# PIERRE FABRE DERMO-KOSMETIK Tolak® 40 mg/g Creme

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tolak® 40 mg/g Creme

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Creme enthält 40,0 mg Fluorouracil (5-FU).

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:**

Butylhydroxytoluol (E 321) (2,0 mg/g),
Cetylalkohol (20,0 mg/g),
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) (1,8 mg/g),
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) (0,2 mg/g),
Raffiniertes Erdnussöl (100,0 mg/g),
Stearylalkohol (20,0 mg/g)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Creme
Weiße bis gebrochen weiße Creme mit alkalischem pH-Wert zwischen 8,3 und 9,2.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Tolak® wird angewendet bei Erwachsenen zur topischen Behandlung der nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratose (AK) (Grad I und II nach Olsen) von Gesicht, Ohren und/oder Kopfhaut.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tolak® sollte einmal täglich in ausreichender Menge aufgetragen werden, um den gesamten von aktinischen Keratosen betroffenen Bereich des Gesichts und/oder der Ohren und/oder der Kopfhaut mit einer dünnen Schicht abzudecken. Das Arzneimittel wird mit den Fingerspitzen sanft und gleichmäßig in die Haut einmassiert.

Bei der Einschätzung der Behandlungsmöglichkeiten von Rezidiven sollte der Arzt berücksichtigen, dass eine wiederholte Behandlung von Rezidiven mit Tolak® nicht untersucht wurde. Die Dauer zwischen Erst- und Nachbehandlung mit Tolak® in klinischen Studien lag zwischen 7 und 13 Monaten (Durchschnitt: 9,4 Monate). Die Anzahl der wiederholten Behandlungen mit Tolak® liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

Dauer der Behandlung

Tolak® wird abhängig von der Verträglichkeit über einen Zeitraum von 4 Wochen angewendet.

Die pharmakologische Wirkung von 5-FU auf die dysplastischen Zellen der aktinischen Keratose ist mit der Ausbildung einer Entzündungsreaktion verbunden. Das klinische Ansprechen ist durch lokale Hautreaktionen wie Erythem, Abschuppung, Schorfbildung, Pruritus, Brennen, Ödem und Erosionen charakterisiert (siehe Abschnitt 4.8). Diese lokalen Reaktionen sind überwiegend von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn am stärksten. Die Reaktionen sind vorübergehend und klingen innerhalb von 2–4 Wochen nach dem Ende der Behandlung wieder ab (siehe auch das normale Ansprechmuster in Abschnitt 4.4).
Treten während der Behandlung starke Beschwerden auf oder halten die Hautreaktionen länger als 4 Wochen an, sollte eine symptomatische Behandlung (z. B. Emollientien oder topische Corticosteroide) angeboten werden.

Die therapeutische Wirkung kann ca. 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung beurteilt werden.

Art der Anwendung

Vor dem Auftragen von Tolak® die Behandlungsbereiche waschen, spülen und abtrocknen.

Nach dem Auftragen der Tolak® Creme gründlich die Hände waschen (siehe Abschnitt 4.4).

**Besondere Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Tolak® bei Kindern und Jugendlichen. Es liegen keine Daten zu Kindern und Jugendlichen vor, da diese keine aktinische Keratose haben.

Ältere Patienten

Es wurden keine spezifischen Studien mit älteren Patienten durchgeführt. Auf Basis der Ergebnisse der klinischen Studien ist bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

**Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion:**
Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### 4.3 Gegenanzeigen

Tolak® darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Erdnuss oder Soja (siehe Abschnitt 6.1).
- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- zusammen mit Brivudin, Sorivudin und Analoga, da diese zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-FU und der damit einhergehenden Toxizität führen. Die antiviralen Nukleoside Brivudin und Sorivudin sind starke Hemmstoffe des 5-FU abbauenden Enzyms Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tolak® nicht direkt auf Augen, Nasenlöcher, Mund oder andere Schleimhäute auftragen, da es zu Reizungen, lokalen Entzündungen und Ulzeration kommen kann.

Tolak® darf nicht auf offene Wunden oder geschädigte Haut mit beeinträchtigter Barrierefunktion aufgetragen werden.

Das normale Ansprechmuster umfasst: eine frühe Entzündungsphase (typischerweise charakterisiert durch Erytheme, die heftig und fleckig werden können), eine nekrotische Phase (charakterisiert durch Hauterosion) und schließlich Heilung (Epithelisierung). Das klinische Ansprechen erfolgt üblicherweise in der zweiten Woche der Behandlung. Diese Behandlungseffekte können manchmal jedoch stärker ausgeprägt sein (siehe Abschnitt 4.8). Treten während der Behandlung starke Beschwerden auf oder halten die Hautreaktionen länger als 4 Wochen an, sollte eine symptomatische Behandlung (z. B. Emollientien oder topische Corticosteroide) angeboten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Okklusivverbände können die entzündlichen Reaktionen der Haut verstärken.

Ophthalmologische Nebenwirkungen

Bei topischer Anwendung von 5-FU sind Hornhaut- und Bindehauterkrankungen aufgetreten. Die Applikation auf den periokulären Bereich ist zu vermeiden. Damit das Arzneimittel während und nach der Applikation nicht in Augen und/oder auf Kontaktlinsen sowie den periokulären Bereich gelangt, sollten die Patienten sich nach der Anwendung von Tolak® gründlich die Hände waschen. Bei versehentlicher Exposition sollte der Patient das Auge/die Augen mit reichlich Wasser spülen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei topisch angewendeten 5-FU enthaltenden Arzneimitteln trat allergische Kontaktdermatitis (verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion) auf. Bei schwerem Pruritus oder Ekzem an der Applikationsstelle oder einem anderen Körperbereich sollte eine verzögerte Überempfindlichkeit in Betracht gezogen werden.
Obwohl die Möglichkeit einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion auf 5-FU besteht, kann ein Epikutantest zur Bestätigung der Überempfindlichkeit uneindeutig sein.

Photosensitivität

Topisch angewendetes 5-FU ist mit Lichtempfindlichkeitsreaktionen verbunden. Während der Behandlung mit Tolak® sollte die Exposition gegenüber UV-Strahlung (z. B. Sonnenlicht, UV-Lampe, Sonnenstudio) vermieden werden.

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel

Eine signifikante systemische Arzneimitteltoxizität über die perkutane Resorption von Fluorouracil ist unwahrscheinlich, wenn Tolak® gemäß der zugelassenen Produktinformation angewendet wird. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist jedoch erhöht, wenn das Arzneimittel auf Hautstellen angewendet wird, bei denen die Barrierefunktion beeinträchtigt ist (z. B. Schnittverletzungen), wenn das Arzneimittel unter einem Okklusivverband angewendet wird und/oder bei Personen mit einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Mangel. DPD ist ein Schlüsselenzym, das an der Metabolisierung und Eliminierung von Fluorouracil beteiligt ist. Eine Bestimmung der DPD-Aktivität kann in Betracht gezogen werden, wenn eine systemische Arzneimitteltoxizität bestätigt wurde oder vermutet wird. Es gibt Berichte über eine erhöhte Toxizität bei Patienten, die eine verringerte enzymatische Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Aktivität aufweisen.

Bei Verdacht auf systemische Arzneimitteltoxizität sollte die Behandlung mit Tolak® abgebrochen werden.

Patienten mit bekanntem DPD-Mangel sind während der topischen Behandlung mit 5-FU engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer systemischen Toxizität zu überwachen.

Zwischen der Behandlung mit den antiviralen Nukleosidanaloga Brivudin oder Sorivudin und der topischen kutanen Applikation von Tolak® muss ein Zeitabstand von mindestens vier Wochen eingehalten werden.

Tolak® enthält:
- Butylhydroxytoluol (E 321) kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.
- Cetylstearylalkohol / Cetylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.
- Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antiviralen Nukleosidanaloga Brivudin und Sorivudin sind starke Hemmstoffe des 5-FU abbauenden Enzyms DPD (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel und Tolak® ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen zur topischen Anwendung von 5-FU bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass 5-FU teratogen ist (siehe Abschnitt 5.3).
Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, daher darf Tolak® während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kommt es während der Behandlung zu einer Schwangerschaft, muss die Behandlung unterbrochen werden und die Patientin sollte über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen auf das Kind aufgeklärt werden; eine genetische Beratung wird empfohlen.

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Aufgrund des genotoxischen Potentials von 5-FU dürfen Frauen im gebärfähigen Alter während der Therapie mit topisch angewendetem 5-FU nicht schwanger werden und müssen während der Behandlung mit 5-FU und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männer müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und dürfen während der Behandlung mit 5-FU und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zeugen.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen vor, ob 5-FU in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass 5-FU teratogen ist (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher darf Tolak® während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Ist die Anwendung während der Stillzeit unbedingt notwendig, so muss abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von topisch angewendetem 5-FU auf die Fertilität beim Menschen vor.
Untersuchungen an verschiedenen Tierarten ergaben eine Beeinträchtigung der Fertilität und der Reproduktionsleistung durch systemisch angewendetes 5-FU. Die Anwendung von topisch verabreichtem 5-FU kann die weibliche und männliche Fertilität beeinträchtigen. Topisch angewendetes 5-FU wird nicht empfohlen für Frauen und Männer, die beabsichtigen, schwanger zu werden bzw. ein Kind zu zeugen.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass die Behandlung Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat, wenn die Behandlung gemäß den Dosierungsanweisungen durchgeführt wird.

### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Tolak® in den klinischen Primärstudien erhielten, waren Reaktionen an der Applikationsstelle. In den klinischen Primärstudien wurde die Verträglichkeit an der Applikationsstelle untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Lokale Reaktionen im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von 5-FU hinsichtlich der Verträglichkeit umfassten Erythem, Abschuppung/Trockenheit, Ödem, Schorfbildung, Erosionen, Stechen/Brennen und Pruritus mit einer Inzidenz von 62 bis 99 %, je nach Symptom. Diese lokalen Reaktionen waren leicht mit einer Häufigkeit von 17 bis 37 %, je nach Symptom, mittelschwer mit einer Häufigkeit von 22 bis 44 %, je nach Symptom, und schwer mit einer Häufigkeit von 6 bis 38 %, je nach Symptom, ausgeprägt. Die Reaktionen waren vorübergehend und nach 4 Behandlungswochen am häufigsten. Sie klangen innerhalb von 2 – 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung wieder ab (siehe auch das normale Ansprechmuster in Abschnitt 4.4).

Neben Reaktionen an der Applikationsstelle wurden Schlaflosigkeit, Beschwerden an der Nase, Pharyngitis, Übelkeit, Periorbitalödem, Impetigo, Ausschlag und Lippenbläschen mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen von Patienten mit aktinischer Keratose, die in den klinischen Primärstudien 4 Wochen lang einmal täglich mit Tolak® behandelt worden waren, sowie die in Spontanmeldungen berichteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe obenstehende Tabelle auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen
Auch wenn dies in den klinischen Primärstudien zu Tolak® nicht berichtet wurde, sind von topisch angewendeten 5-FU enthaltenden Arzneimitteln und seit der ersten Marktzulassung von Tolak® Fälle allergischer Kontaktdermatitis (Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ) gemeldet worden.

Erdnussöl kann allergische Reaktionen hervorrufen.
Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

*Photosensitivität*
Topisch angewendetes 5-FU ist mit Lichtempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerem Sonnenbrand verbunden. In den klinischen Primärstudien zu Tolak® wurde bei einem Patienten (0,3 %) von einer Lichtempfindlichkeitsreaktion berichtet. Es sollte beachtet werden, dass eine Lichtempfindlichkeitsreaktion auch von einem Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet wurde.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Bei Auftragen auf die Haut wie empfohlen ist eine systemische 5-FU-Vergiftung unwahrscheinlich. Die Applikation von erheblich größeren als den empfohlenen Dosen kann zu vermehrten und stärkeren Reaktionen an der Applikationsstelle führen.

Es ist kein klinischer Fall einer versehentlichen Einnahme von Tolak® bekannt, ggf. sind Anzeichen einer Überdosierung von 5-FU jedoch Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Stomatitis.
Bei schweren Fällen sind Blutdyskrasien (fehlerhafte Blutzusammensetzung) möglich. Zur Vorbeugung einer systemischen Infektion sind täglich die Leukozytenzahlen zu bestimmen und ggf. entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

| Systemorganklasse | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | Impetigo<br>Pharyngitis | |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | | Überempfindlichkeits-reaktionen |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | Schlaflosigkeit | |
| **Augenerkrankungen** | Augenreizung | Schwellung des Auges<br>Verstärkte Tränensekretion | |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | Beschwerden an der Nase | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | Lippenbläschen<br>Übelkeit | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | | Periorbitalödem<br>Ausschlag | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | Erkrankungen an der Applikationsstelle:<br>– Reizung<br>– Schmerzen<br>– Hautreaktionen<br>– Erythem<br>– Pruritus<br>– Entzündung<br>– Ödem | Erkrankungen an der Applikationsstelle:<br>– Blutungen<br>– Erosion<br>– Dermatitis<br>– Lokale Beschwerden<br>– Trockenheit<br>– Parästhesie<br>– Lichtempfindlichkeitsreaktion | |

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Pyrimidin-Analoga
ATC-Code: L01BC02

Tolak® ist eine topische Zytostatikazubereitung, die eine positive therapeutische Wirkung auf neoplastische und präneoplastische Hautläsionen (die zuvor nicht erkennbar waren) und weniger Effekt auf die gesunden Zellen hat.

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff Fluorouracil (5-FU) ist ein Zytostatikum mit antimetabolitischer Wirkung. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem in Nukleinsäuren vorkommenden Thymin (5-Methyluracil) verhindert 5-FU dessen Bildung und Nutzung und hemmt auf diese Weise sowohl die DNA- als auch die RNA-Synthese, was zu einer Wachstumshemmung führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolak® wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Primärstudien (Studie 1 und Studie 2) bei Patienten mit mindestens 5 erkennbaren AK-Läsionen an Gesicht, Kopfhaut und/oder Ohr (nicht größer als 1 cm) beurteilt. In Studie 1 wurde Tolak® mit einem bereits zugelassenen Vergleichspräparat (5-FU 5 %) (zweimal täglich) und einer negativen Placebokontrolle (Vehikel) verglichen. Studie 2 war eine placebokontrollierte Studie. Die Anwendung des Arzneimittels (einmal täglich für 4 Wochen) umfasste die Feldbehandlung des gesamten Bereichs von Gesicht und/oder Ohren und/oder Kopfhaut, in dem zu Studienbeginn Läsionen der aktinischen Keratose festgestellt wurden. Ein hoher Anteil der Patienten in diesen Studien trug Tolak®-Creme auf eine große Hautfläche zwischen 240 $cm^2$ und 961 $cm^2$ auf. Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden 4 Wochen nach der Behandlung beurteilt. Die Patienten waren ausnahmslos kaukasischer Abstammung und hatten ein Durchschnittsalter von ca. 68 Jahren (33 – 89 Jahre). Die mittlere Anzahl aktinischer Keratosen in der Tolak®- und der Placebogruppe betrug 14,4 bzw. 16,2 (Studie 1) sowie 19,2 bzw. 23,2 (Studie 2).

Wie in Tabelle 1 gezeigt, wurde in beiden Studien die Überlegenheit gegenüber der wirkstofflosen Creme-Grundlage (Vehikel) belegt.

In Studie 1 betrug die Differenz der „100 % igen Heilungsrate“ von Tolak® (5-FU 4 %; einmal täglich) (54,4 %) zum aktiven Vergleichspräparat (5-FU 5 %; zweimal täglich) (57,9 %) 3,5 %, mit einem 97,5%igen Konfidenzintervall und unterer Konfidenzgrenze von –11,11 %.
Die Differenz der „75 % igen Heilungsrate“ von Tolak® (80,5 %) zum aktiven Vergleichspräparat (80,2 %) betrug 0,3 %, mit einem 97,5%igen Konfidenzintervall und unterer Konfidenzgrenze von –5,94 % in der Intention-to-treat-Population (mit ähnlichen Ergebnissen in der Per-Protokoll-Population).

Siehe Tabelle 1

Die Sicherheit der 4-wöchigen Behandlung mit Tolak® wurde bis zu 4 Wochen nach Abschluss der Behandlung beurteilt. Die Mehrzahl der gemeldeten Nebenwirkungen und lokalen Hautreaktionen waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt und klangen ohne Folgeerscheinungen ab.

*Beurteilung der Verträglichkeit*
Neben der Erfassung der Nebenwirkungen wurde bei jedem Besuchstermin ab Ausgangsuntersuchung bis 4 Wochen nach der Behandlung die Verträglichkeit an der Applikationsstelle beurteilt (siehe Abschnitt 4.8). In dieser Hinsicht wurde in den klinischen Primärstudien eine spezifische Überwachung auf lokale Reaktionen in Verbindung mit der Verträglichkeit durchgeführt, darunter Erythem, Abschuppung/Trockenheit, Ödem, Schorfbildung, Erosionen, Stechen/Brennen und Pruritus (siehe Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

*Langfristige Wirksamkeit – läsionsbezogene Rezidive*
Nach Abschluss der beiden klinischen Primärstudien wurden die mit Tolak® behandelten Patienten 12 Monate lang auf läsionsbezogene Rezidive nachbeobachtet. Von den 184 in die Rezidivanalyse eingeschlossenen Patienten waren 83 (45,1 %) 12 Monate nach der Behandlung weiterhin frei von Läsionen, während bei 101 (54,9 %) Patienten innerhalb von 12 Monaten erneut Läsionen auftraten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tolak® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der aktinischen Keratose gewährt

**Tabelle 1: Patienten mit 100%iger und 75%iger Heilung der AK-Läsionen 4 Wochen nach der Behandlung**

| | Tolak® Creme (5-FU 4 % einmal täglich) | Vehikel % (n/N) | Vergleichspräparat (5-FU 5 % zweimal täglich) |
|---|---|---|---|
| | Patienten mit 100%iger Heilung der AK-Läsionen | | |
| Studie 1 | 54,4 % (192/353) | 4,3 % (3/70) | 57,9 % (202/349) |
| Studie 2 | 24 % (12/50) | 4 % (2/50) | |
| | Patienten mit 75%iger Heilung der AK-Läsionen | | |
| Studie 1 | 80,5 % (284/353) | 7,1 % (5/70) | 80,2 % (280/349) |
| Studie 2 | 74 % (37/50) | 10 % (5/50) | |

**Tabelle 2: Beurteilung der Verträglichkeit in den klinischen Primärstudien (Inzidenz von Reaktionen an der Applikationsstelle bei der 4-wöchigen Behandlung mit Tolak® Creme)**

| Parameter | 5-FU 4 % Creme (N = 369) n (%) | | Vergleichspräparat (5-FU 5 %) (N = 300) n (%) | | 5-FU 4 % Vehikel Creme (N = 116) n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Alle Grade | Schwer | Alle Grade | Schwer | Alle Grade | Schwer |
| Erythem | 364 (99 %) | 139 (38 %) | 293 (98 %) | 140 (47 %) | 83 (72 %) | 0 (0 %) |
| Abschuppung/ Trockenheit | 330 (89 %) | 71 (19 %) | 260 (87 %) | 75 (25 %) | 82 (71 %) | 0 (0 %) |
| Schorfbildung | 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 %) |
| Stechen/ Brennen | 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 %) |
| Erosionen | 228 (62 %) | 35 (9 %) | 199 (66 %) | 35 (12 %) | 5 (4 %) | 0 (0 %) |

(siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Ältere Patienten

Von den 403 Patienten, die in den klinischen Studien der Phase III mit Tolak® behandelt wurden, waren 204 Patienten 68 Jahre oder älter und 199 Patienten jünger als 68 Jahre. Zwischen diesen beiden Gruppen wurden keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit beobachtet.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

5-FU wird nach dermaler Applikation geringfügig resorbiert. In einer Studie zur systemischen Resorption von topisch angewendetem Tolak® lagen die 5-FU-Spiegel bei 8 von 21 Patienten unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze (< 1 ng/ml). Unter den Patienten mit messbaren 5-FU-Plasmaspiegeln wurden die höchsten Plasmakonzentrationen von 5-FU im Allgemeinen 1 Stunde nach der Dosisgabe beobachtet, wobei die Höchstwerte zwischen 1,1 und 7,4 ng/ml betrugen.

5-FU kann über katabole oder anabole Stoffwechselwege abgebaut werden, die denen von endogenem Uracil ähneln. Der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt beim Abbau von 5-FU ist die Umwandlung zu 5-6-Dihydrofluorouracil durch das Enzym DPD.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine experimentellen Daten zur akuten und subchronischen Toxizität von 5-FU nach topischer Anwendung vor.
Die systemische Verabreichung hoher Dosen 5-FU an Mäuse, Ratten, Hamster und Affen ergab Hinweise auf ein teratogenes und embryotoxisches Potential.
Mit systemisch verabreichtem 5-FU durchgeführte Fertilitätsstudien zeigten eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität und bei weiblichen Nagetieren verminderte Trächtigkeitsraten.

5-FU verursacht weder in Bakterien noch in Säugerzellen *in vitro* oder *in vivo* Punktmutationen. 5-FU induzierte in mehreren Zelllinien *in vitro* Chromosomenaberrationen und/oder Mikronuklei und war bei Mäusen und Ratten nach intraperitonealer oder oraler Verabreichung sowie bei Mäusen nach dermaler Anwendung klastogen. Trotz des genotoxischen Potentials, ergaben mehrere Studien an Ratten oder Mäusen keine Hinweise auf Karzinogenität nach intravenöser oder oraler Gabe.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogolglycerolstearate
Butylhydroxytoluol (E 321)
Cetylalkohol
Citronensäure (E 330)
Glycerol (E 422)
Isopropylmyristat
Methylgluceth-10
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)
Gereinigtes Wasser
Raffiniertes Erdnussöl
Natriumhydroxid (E 524)
Stearinsäure
Stearylalkohol

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit: 2 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 4 Wochen

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit Membran, innen beschichtet mit einem Epoxyphenollack, und einem Schraubdeckel aus Polypropylen mit integriertem Dorn.

Packungsgrößen: 20 g und 40 g
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Dermo-Kosmetik GmbH
Neuer Messplatz 5
79108 Freiburg

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2202036.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

11. Februar 2020

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt