sp. zn. sukls234398/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tolak 40 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem:
butylhydroxytoluen (E 321) (2,0 mg/g)
cetylalkohol (20,0 mg/g)
methylparaben (E 218) (1,8 mg/g)
propylparaben (0,2 mg/g)
čištěný podzemnicový olej (arašídový olej) (100,0 mg/g)
stearylalkohol (20,0 mg/g)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém
Bílý až téměř bílý krém s alkalickým pH 8,3 až 9,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tolak je indikován k lokální léčbě nehyperkeratotické, nehypertrofické aktinické keratózy (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu (kštici) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Tolak se aplikuje jednou denně v množství dostatečně pokrývajícím celou oblast postižené aktinické pokožky obličeje a/nebo uší a/nebo kštice, kde byly identifikovány AK léze; nanáší se v tenkém filmu, který se pomocí prstů jemně a rovnoměrně vmasíruje do kůže.

Při posuzování možností léčby opětovného výskytu lézí má lékař vzít v úvahu, že opakovaná léčba přípravkem Tolak při rekurenci nebyla formálně hodnocena. Doba mezi první léčbou a zahájením další léčby přípravkem Tolak se v klinických studiích pohybovala mezi 7 a 13 měsíci (průměr 9,4 měsíce). Počet opakování léčby přípravkem Tolak je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Délka léčby

Přípravek Tolak se aplikuje po dobu 4 týdnů dle tolerance.

Farmakologický účinek 5-FU na dysplastické AK buňky spočívá v rozvoji zánětlivé odpovědi. Jejím klinickým projevem je charakteristická lokální kožní reakce, která zahrnuje erytém, šupinatění, zatvrdnutí, svědění, pálení, otok a eroze kůže (viz bod 4.8). Tyto lokální reakce jsou v podstatě mírné

až středně závažné a dosahují maxima po 4 týdnech léčby. Jsou přechodné a během 2–4 týdnů po ukončení léčby vymizí (viz také normální odpověď na léčbu v bodě 4.4).

V případě těžkého diskomfortu během léčby, nebo pokud kožní reakce přetrvává déle než 4 týdny, má být pacientovi nabídnuta symptomatická léčba (např. emoliencia nebo lokální kortikosteroidy).

Vyhodnocení léčebného účinku je možné provádět přibližně 4 týdny po ukončení léčby.

Způsob podání

Před aplikací přípravku Tolak je třeba léčené oblasti kůže umýt, opláchnout a osušit.

Po aplikaci krému Tolak je nutné si důkladně umýt ruce (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace
Použití přípravku Tolak v pediatrické populaci není relevantní. Vzhledem k tomu, že u dětí se aktinická keratóza nevyskytuje, nejsou k dispozici pro pediatrickou populaci žádné údaje.

Starší pacienti
Nebyly provedeny žádné klinické studie zaměřené na starší pacienty. Na základě klinických studií (viz bod 5.1) není zapotřebí upravovat dávkování u starších pacientů (65 let a starších).

Porucha funkce jater a ledvin
U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není zapotřebí upravovat dávkování.

4.3 Kontraindikace

Tolak je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů s alergií na arašídy nebo sóju (viz bod 6.1)
- během těhotenství (viz bod 4.6)
- v období kojení (viz bod 4.6)
- při současném podávání brivudinu, sorivudinu a jejich analog, které může vést k podstatnému zvýšení plazmatických hladin 5-FU a související toxicity. Nukleosidová antivirotika brivudin a sorivudin jsou silnými inhibitory enzymu dihydropirimidin dehydrogenázy (DPD), enzymu metabolizujícího 5-FU (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tolak se nemá aplikovat přímo do očí, nosu, úst a na ostatní sliznice, kde muže dojít k podráždění, lokálnímu zánětu a ulceraci. Pokud k takovému kontaktu dojde, krém se má opláchnout velkým množstvím vody.

Tolak se nemá nanášet na otevřené rány nebo porušenou kůži se sníženou ochrannou bariérovou funkcí.

Normální odpověď na léčbu zahrnuje: časnou zánětlivou fázi (typicky se objevuje erytém, který se může zintenzivnit a vytvářet skvrny), apoptotickou fázi (charakterizovanou kožními erozemi) a nakonec zahojení (dochází k epitelizaci). Klinické projevy léčebné odpovědi obvykle nastávají v druhém týdnu léčby. Tyto léčebné účinky mohou být v některých případech závažnější (viz bod 4.8). V případě těžkého diskomfortu během léčby nebo při kožních reakcích přetrvávajících déle než 4 týdny je třeba zvážit symptomatickou léčbu (např. emoliencia nebo lokálně aplikované kortikosteroidy) (viz bod 4.2).

Okluzivní krytí může zvýšit zánětlivou kožní reakci.

Oftalmologické nežádoucí účinky
Při lokální aplikaci 5-FU se vyskytly poruchy rohovky a spojivky. Je třeba vyvarovat se aplikace v periokulární oblasti. Aby nedošlo k zanesení léčivé látky do očí a/nebo kontaktních čoček a do periokulární oblasti, mají si pacienti po nanesení přípravku Tolak dobře umýt ruce. V případě zanesení přípravku do oka/očí si je má pacient vymýt velkým množstvím vody.

Hypersenzitivní reakce
Při lokální aplikaci 5-FU byla zaznamenána alergická kontaktní dermatitida (hypersenzitivní reakce opožděného typu). Podezření na hypersenzitivní reakci opožděného typu je v případě těžkého pruritu nebo ekzému v místě aplikace přípravku nebo na jiném místě kůže.
Přestože má 5-FU potenciál vyvolávat hypersenzitivní reakci opožděného typu, epikutánní testy pro potvrzení hypersenzitivity nemusí být průkazné.

Fotosenzitivita
Lokální aplikace 5-FU je asociována s fotosenzitivními reakcemi. Během léčby přípravkem Tolak je zapotřebí vyvarovat se expozici ultrafialovému záření včetně slunečního záření, horských sluncí a solárií.

Deficit dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD)
Při podání přípravku Tolak podle schválených informací pro předepisování není významná systémová léková toxicita prostřednictvím perkutánní absorpce fluoruracilu pravděpodobná. Pravděpodobnost je ale vyšší při použití přípravku na plochy kůže s poškozenou ochrannou bariérovou funkcí (např. na pořezanou kůži), při použití přípravku pod okluzivním krytím a/nebo u pacientů s deficitem dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD). DPD je enzym, který hraje důležitou úlohu při metabolismu a eliminaci fluoruracilu. Při průkazu systémové lékové toxicity či podezření na ni lze zvážit stanovení aktivity DPD. U pacientů se sníženou aktivitou enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy byly hlášeny případy zvýšené toxicity. Při podezření na systémovou lékovou toxicitu je třeba léčbu přípravkem Tolak ukončit.

U pacientů se známým deficitem DPD je zapotřebí intenzivně monitorovat známky a příznaky systémové toxicity během lokální léčby 5-FU.

Mezi léčbou analogy nukleosidových antivirotik brivudinu nebo sorivudinu a lokální aplikací přípravku Tolak na kůži je třeba dodržet odstup alespoň čtyři týdny.

Tolak obsahuje:
- butylhydroxytoluen (E 321), který může způsobit lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu), nebo podráždění očí a sliznic

- cetylalkohol a stearylalkohol, které mohou způsobit lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu)

- methylparahydroxybenzoát (E 218) a propylparahydroxybenzoát, které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Analoga nukleosidových antivirotik brivudinu a sorivudinu jsou silnými inhibitory DPD, enzymu metabolizujícího 5-FU (viz bod 4.4). Současné užívání těchto látek s přípravkem Tolak je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se lokální léčby 5-FU u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu 5-FU (viz bod 5.3).

Potenciální roziko u člověka není známo, protože Tolak se během těhotenství nesmí používat (viz bod 4.3).

Jestliže pacientka během léčby otěhotní, léčba musí být přerušena a pacientka má být poučena o riziku pro dítě v důsledku nežádoucích účinků souvisejících s léčbou a je doporučeno genetické poradenství.

Antikoncepce u mužů a žen
Vzhledem ke genotoxickému potenciálu fluorouracilu nesmí ženy ve fertilním věku během lokální léčby 5-FU otěhotnět a musí během léčby 5-FU a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Muži musí během léčby 5-FU a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce a nesmí počít dítě.

Kojení
Nejsou k dispozici žádné údaje o vylučování 5-FU do mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu 5-FU (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, proto se přípravk Tolak nesmí používat u kojících matek (viz bod 4.3). Pokud je použití v období kojení zcela nevyhnutelné, je nutné ukončit kojení.

Fertilita
Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o vlivu lokální aplikace 5-FU na fertilitu u člověka.
Při systémovém podávání 5-FU experimenty odhalily poruchy fertility a reprodukčních schopností u různých živočišných druhů. Lokální aplikace 5-FU může způsobit poruchu fertility u žen i u mužů. Lokální aplikace 5-FU se nedoporučuje u žen nebo u mužů, kteří se snaží počít dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při dodržování pokynů k dávkování není vliv léčby na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje pravděpodobný.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v primárních klinických studiích s přípravkem Tolak byly reakce v místě aplikace. Posouzení tolerability v místě aplikace bylo prováděno v primárních klinických studiích (viz bod 5.1). Lokální reakce související s tolerabilitou, které jsou spojené s typem farmakologického působení 5-FU, zahrnovaly erytém, šupinatění/suchost, edém, vytváření krust, kožní eroze, píchání/pálení a pruritus s incidencí od 62 % do 99 % dle příznaku. Tyto lokální reakce byly mírné s incidencí od 17 % do 37 % dle příznaku, středně závažné s incidencí od 22 % do 44 % dle příznaku, a závažné s incidencí 6 % až 38 % dle příznaku. Byly přechodné s maximem ve 4 týdnu léčby a odezněly během 2 až 4 týdnů po ukončení léčby (viz také normální odpověď na léčbu v bodě 4.4).

Kromě reakcí v místě aplikace byly hlášeny rovněž insomnie, nosní diskomfort, faryngitida, nauzea, periorbitální edém, impetigo, vyrážka a puchýř na rtu s frekvencí pod 1 %.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka uvádí spontánně hlášené nežádoucí účinky u pacientů s AK léčených přípravkem Tolak jednou denně po dobu 4 týdnů v primárních klinických studiích.

Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥1/10000 až <1/1000); velmi vzácné (<1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Preferovaný termín MedDRA *Frekvence*		
	Časté	**Méně časté**	**Není známo**
Infekce a infestace		Impetigo Faryngitida	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce
Psychiatrické poruchy		Insomnie	
Poruchy oka	Podráždění oka	Otok oka Periorbitální edém Zvýšené slzení	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Nosní diskomfort	
Gastrointestinální poruchy		Puchýř na rtu Nauzea	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*	Reakce v místě aplikace: - podráždění - bolest - reakce - erytém - pruritus - zánět - otok	Reakce v místě aplikace: - hemoragie - eroze - dermatitida - diskomfort - suchost - parestezie - fotosenzitivní reakce	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivní reakce
Ačkoliv v primárních klinických studiích s přípravkem Tolak nebyla hlášen žádná hypersenzitivní reakce, po prvním uvedení přípravku Tolak na trh byla hlášena alergická kontaktní dermatitida (hypersenzitivní reakce opožděného typu) při lokální aplikaci 5-FU.

Fotosenzitivita
Lokální aplikace 5-FU je spojena s fotosenzitivními reakcemi včetně závažného spálení sluncem. Fotosenzitivní reakce byla hlášena u jednoho subjektu (0,3 %) v primárních klinických studiích s přípravkem Tolak. Je třeba poznamenat, že fotosenzitivní reakce byla rovněž hlášena subjektem v kontrolní skupině s placebem (vehikulem).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při aplikaci na kůži dle doporučení není systémová intoxikace 5-FU pravděpodobná. Aplikace dávek signifikantně vyšších, než je doporučeno, může zvýšit frekvenci reakcí v místě aplikace a jejich závažnost.

Není znám žádný klinický případ, kdy by došlo k náhodnému požití přípravku Tolak, nicméně známky předávkování 5-FU by v tomto případě mohly zahrnovat nauzeu, zvracení, průjem a stomatitidu.
V závažných případech se mohou vyskytnout poruchy krve. Je třeba denně kontrolovat počet leukocytů a zavést příslušná opatření pro prevenci systémové infekce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analoga pyrimidinu
ATC kód: L01BC02

Tolak je lokální cytostatický přípravek, který vykazuje příznivý terapeutický účinek na neoplastické a pre-neoplastické kožní léze (které dosud nebyly zjevné), zatímco na normální buňky má menší účinek.

Mechanismus účinku

Léčivá látka fluorouracil (FU) je cytostatikum s antimetabolickým účinkem. Kvůli strukturní podobnosti s thymidinem (5-methyluracil) vyskytujícím se v nukleových kyselinách, FU zabraňuje jejich formování a využití a tímto způsobem inhibuje syntézu DNA i RNA; v důsledku tak brání množení buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Tolak byly hodnoceny ve dvou primárních, multicentrických, randomizovaných, kontrolovaných studiích (studie 1 a studie 2) u subjektů s nejméně 5 viditelnými lézemi aktinické keratózy na obličeji, kštici a/nebo uších (nepřesahující 1 cm). Ve studii 1 byl přípravek Tolak srovnáván s již schváleným aktivním komparátorem (5-FU 5%) (dvakrát denně) a s negativní placebovou kontrolou (vehikulum). Studie 2 byla placebem kontrolovaná. Aplikace přípravku, jednou denně po dobu 4 týdnů, zahrnovala léčbu částí kůže na celé ploše obličeje a/nebo uší a/nebo kštice, kde byly na počátku studie identifikovány léze aktinické keratózy. Vysoký podíl pacientů v těchto studiích aplikoval Tolak krém na velké plochy kůže, mezi 240 cm^2 až 961 cm^2. Všechny cílové parametry účinnosti byly hodnoceny 4 týdny po ukončení léčby. Všechny subjekty byly kavkazského typu, s průměrným věkem přibližně 68 let (33-89 let). Průměrný počet aktinických keratóz byl 14,4 ve skupině léčené přípravkem Tolak a 16,2 ve skupině s placebem (studie 1), a 19,2 ve skupině léčené přípravkem Tolak a 23,2 ve skupině s placebem (studie 2).

Jak uvádí tabulka 1, v obou studiích byla prokázána superiorita oproti vehikulu.
Ve studii 1 byl v parametru „100% podíl úplně vymizelých lézí“ u přípravku Tolak (5-FU 4%, jednou denně) (54,4 %) mínus aktivní komparátor (5-FU 5%, dvakrát denně) (57,9 %) pro populaci „intention-to-treat“ zjištěn rozdíl 3,5 %, s dolní hodnotou -5,94 % v 97,5% intervalu spolehlivosti (výsledky pro populaci „per-protokol“ byly obdobné).

Tabulka 1: Subjekty se 100% a 75% vymizením lézí aktinické keratózy 4 týdny po ukončení léčby

	Tolak krém (5-FU 4%, jednou denně) % (n/N)	Vehikulum % (n/N)	Aktivní komparátor

			(5-FU 5%, dvakrát denně)
	Subjekty se 100% vymizením lézí aktinokeratózy		
Studie 1	54,4 % (192/353)	4,3 % (3/70)	57,9 % (202/349)
Studie 2	24 % (12/50)	4 % (2/50)	
	Subjekty se 75% vymizením lézí aktinokeratózy		
Studie 1	80,5 % (284/353)	7,1 % (5/70)	80,2 % (280/349)
Studie 2	74 % (37/50)	10 % (5/50)	

Bezpečnost 4týdenní léčby přípravkem Tolak byla posuzována až 4 týdny po léčbě; hlášené nežádoucí účinky a lokální kožní reakce byly většinou mírného až středně závažného stupně a bez následků odezněly.

Hodnocení tolerability

Kromě zaznamenávání nežádoucích účinků byla při každé návštěvě hodnocena také tolerabilita v místě aplikace, a to od počátku léčby až po 4 týdny po léčbě (viz bod 4.8). Z tohoto hlediska primární klinické studie specificky monitorovaly lokální reakce týkající se tolerability, zahrnující erytém, šupinatění/suchost, otok, zatvrdnutí, eroze, píchání/pálení a pruritus (viz tabulka 2 níže).

Tabulka 2: Hodnocení tolerability v primárních klinických studiích (incidence reakcí v místě aplikace, které se vyskytly po dobu 4 týdnů léčby přípravkem Tolak krém)

Parametr	**5-FU 4% krém (N=369) n (%)**		**aktivní komparátor (5-FU 5%) (N=300) n (%)**		**5-FU 4% vehikulum krém (N=116) n (%)**	
	Jakéhokoli stupně	**Závažné**	**Jakéhokoli stupně**	**Závažné**	**Jakéhokoli stupně**	**Závažné**
Erytém	364 (99 %)	139 (38 %)	293 (98 %)	140 (47 %)	83 (72 %)	0 (0 %)
Šupinatění/ suchost	330 (89 %)	71 (19 %)	260 (87 %)	75 (25 %)	82 (71 %)	0 (0 %)
Krusty	295 (80 %)	67 (18 %)	258 (86 %)	74 (25 %)	19 (16 %)	0 (0 %)
Pruritus	286 (78 %)	49 (13 %)	258 (86 %)	66 (22 %)	26 (22 %)	1 (1 %)
Píchání/ pálení	280 (76 %)	69 (19 %)	260 (87 %)	81 (27 %)	27 (23 %)	0 (0 %)
Otok	230 (62 %)	21 (6 %)	203 (68 %)	24 (8 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Eroze	228 (62 %)	35 (9 %)	199 (66 %)	35 (12 %)	5 (4 %)	0 (0 %)

Dlouhodobá účinnost – rekurence lézí

Po uzavření dvou primárních klinických studií byl u pacientů léčených přípravkem Tolak sledován po dobu 12 měsíců opětovný výskyt lézí. Ze 184 pacientů zahrnutých do analýzy rekurence bylo 83 (45,1 %) 12 měsíců po léčbě bez lézí a u 101 (54,9 %) pacientů došlo během 12 měsíců k opětovnému výskytu lézí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tolak u všech podskupin pediatrické populace v léčbě aktinické keratózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Starší osoby

Ze 403 subjektů léčených přípravkem Tolak v klinických studiích fáze III bylo 204 subjektů starších 68 let a 199 subjektů mladších 68 let.
Mezi oběma skupinami nebyly pozorovány žádné rozdíly v celkové účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po dermální aplikaci vykazuje 5-FU nízkou míru absorpce. Ve studii systémové absorpce lokálně aplikovaného přípravku Tolak mělo 8 z 21 pacientů nedetekovatelnou hladinu 5-FU (<1 ng/ml). U pacientů s měřitelnými koncentracemi 5-FU v plazmě byla nejvyšší hladina 5-FU obecně pozorována 1 hodinu po aplikaci dávky a nejvyšší zjištěná koncentrace se pohybovaly v rozmezí 1,1 až 7,4 ng/ml.

Biotransformace
5-FU může být metabolizován katabolickou nebo anabolickou cestou, podobně jako je tomu u endogenního uracilu. Krokem, který limituje podíl metabolizace 5-FU, je jeho konverze na 5-6-dihydrofluorouracil účinkem enzymu DPD.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Experimentální údaje týkající se akutní a subchronické toxicity 5-FU po lokální aplikaci nejsou k dispozici.
Systémové podání vysokých dávek 5-FU má potenciál pro teratogenní nebo embryotoxické účinky u myší, potkanů, křečků a opic.
Studie fertility při systémovém podávání 5-FU vedly u hlodavců k porušení fertility samců a ke snížení podílu zabřeznutí samic.

5-FU nemá žádný potenciál k vyvolání bodových mutací u bakterií ani u savčích buněk *in vitro* ani *in vivo*. V několika buněčných liniích byly působením 5-FU *in vitro* vyvolány chromozomové aberace a/nebo tvorba mikronukleů, po intraperitoneálním nebo perorálním podání u myší a potkanů a po dermální aplikaci u myší byl 5-FU klastogenní. V několika studiích na potkanech nebo myších nebyl po intravenózním nebo perorálním podání pozorován žádný projev kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

glyceromakrogol-stearáty
butylhydroxytoluen (E321)
cetylalkohol
kyselina citronová (E 330)
glycerol (E 422)
isopropyl-myristát
macrogol-10-methylglukosa
methylparaben (E 218)
propylparaben
čištěná voda
čištěný podzemnicový olej
hydroxid sodný (E 524)
kyselina stearová
stearylalkohol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti: 2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 4 týdny

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníková tuba s membránou, uvnitř potažená lakovanou epoxyfenolovou vrstvou, s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem opatřeným propichovacím trnem.

Velikosti balení: 20 g a 40 g
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

46/134/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 12. 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 17. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 9. 2025