

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolak 40 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram crème bevat 40,0 mg fluorouracil (5-FU).

Hulpstoffen met bekend effect:

Butylhydroxytolueen (E 321) (2,0 mg/g),
Cetylalcohol (20,0 mg/g),
Methylparahydroxybenzoaat (E 218) (1,8 mg/g),
Propylparahydroxybenzoaat (0,2 mg/g),
Geraffineerde arachideolie (aardnotenolie) (100,0 mg/g),
Stearylalcohol (20,0 mg/g)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème

Witte tot gebroken witte crème met alkalische pH van 8,3 tot 9,2

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tolak is geïndiceerd voor de topische behandeling van niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratose (Olsen graad I en II) van het gezicht, de oren en/of de hoofdhuid bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tolak moet eenmaal daags in een voldoende hoeveelheid worden aangebracht zodat het volledige aangedane gebied van het gezicht en/of de oren en/of de hoofdhuid waar AK laesies werden geïdentificeerd, bedekt is; de crème moet aangebracht worden in een dunne film, met behulp van de vingertoppen om het geneesmiddel zachtjes en gelijkmatig in de huid te masseren.

Wanneer opties worden geëvalueerd om terugkerende laesies te behandelen, moet de arts er rekening mee houden dat herhaalde behandeling met Tolak in geval van recidief niet formeel werd geëvalueerd. De duur tussen de initiële behandeling en herbehandeling met Tolak in klinische studies varieerde tussen 7 en 13 maanden (gemiddeld: 9,4 maanden). Het aantal herbehandelingen met Tolak hangt af van de beslissing van de behandelende arts.

Duur van de behandeling

Tolak aanbrengen gedurende een periode van 4 weken, voor zover verdragen.

De ontwikkeling van een inflammatoire respons is geassocieerd met de farmacologische werking van 5-FU op de dysplastische AK cellen. De klinische manifestatie van een respons wordt gekenmerkt door lokale huidreacties die bestaan uit erytheem, schilfering, korstvorming, pruritus, een brandend gevoel, oedeem en erosies (zie rubriek 4.8). Deze lokale reacties zijn meestal mild tot matig en zijn maximaal op 4 weken behandeling. Ze zijn voorbijgaand en verdwijnen binnen 2-4 weken na het einde van de behandeling (zie ook het normale patroon van respons in rubriek 4.4).

In geval van ernstig ongemak tijdens de behandeling of huidreacties die langer dan 4 weken aanhouden, moet een symptomatische behandeling (zoals een verzachtend middel of topisch corticosteroid) worden aangeboden.

Het therapeutisch effect kan ongeveer 4 weken na het einde van de behandeling worden geëvalueerd.

Wijze van toediening

Voor het aanbrengen van Tolak, de te behandelen plaatsen wassen, afspoelen en laten drogen.

De handen grondig wassen na het aanbrengen van Tolak crème (zie rubriek 4.4)

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Tolak bij pediatrische patiënten. Er zijn geen gegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten omdat kinderen geen actinische keratose hebben.

Ouderen

Er zijn geen specifieke studies bij oudere patiënten uitgevoerd. Er is geen dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (65 jaar of ouder) op basis van de resultaten van de klinische studies (zie rubriek 5.1).

Lever- en nierfunctiestoornis:

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis.

4.3 Contra-indicaties

Tolak is gecontra-indiceerd:

- Bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij patiënten met allergie voor aardnoten of soja (zie rubriek 6.1)
- Tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Bij gelijktijdige toediening met brivudine, sorivudine en analogen omdat ze kunnen leiden tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaspiegels van 5-FU en geassocieerde toxiciteit. De antivirale nucleoside geneesmiddelen brivudine en sorivudine zijn sterke remmers van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), een enzym dat 5-FU omzet (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolak niet direct op de ogen, de neus, de mond of andere slijmvliezen aanbrengen omdat irritatie, lokale inflammatie en ulceratie kunnen optreden.

Tolak mag niet worden aangebracht op open wonden of beschadigde huid waar de barrièrefunctie van de huid verstoord is.

Het normale patroon van respons omvat: een vroegtijdige inflammatoire fase (typisch gekenmerkt door erytheem dat intens en vlekkelig kan worden), een apoptotische fase (gekenmerkt door huiderosie) en uiteindelijk genezing (wanneer epithelialisatie optreedt). De klinische manifestatie van respons begint meestal in de tweede week van de behandeling. Soms kunnen deze behandel-effecten echter ernstiger zijn (zie rubriek 4.8). In geval van ernstig ongemak tijdens de behandeling of huidreacties die langer dan 4 weken aanhouden, moet een symptomatische behandeling (zoals een verzachtend middel of topisch corticosteroid) worden aangeboden (zie rubriek 4.2).

Een afsluitend verband kan de inflammatoire reacties van de huid doen toenemen.

Oftalmische bijwerkingen

Corneale en conjunctivale stoornissen traden op bij gebruik van topisch 5-FU. Vermijd applicatie op de peri-oculaire regio. Om transfer van het geneesmiddel in de ogen en/of contactlenzen en naar de peri-oculaire regio te vermijden tijdens en na het aanbrengen, moeten de patiënten de handen goed wassen na het aanbrengen van Tolak. In geval van accidentele blootstelling, moet de patiënt het(de) oog(ogen) uitspoelen met zeer veel water.

Overgevoelighedsreacties

Allergische contactdermatitis (vertraagd type overgevoelighedsreactie) werd waargenomen voor topische 5-FU geneesmiddelen. Vertraagd type overgevoelighedsreactie moet worden vermoed in geval van ernstige pruritus of eczeem op de applicatieplaats of in de buurt ervan.

Hoewel het potentieel van een vertraagde overgevoelighedsreactie op 5-FU bestaat, kan een patch test ter bevestiging van overgevoelighedsreactie twijfelachtig zijn.

Fotosensibiliteit

Topisch 5-FU is geassocieerd met fotosensibiliteitsreacties. Blootstelling aan UV-stralen waaronder zonlicht, zonnelampen en zonnebanken moet worden vermeden tijdens behandeling met Tolak.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiëntie

Significante systemische geneesmiddeltoxiciteit is onwaarschijnlijk via percutane absorptie van fluorouracil wanneer Tolak wordt toegediend volgens de goedgekeurde voorschrijfinformatie. De kans hierop is echter verhoogd als het product wordt gebruikt op huidgebieden waar de barrièrefunctie is aangetast (bijvoorbeeld verwondingen), als het product wordt aangebracht onder een afdekkend verband en/of bij personen met dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie. DPD is een belangrijk enzym dat een rol speelt bij het metaboliseren en elimineren van fluorouracil. Er kan overwogen worden de DPD-activiteit te bepalen wanneer systemische geneesmiddeltoxiciteit wordt bevestigd of vermoed. Er zijn meldingen geweest van toegenomen toxiciteit bij patiënten bij wie de activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase verlaagd is. Wanneer systemische geneesmiddeltoxiciteit wordt vermoed, moet worden gestopt met de behandeling met Tolak.

Een interval van minstens vier weken moet worden ingelast tussen de toediening van de antivirale nucleoside analogen brivudine of sorivudine en de topische cutane applicatie van Tolak.

Tolak bevat:

- Butylhydroxytolueen (E 321) dat lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie aan de ogen en de slijmvliezen kan veroorzaken
- Cetylalcohol en stearylalcohol die lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) kunnen veroorzaken
- Methylparahydroxybenzoaat (E 218) en propylparahydroxybenzoaat die allergische reacties (mogelijk vertraagd) kunnen veroorzaken

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De antivirale nucleoside analogen brivudine en sorivudine zijn sterke remmers van DPD, het enzym dat 5-FU omzet (zie rubriek 4.4). Het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Tolak is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van topisch 5-FU bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is gebleken dat 5-FU teratogeen is (zie rubriek 5.3).

Aangezien het potentiële risico voor de mens onbekend is, mag Tolak niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Als er tijdens de behandeling een zwangerschap optreedt, moet de behandeling worden onderbroken, en moet de patiënt worden geadviseerd over het risico op nadelige effecten voor het kind als gevolg van de behandeling en wordt genetisch advies aanbevolen.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische potentieel van fluorouracil, mogen vrouwen in de vruchtbare leeftijd niet zwanger worden tijdens topische behandeling met 5-FU en moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met 5-FU en gedurende 6 maanden na voltooiing van de behandeling.

Mannen moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken en geen kind verwekken tijdens de behandeling met 5-FU en gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van 5-FU in de moedermelk. Uit dieronderzoek is gebleken dat 5-FU teratogeen is (zie rubriek 5.3). Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten zodat Tolak niet mag gebruikt worden door moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3). Indien het gebruik tijdens de borstvoeding absoluut noodzakelijk is, moet de borstvoeding worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens bij de mens beschikbaar over de effecten van topisch 5-FU op de vruchtbaarheid.

Experimenten bij verschillende proefdierspecies toonden een vermindering van de vruchtbaarheid en het reproductievermogen door systemisch 5-FU. Het gebruik van topisch 5-FU kan schadelijke effecten hebben op de vrouwelijke en mannelijke vruchtbaarheid. Topisch 5-FU is niet aanbevolen bij vrouwen en mannen die een kind willen krijgen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het is niet waarschijnlijk dat de behandeling invloed heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen indien ze wordt gebruikt volgens de doseringsrichtlijnen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij personen behandeld met Tolak in de primaire klinische studies waren reacties op de applicatieplaats. De verdraagbaarheid ter hoogte van de applicatieplaats werd geëvalueerd in de primaire klinische studies (zie rubriek 5.1). Lokale reacties gerelateerd aan de verdraagbaarheid, geassocieerd met de farmacologische werking van 5-FU, omvatten erytheem, schilfering/droogte, oedeem, korstvorming, erosies, een prikkend/brandend gevoel, en pruritus met een incidentie van 62% tot 99% volgens symptoom. Deze lokale reacties waren mild met een incidentie van 17% tot 37% volgens symptoom, matig met een incidentie van 22% tot 44% volgens symptoom en ernstig met een incidentie van 6% tot 38% volgens symptoom. Ze waren voorbijgaand met een piek op 4 weken behandeling en verdwenen binnen 2-4 weken na het einde van de behandeling (zie ook het normale patroon van respons in rubriek 4.4).

Naast reacties op de applicatieplaats zijn slapeeloosheid, nasaal ongemak, faryngitis, misselijkheid, periorbitaal oedeem, impetigo, huiduitslag en blaren op de lippen gemeld met een frequentie van minder dan 1%.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel toont de bijwerkingen die werden gemeld bij AK patiënten behandeld met Tolak eenmaal daags gedurende 4 weken in de primaire klinische studies en die spontaan werden gemeld.

Hun frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventies: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaan-klasse	Vaak	Soms	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Impetigo Faryngitis	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoelighedsreacties
Psychische stoornissen		Slapeloosheid	
Oogaandoeningen	Oogirritatie	Oogzwellig Verhoogde traanproductie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Nasaal ongemak	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Blaren op de lippen Misselijkheid	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Periorbitaal oedeem Huiduitslag	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Stoornissen op de applicatieplaats: - irritatie - pijn - reactie - erytheem - pruritus - inflammatie - oedeem	Stoornissen op de applicatieplaats: - bloeding - erosie - dermatitis - ongemak - droogte - paresthesie - fotosensibiliteitsreactie	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties

Hoewel er geen gevallen zijn gemeld in de primaire klinische studies van Tolak, is allergische contactdermatitis (vertraagd type overgevoelighedsreactie) gemeld met topische 5-FU geneesmiddelen en met Tolak sinds de eerste vergunning voor het in de handel brengen.

Fotosensibiliteit

Topisch 5-FU is geassocieerd met fotosensibiliteitsreacties waaronder ernstige zonnebrand. Een fotosensibiliteitsreactie is gemeld bij één persoon (0,3%) in de primaire klinische studies van Tolak. Belangrijk om te noteren is dat een fotosensibiliteitsreactie ook werd gemeld door een persoon in de vehiculum-groep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Wanneer aangebracht op de huid zoals aanbevolen, is systemische intoxicatie met 5-FU onwaarschijnlijk. Het aanbrengen van significant hogere dosissen dan aanbevolen kan resulteren in een toegenomen frequentie van reacties op de applicatieplaats en een toename van hun ernst.

Er is geen bekend klinisch geval van accidentele inname van Tolak; indien dit echter gebeurt, kunnen de tekenen van overdosering van 5-FU bestaan uit misselijkheid, braken, diarree en stomatitis. In ernstige gevallen kan bloeddyscrasie optreden. Dagelijkse telling van de witte bloedcellen moet worden uitgevoerd en aangepaste maatregelen moeten dienovereenkomstig worden genomen om systemische infectie te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pyrimidine-analogen
ATC-code: L01BC02

Tolak is een topisch cystostaticum dat een gunstig therapeutisch effect heeft op neoplastische en pre-neoplastische huidlaesies (voordien niet zichtbaar) terwijl het minder effect heeft op normale cellen.

Werkingsmechanisme

De werkzame stof fluorouracil (FU) is een cystostaticum dat een antimetaboliet effect heeft. Als gevolg van zijn structurele gelijkheid met het thymine (5-methyluracil) dat voorkomt in nucleïnezuren, verhindert FU zijn vorming en gebruik en remt op die manier zowel de DNA- als RNA-synthese, wat resulteert in groeiremming.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Tolak werden geëvalueerd in twee primaire, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (Studie 1 en Studie 2) bij personen met minstens 5 zichtbare actinische keratose laesies op het gezicht, de hoofdhuid en/of het oor (niet groter dan 1 cm). Studie 1 vergeleek Tolak met een reeds goedgekeurde actieve comparator (5-FU 5%) (tweemaal daags) en een negatieve placebocontrole (vehiculum). Studie 2 was een placebogecontroleerde studie. Het aanbrengen van de medicatie, eenmaal daags gedurende 4 weken, omvatte de lokale behandeling van het volledige gebied van het gezicht en/of de oren en/of de hoofdhuid waar bij de baseline actinische keratose laesies werden geïdentificeerd. Een groot deel van de patiënten in deze studie bracht de Tolak crème aan op een groot oppervlak van 240 cm² tot 961 cm². Alle werkzaamheidseindpunten werden geëvalueerd 4 weken na de behandeling. De personen waren allemaal Kaukasisch; hun gemiddelde leeftijd was ongeveer 68 jaar (33-89 jaar). Het gemiddeld aantal actinische keratose laesies was 14,4 en 16,2 (Studie 1) en 19,2 en 23,2 (Studie 2), in de Tolak- en placebogroep, respectievelijk.

Zoals wordt getoond in Tabel 1 werd in beide studies superioriteit versus vehiculum aangetoond. In Studie 1 was het verschil in “100% volledige klaring” van Tolak (5-FU 4%; eenmaal daags) (54,4%) min actieve comparator (5-FU 5%; tweemaal daags) (57,9%) 3,5% met een onderste 97,5% betrouwbaarheidsgrens van -11,11%. Het verschil in “75% volledige klaring” van Tolak (80,5%) min actieve comparator (80,2%) was 0,3% met een onderste 97,5% betrouwbaarheidsgrens van -5,94% in de intention-to-treat populatie (met vergelijkbare resultaten in de per-protocol populatie).

Tabel 1: Personen met 100% en 75% klaring van actinische keratose laesies op 4 weken na behandeling

	Tolak Crème (5-FU 4%, eenmaal daags) % (n/N)	Vehiculum % (n/N)	Actieve comparator (5-FU 5%; tweemaal daags)
	Personen met 100% klaring van actinische keratose laesies		
Studie 1	54,4% (192/353)	4,3% (3/70)	57,9% (202/349)
Studie 2	24% (12/50)	4% (2/50)	
	Personen met 75% klaring van actinische keratose laesies		
Studie 1	80,5% (284/353)	7,1% (5/70)	80,2% (280/349)
Studie 2	74% (37/50)	10% (5/50)	

De veiligheid van 4 weken behandeling met Tolak werd geëvalueerd op 4 weken na behandeling; de meeste gemelde bijwerkingen en lokale huidreacties waren mild tot matig van intensiteit en verdwenen zonder restverschijnselen.

Evaluatie van de verdraagbaarheid

Naast de verzameling van bijwerkingen, werd de verdraagbaarheid op de applicatieplaats geëvalueerd bij elk bezoek vanaf baseline tot 4 weken na behandeling (zie rubriek 4.8). In dit opzicht monitorde de primaire klinische studies specifiek voor lokale reacties gerelateerd aan verdraagbaarheid, waaronder erytheem, schilfering/droogte, oedeem, korstvorming, erosies, prikkend/brandend gevoel en pruritus (zie Tabel 2 hieronder).

Tabel 2: Evaluatie van de verdraagbaarheid in de primaire klinische studies (incidentie van reacties op de applicatieplaats die optraden bij 4 weken behandeling met Tolak Crème)

Parameter	5-FU 4% Crème (N=369) n (%)		Actieve comparator (5-FU 5%) (N=300) n (%)		5-FU 4% Vehiculum Crème (N=116) n (%)	
	Elke graad	Ernstig	Elke graad	Ernstig	Elke graad	Ernstig
Erytheem	364 (99%)	139 (38%)	293 (98%)	140 (47%)	83 (72%)	0 (0%)
Schilfering/ droogte	330 (89%)	71 (19%)	260 (87%)	75 (25%)	82 (71%)	0 (0%)
Korstvor- ming	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%)
Prikkend/ Brandend gevoel	280 (76%)	69 (19%)	260 (87%)	81 (27%)	27 (23%)	0 (0%)
Oedeem	230 (62%)	21 (6%)	203 (68%)	24 (8%)	3 (3%)	0 (0%)
Erosies	228 (62%)	35 (9%)	199 (66%)	35 (12%)	5 (4%)	0 (0%)

Langetermijnwerkzaamheid – recidief van laesies

Nadat ze de twee primaire klinische studies hadden voltooid, werden de patiënten die behandeld werden met Tolak, gedurende 12 maanden gevolgd voor recidief van laesies. Van de 184 patiënten die opgenomen waren in de analyse van recidief, bleven 83 (45,1%) patiënten ‘schoon’ 12 maanden na behandeling en 101 (54,9%) patiënten hadden een recidief binnen de 12 maanden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tolak in alle subgroepen van pediatrische patiënten met actinische keratose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Ouderen

Van de 403 personen die met Tolak werden behandeld in de fase III klinische studies, waren 204 personen 68 jaar en ouder, terwijl 199 personen jonger dan 68 jaar waren.

Er werden geen globale verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen de twee groepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

5-FU toont lage absorptie na dermale applicatie. In een systemische absorptiestudie van topisch aangebracht Tolak hadden 8 van de 21 patiënten niet-meetbare (<1 ng/ml) spiegels van 5-FU. Bij de patiënten met meetbare plasma 5-FU spiegels werd de hoogste plasmaspiegel van 5-FU over het algemeen waargenomen 1 uur na toediening en de waargenomen maximale concentratie varieerde tussen 1,1 – 7,4 ng/ml.

5-FU kan worden omgezet via katabole of anabole routes die overeenkomen met deze van endogeen uracil. De snelheidsbeperkende stap in het metabolisme van 5-FU is omzetting naar 5-6-dihydrofluoro-uracil door het enzym DPD.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen experimentele gegevens over de acute en subchronische toxiciteit van 5-FU na topische applicatie beschikbaar.

De systemische toediening van hoge dosissen 5-FU wijst op het potentieel voor teratogene of embryotoxische effecten bij muizen, ratten, hamsters en apen.

Fertiliteitsstudies met systemisch 5-FU resulteerden in een verminderde mannelijke fertiliteit en een daling van het aantal zwangerschappen bij vrouwelijke knaagdieren.

5-FU heeft geen potentieel om puntmutaties in bacteriën of in zoogdiercellen *in vitro* of *in vivo* te induceren. 5-FU induceerde chromosoomafwijkingen en/of micronuclei *in vitro* in verschillende cellijnen en was clastogeen na IP of orale toediening bij muizen en ratten en na dermale applicatie bij muizen. Er werd geen bewijs van carcinogeniciteit gevonden in verschillende studies bij ratten of muizen na intraveneuze of orale toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stearoyl macroglyceriden

butylhydroxytolueen (E 321)

cetylalcohol

citroenzuur (E 330)

glycerol (E 422)

isopropylmyristaat

methyl gluceth-10

methylparahydroxybenzoaat (E 218)

propylparahydroxybenzoaat

gezuiverd water

geraffineerde arachideolie

natriumhydroxide (E 524)

stearinezuur

Samenvatting van de Productkenmerken

stearylalcohol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 4 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminum tube met membraan, intern bedekt met een epoxyfenol lak, met een polypropyleen schroefdop om de tube te doorprikken.

Verpakkingsgrootten: 20 g en 40 g

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pierre Fabre Benelux SA
Henri-Joseph Genessestraat 1
B-1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123084

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2019

Datum van laatste verlenging: 9 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 17 juni 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.