheuttamaa vahvistettua tai epäiltyä systeemistä toksisuutta. Toksisuuden on ilmoitettu lisääntyneen potilailla, joilla DPD-entsyymin aktiivisuus on tavallista vähäisempää. Tolerak-hoito on lopetettava, jos potilaalla epäillään lääkkeen aiheuttamaa systeemistä toksisuutta.

Jos potilaalla on tiedossa oleva DPD-puutos, häntä on seurattava tiiviisti systeemisen toksisuuden merkkien ja oireiden varalta 5-FU-paikallishoidon aikana.

Antiviraalisten nukleosidianalogien brivudiinin tai sorivudiinin ja iholle paikallisesti annosteltavan Tolerak-valmisteen käytön välillä on pidettävä vähintään neljän viikon tauko.

Tolerak sisältää:

- butyylihydroksitolueenia (E 321), joka voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmä- ja limakalvoärsytystä
- setyylialkoholia ja stearyylialkoholia, jotka voivat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa)
- metyyliarahydroksibentsoaattia (E 218) ja propyyliarahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Antiviraaliset nukleosidianalogit brivudiini ja sorivudiini ovat 5-FU:ta metaboloivan DPD-entsyymin voimakkaita estäjiä (ks. kohta 4.4). Näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Tolerak-valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja paikallisesti annosteltavan 5-FU:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu, että 5-FU on teratogeenista (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta, joten Tolerak-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ei pidä tulla raskaaksi 5-FU-paikallishoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä 5-FU-hoidon aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, hänelle on kerrottava hoitoon liittyvien haittavaikutusten riskistä lapselle, ja perinnöllisyysneuvontaa suositellaan.

#### Imetys

Saatavilla ei ole tietoja 5-FU:n erittymisestä rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu, että 5-FU on teratogeenista (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea, joten imettävien äitien ei pidä käyttää Tolerak-valmistetta (ks. kohta 4.3). Jos valmisteen käyttäminen imetyksen aikana on välttämätöntä, rintaruokinta on lopetettava.

#### Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja paikallisesti annosteltavan 5-FU:n vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen.

Eri lajeilla tehdyissä kokeissa on havaittu, että systeemisellä 5-FU:lla on hedelmällisyyttä ja lisääntymistoimintoja heikentäviä vaikutuksia. Paikallisesti annosteltavan 5-FU:n käyttö voi heikentää naisten ja miesten hedelmällisyyttä. Paikallisesti annosteltavan 5-FU:n käyttöä ei suositella lasta yrittäville naisille ja miehille.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

On epätodennäköistä, että hoidolla olisi vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mikäli sitä käytetään annostusohjeiden mukaisesti.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Antopaikan reaktiot olivat ensisijaisissa kliinisissä tutkimuksissa Tolerak-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittatapahtumia. Valmisteen siedettävyyttä antopaikassa arvioitiin ensisijaisissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Siedettävyyteen ja 5-FU:n farmakologiseen vaikutukseen liittyviä paikallisreaktioita olivat mm. ihon punoitus, hilseily/kuivuminen, turvotus, rupeutumisen, eroosio, kirvely/pistely ja kutina, joiden oirekohtainen ilmaantuvuus oli 62–99 %. Lievien paikallisreaktioiden oirekohtainen ilmaantuvuus oli 17–37 %, keskivaikkeiden 22–44 % ja vaikeiden 6–38 %. Reaktiot olivat ohimeneviä, niitä esiintyi eniten hoidon kestänyt 4 viikkoa, ja ne hävisivät 2–4 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta (ks. myös vasteen normaali eteneminen kohdasta 4.4).

Antopaikan reaktioiden lisäksi raportoitiin unettomuutta, epämiellyttävää tunnetta nenässä, nielutulehdusta, pahoinvointia, periorbitaalista turvotusta, impetigoa, ihottumaa ja huulten haavaumia. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys oli alle 1 %.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään spontaanisti raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi ensisijaisissa kliinisissä tutkimuksissa Tolerak-hoitoa kerran päivässä 4 viikon ajan saaneilla AK-potilailla.

Yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Infektiot</b>		Impetigo Nielutulehdus	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Yliherkkyysoireet

<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus	
<b>Silmät</b>	Silmä-ärsytys	Silmien turvotus Lisääntynyt kyynelnesteen erityis	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Epämiellyttävä tunne nenässä	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Huulten haavaumat Pahoinvointi	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Periorbitaalinen turvotus Ihottuma	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Antopaikan häiriöt: - ärsytys - kipu - reaktio - punoitus - kutina - tulehdus - turvotus	Antopaikan häiriöt: - verenvuoto - eroosio - dermatiitti - epämiellyttävä tunne - kuivuus - tuntoharhat - valoherkkyysreaktio	

#### Valikoitujen hättävien vaikutusten kuvaus

##### *Yliherkkyysreaktiot*

Vaikka Tolerak-valmisteella tehdyissä ensisijaisissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yhtään allergisen kosketushuuton (viivästynyt yliherkkyysreaktio) tapausta, allergista kosketushuutun on raportoitu paikallisesti annosteltavien 5-FU-lääkkeiden ja Tolerak-valmisteen käytön yhteydessä ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

##### *Valoherkkyys*

Paikallisesti annosteltaviin 5-FU-valmisteisiin liittyy valoherkkyysreaktioita, kuten vaikea-asteisia auringonpolttamia. Tolerak-valmisteella tehdyissä ensisijaisissa kliinisissä tutkimuksissa yhdellä tutkittavalla (0,3 %) raportoitiin valoherkkyysreaktio. On syytä ottaa huomioon, että myös yhdellä vehikkeliryhmän tutkittavista raportoitiin valoherkkyysreaktio.

#### Epäilyistä hättävien vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä hättävien vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-hättätasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä hättävien vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden hättävien vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kun valmistetta käytetään iholle suositusten mukaisesti, systeeminen 5-FU-myrkytys on epätodennäköinen. Suositeltua merkittävästi suurempien annosten käyttö voi lisätä antopaikan reaktioiden yleisyyttä ja vaikeusastetta.

Ei tiedetä yhtään kliinistä tapausta, jossa Tolerak-valmistetta olisi otettu vahingossa suun kautta, mutta tällöin 5-FU:n yliannostuksen merkkejä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja suutulehdus. Veren dyskrasioita voi esiintyä vaikeissa tapauksissa. Valkosoluarvot on tarkistettava päivittäin, ja asianmukaisesti toimii on ryhdyttävä systeemisen infektion ehkäisemiseksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: pyrimidiinianalogit  
ATC-koodi: L01BC02

Tolerak on paikallisesti annosteltava sytostaattinen valmiste, jolla on suotuisa terapeuttinen vaikutus neoplastisiin ja esineoplastisiin (ei aiemmin näkyvissä olleisiin) iholeesioihin. Sen vaikutus normaaleihin soluihin on vähäisempi.

#### Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine, fluorourasiili (FU), on sytostaattinen aine, jolla on antimetaboliittivaikutus. Koska FU on rakenteellisesti samankaltainen nukleiinihappoissa esiintyvän tymiinin (5-metyyliurasiilin) kanssa, FU estää sen muodostumista ja hyödyntämistä ja estää siten sekä DNA:n että RNA:n synteesiä ja leesioita kasvua.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tolerak-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa ensisijaisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1 ja tutkimus 2) tutkittavilla, joilla oli vähintään viisi näkyvissä olevaa kasvojen, päänahan ja/tai korvan aktiivista keratoosileesiota (joiden läpimitta oli enintään 1 cm). Tutkimuksessa 1 Tolerak-valmistetta verrattiin myyntiluvalliseen vaikuttavaan vertailuvalmisteeseen (5-FU 5 %) (kahdesti päivässä) ja lumevalmisteeseen, joka ei sisältänyt vaikuttavaa ainetta (vehikkeli). Tutkimus 2 oli lumekontrolloitu tutkimus. Lääkettä käytettiin kerran päivässä 4 viikon ajan, ja hoito toteutettiin kenttähoitona levittämällä voidetta kasvojen ja/tai korvien ja/tai päänahan koko sille alueelle, jolla oli todettu aktiivisia keratoosileesioita lähtötilanteessa. Suuri osa näihin tutkimuksiin osallistuneista potilaista levitti Tolerak-emulsiovoidetta laajalle, 240–961 cm<sup>2</sup>:n kokoiselle ihoalueelle. Kaikkien tehon päätetapahtumien arviointi tehtiin 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Kaikki tutkittavat olivat valkoihoisia, ja heidän keskimääräinen ikänsä oli noin 68 vuotta (33–89 vuotta). Aktiivisten keratoosien lukumäärän keskiarvot Tolerak-ryhmässä ja lumeryhmässä olivat 14,4 ja 16,2 (tutkimus 1) sekä 19,2 ja 23,2 (tutkimus 2).

Kuten taulukossa 1 esitetään, paremmuus vehikkeliin nähden osoitettiin molemmissa tutkimuksissa. Tutkimuksessa 1 ero leesioiden ”täydellisessä paranemisessa” Tolerak-hoidon (5-FU 4 %, kerran päivässä) (54,4 %) ja vaikuttavan vertailuvalmisteen (5-FU 5 %, kahdesti päivässä) (57,9 %) välillä oli 3,5 % alemmalla 97,5 %:n luottamusvälillä -11,11 %. Ero leesioiden ”75-prosenttisessä paranemisessa” Tolerak-hoidon (80,5 %) ja vaikuttavan vertailuvalmisteen (80,2 %) välillä oli 0,3 % alemmalla 97,5 %:n luottamusvälillä -5,94 % hoitoaikeen mukaisessa populaatiossa (samankaltaisia tuloksia saatiin myös tutkimussuunnitelman mukaisesta populaatiosta).

#### **Taulukko 1: Tutkittavat, joiden aktiiviset keratoosileesiot olivat parantuneet täysin tai 75-prosenttisesti 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen**

	Tolerak-emulsiovoide (5-FU 4 %, kerran päivässä) % (n/N)	Vehikkeli % (n/N)	Vaikuttava vertailuvalmiste (5-FU 5 %, kahdesti päivässä)
Tutkittavat, joiden aktiiviset keratoosileesiot paranivat täysin			
Tutkimus 1	54,4 % (192/353)	4,3 % (3/70)	57,9 % (202/349)
Tutkimus 2	24 % (12/50)	4 % (2/50)	
Tutkittavat, joiden aktiiviset keratoosileesiot paranivat 75-prosenttisesti			
Tutkimus 1	80,5 % (284/353)	7,1 % (5/70)	80,2 % (280/349)
Tutkimus 2	74 % (37/50)	10 % (5/50)	

Neljä viikkoa kestäneen Tolerak-hoidon turvallisuutta arvioitiin vielä enintään 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Suurin osa raportoiduista haittavaikutuksista ja paikallisista ihovasteista oli lieviä tai keskivaikeita ja hävisi ilman jälkiseurauksia.

#### *Siedettävyyden arviointi*

Haittavaikutustietojen keräämisen lisäksi myös valmisteen siedettävyyttä antopaikassa arvioitiin jokaisella käynnillä lähtötilanteesta alkaen ja kunnes hoidon päättymisestä oli kulunut 4 viikkoa (ks. kohta 4.8). Tähän liittyen ensisijaisissa kliinisissä tutkimuksissa seurattiin nimenomaan siedettävyyteen liittyviä paikallisreaktioita, kuten punoitusta, hilseilyä/kuivumista, turvotusta, rupeutumista, eroosiota, pistelyä/kirvelyä ja kutinaa (ks. taulukko 2 alla).

**Taulukko 2: Siedettävyyden arviointi ensisijaisissa kliinisissä tutkimuksissa (antopaikan reaktioiden ilmaantuvuus 4 viikon sisällä Tolerak-emulsiovoiteella toteutetusta hoidosta)**

Parametri	5-FU 4 % emulsiovoide (N = 369) n (%)		Vaikuttava vertailuvalmiste (5-FU 5 %) (N = 300) n (%)		5-FU 4 % vehikkeliä sisältävä emulsiovoide (N = 116) n (%)	
	Kaikki asteet	Vaikea	Kaikki asteet	Vaikea	Kaikki asteet	Vaikea
Punoitus	364 (99 %)	139 (38 %)	293 (98 %)	140 (47 %)	83 (72 %)	0 (0 %)
Hilseily/ kuivuminen	330 (89 %)	71 (19 %)	260 (87 %)	75 (25 %)	82 (71 %)	0 (0 %)
Rupeutuminen	295 (80 %)	67 (18 %)	258 (86 %)	74 (25 %)	19 (16 %)	0 (0 %)
Kutina	286 (78 %)	49 (13 %)	258 (86 %)	66 (22 %)	26 (22 %)	1 (1 %)
Pistely/kirvely	280 (76 %)	69 (19 %)	260 (87 %)	81 (27 %)	27 (23 %)	0 (0 %)
Turvotus	230 (62 %)	21 (6 %)	203 (68 %)	24 (8 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Erosio	228 (62 %)	35 (9 %)	199 (66 %)	35 (12 %)	5 (4 %)	0 (0 %)

#### *Pitkäaikaisteho – leesioiden uusiutuminen*

Kahden ensisijaisen kliinisen tutkimuksen päättymisen jälkeen Tolerak-hoitoa saaneita potilaita seurattiin 12 kuukauden ajan leesioiden uusiutumisen varalta. Uusiutumisanalysiin otetuista 184 potilaasta 83 potilaan (45,1 %) leesiot eivät olleet uusiutuneet 12 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, ja 101 potilaan (54,9 %) leesiot uusiutuivat 12 kuukauden kuluessa.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Tolerak-valmisteen käytöstä aktiivisen keratoosin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

#### Ikäkkäät potilaat

Tolerak-hoitoa vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa saaneista 403 tutkittavasta 204 tutkittavaa oli 68-vuotiaita tai sitä vanhempia ja 199 tutkittavaa oli alle 68-vuotiaita.

Tehossa ei yleisesti ottaen todettu mitään eroja näiden kahden ryhmän välillä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

5-FU imeytyy heikosti ihon kautta tapahtuneen annon jälkeen. Systemistä imeytymistä selvittäneessä tutkimuksessa, jossa Tolerak-valmistetta annosteltiin paikallisesti, 5-FU-pitoisuudet jäivät havaitsemisrajan alapuolelle (< 1 ng/ml) 8 potilaalla 21:stä. Niistä potilaista, joiden plasmassa oli

havaittavia 5-FU-pitoisuuksia, plasman suurimmat 5-FU-pitoisuudet todettiin yleensä tunnin kuluttua annostelusta, ja todetut enimmäispitoisuudet vaihtelivat välillä 1,1–7,4 ng/ml.

5-FU saattaa metaboloitua katabolisen tai anabolisen reitin kautta samaan tapaan kuin endogeeninen urasiili. 5-FU:n metaboloitumisnopeutta rajoittava vaihe on sen muuttuminen 5-6-dihydrofluorourasiiliksi, joka tapahtuu DPD-entsyymin vaikutuksesta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kokeellista tietoa paikallisesti annosteltavan 5-FU:n akuutista ja subkroonisesta toksisuudesta ei ole saatavilla.

Suurten 5-FU-annosten systeemisen annon yhteydessä mahdollisia teratogeenisiä tai alkiotoksisia vaikutuksia on todettu hiirillä, rotilla, hamstereilla ja apinoilla.

Systeemisesti annosteltavalla 5-FU:lla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa jyräjillä todettiin urosten hedelmällisyyden heikentymistä ja naaraiden tiinehtymisprosenttien laskua.

5-FU ei pysty aiheuttamaan pistemutaatioita bakteereissa tai nisäkässoluissa *in vitro* tai *in vivo*. 5-FU aiheutti kromosomipoikkeavuuksia ja/tai mikrotumia useissa solulinjoissa *in vitro* ja oli klastogeeninen vatsakalvonsisäisen tai suun kautta tapahtuneen annon jälkeen hiirillä ja rotilla sekä ihon kautta tapahtuneen annon jälkeen hiirillä. Karsinogeenisuudesta ei saatu näyttöä useissa rotilla tai hiirillä tehdyissä tutkimuksissa laskimoon tai suun kautta tapahtuneen annon jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

stearoyylimakrogoliglyseridit  
butyylihydroksitolueeni (E 321)  
setyylialkoholi  
sitruunahappo (E 330)  
glyseroli (E 422)  
isopropyylimyristaatti  
metyyli gluceth-10  
metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)  
propyyli parahydroksibentsoaatti  
puhdistettu vesi  
puhdistettu maapähkinäöljy  
natriumhydroksidi (E 524)  
steariinihappo  
stearyylialkoholi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Kestoaika: 2 vuotta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 4 viikkoa

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**



Kalvolla varustettu alumiiniputki, joka on pinnoitettu sisäpuolelta epoksifenolilakalla ja jossa on polypropeenista valmistettu, kalvon puhkaiseva kierrekorkki.

Pakkauskoot: 20 g ja 40 g

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pierre Fabre Medicament  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Ranska

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36052

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.05.2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.01.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)) verkkosivuilla.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolerak 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)

jordnötsolja, 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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Tolerak 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 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 Tolerak inte har analyserats formellt. I kliniska studier varierade tiden mellan den första behandlingen och upprepad behandling med Tolerak mellan 7 och 13 månader (i genomsnitt 9,4 månader). Antalet upprepade behandlingar med Tolerak avgörs av behandlande läkare.

##### Behandlingstid

Tolerak 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/flagnig, 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 Tolerak appliceras.

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

### **Särskilda patientgrupper**

#### Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Tolerak 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**

Tolerak 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 Tolerak direkt i ögonen, näsan, munnen eller på andra slemhinnor eftersom det kan leda till irritation, lokal inflammation och ulceration.

Tolerak 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 under och efter applicering, ska patienterna tvätta händerna noga efter applicering av Tolerak. 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 Tolerak.

#### Brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)

Signifikant systemisk läkemedelstoxicitet är osannolik via perkutan absorption av fluorouracil när Tolak administreras enligt den godkända förskrivningsinformationen. Sannolikheten för detta ökar emellertid om produkten används på hudområden där barriärfunktionen är nedsatt (t.ex. skärsår), om produkten appliceras under ett ocklusivt förband, och/eller hos individer med brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD). DPD är ett nyckelenzym som är involverat i metabolismen och eliminationen av fluorouracil. Bestämning av DPD-aktivitet kan övervägas om systemisk läkemedelstoxicitet bekräftas eller misstänks. Det har rapporterats om ökad toxicitet hos patienter som har en minskad aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenas. Vid misstänkt systemisk läkemedelstoxicitet bör behandlingen med Tolak avbrytas.

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 nukleosidanalogenerna brivudin eller sorivudin och topikal kutan applicering av Tolerak ska det gå minst fyra veckor.

Tolerak 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 nukleosidanalogenerna 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 Tolerak 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 Tolerak får därför inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor ska inte bli gravida under topikal behandling med 5-FU och ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med 5-FU. Om en kvinna blir gravid under behandlingen ska hon informeras om risken för biverkningar hos barnet på grund av behandlingen. Genetisk rådgivning rekommenderas.

#### 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 Tolerak 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 Tolerak 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, krustabildning, 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 Tolerak 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
--------------------	----------------	-----------------------	----------------------------

<b>Infektioner och infestationer</b>		Impetigo Faryngit	
<b>Immunsystemet</b>			Överkänslighetsreaktioner
<b>Psykiska störningar</b>		Sömnsvårigheter	
<b>Ögon</b>	Ögonirritation	Svullna ögon Ökad tårproduktion	
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>		Näsbesvär	
<b>Magtarmkanalen</b>		Blåsor på läpparna Illamående	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Periorbitalt ödem Utslag	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Symtom vid administreringsstället: - irritation - smärta - reaktion - erytem - klåda - inflammation - ödem	Symtom vid administreringsstället: - blödning - erosion - dermatit - obehag - torrhet - parestesi - fotosensitivitetsreaktion	

#### Beskrivning av valda biverkningar

##### *Överkänslighetsreaktioner*

Även om inget fall har rapporterats i de primära kliniska prövningarna på Tolerak har allergisk dermatit (fördröjd överkänslighetsreaktion) rapporterats med topikala 5-FU-läkemedel och med Tolerak 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 Tolerak. 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 Tolerak, 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

Tolerak är ett topiskt cytostatiskt preparat som utövar en gynnsam behandlingseffekt på neoplastiska och pre-neoplastiska hudlesjoner (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-metylyracil) 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 Tolerak har undersökts i två primära, randomiserade, kontrollerade multicenterstudier (prövning 1 och prövning 2) hos försökspersoner med minst 5 synliga aktinisk keratoslesjoner i ansiktet, hårbotten och/eller på öronen (ej över 1 cm i storlek). I prövning 1 jämfördes Tolerak 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 Tolerak kräm på en stor hudyta på mellan 240 cm<sup>2</sup> och 961 cm<sup>2</sup>. Samtliga effektmått bedömdes efter 4 veckors behandling. Deltagarna var samtliga kaukasier och genomsnittsåldern var ca 68 år (33–89 år). Genomsnittligt antal aktinisk keratoslesjoner var 14,4 och 16,2 (prövning 1), och 19,2 och 23,2 (prövning 2) i Tolerak- respektive placebogruppen.

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

I prövning 1 var skillnaden i ”100 % fullständig utläkning” med Tolerak (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 Tolerak (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**

	Tolerak 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-lesjoner			
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-lesjoner			
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 Tolerak 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 Tolerak 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 Tolerak 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 Tolerak 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 Tolerak 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**

5-FU uppvisar låg absorption efter applicering på huden. I en studie av systemisk absorption av topiskt applicerad Tolerak 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.



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

stearoyl-makroglycerider  
butylhydroxitoluen (E 321)  
cetylalkohol  
citronsyra (E 330)  
glycerol (E 422)  
isopropylmyristat  
metylgluket-10  
metylparahydroxibensoat (E 218)  
propylparahydroxibensoat  
renat vatten  
jordnötsoolja, raffinerad  
natriumhydroxid (E 524)  
stearinsyra  
stearylalkohol

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

Hållbarhet: 2 år

Hållbarhet efter öppnande av innerförpackningen: 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 Medicament  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Frankrike

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36052

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29.05.2020  
Datum för den senaste förnyelsen:

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.01.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)