1. LEGEMIDLETS NAVN

Tolak 40 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett g krem inneholder 40,0 mg fluorouracil (5-FU).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Butylhydroksytoluen (E 321) (2,0 mg/g)
Cetylalkohol (20,0 mg/g)
Metylparahydroksybenzoat (E 218) (1,8 mg/g)
Propylparahydroksybenzoat (0,2 mg/g)
Jordnøttolje, renset (peanøttolje) (100,0 mg/g)
Stearylalkohol (20,0 mg/g)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem
Hvit til off-white krem med alkalisk pH på 8,3 til 9,2

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tolak er indisert for topisk behandling av ikke-hyperkeratotisk, ikke-hypertrofisk aktinisk keratose (AK) (Olsen grad I og II) i ansikt, på ører, og/eller i hodebunn hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tolak skal påføres én gang daglig i tilstrekkelig mengde til å dekke hele området med aktinisk hud med et tynt lag krem. Påføres affiserte områder i ansikt og/eller på ører og/eller hodebunn der AK-lesjoner har blitt identifisert. Bruk fingertuppene til å forsiktig massere legemidlet jevnt inn i huden.

Gjentatt behandling med Tolak ved tilbakefall har ikke blitt formelt evaluert. Ved vurdering av alternativer til behandling av tilbakevendende lesjoner, skal legen ta dette i betraktning. Tidsperioden mellom første behandling og gjentatt behandling med Tolak i kliniske studier var mellom 7 og 13 måneder (gjennomsnitt: 9,4 måneder). Antall gjentatte behandlinger med Tolak bestemmes av behandlende lege.

Behandlingsvarighet

Påfør Tolak i en periode på 4 uker i henhold til hva pasienten tolererer.

Utviklingen av en inflammatorisk reaksjon er assosiert med den farmakologiske virkningen av 5-FU på dysplastiske AK-celler. Klinisk respons er karakterisert ved lokale hudreaksjoner, inkludert erytem, avflassing, skorpedannelse, pruritus, brennende følelse, ødem og erosjoner (se pkt. 4.8). Disse lokale reaksjonene er i hovedsak milde til moderate med en topp etter 4 ukers behandling. Reaksjonene er

forbigående og går over innen 2–4 uker etter avsluttet behandling (se også informasjon om normalt responsmønster i pkt. 4.4).

Ved alvorlig ubehag under behandlingen eller hudreaksjoner som varer i mer enn 4 uker, bør det tilbys symptomatisk behandling (som f.eks. mykgjørende midler eller topikale kortikosteroider).

Den terapeutiske effekten kan vurderes omtrent 4 uker etter avsluttet behandling.

Spesielle populasjoner

Eldre
Det er ikke utført noen spesifikke studier med eldre pasienter. Basert på resultatene fra de kliniske studiene er ingen dosejustering nødvendig hos eldre pasienter (65 år og eldre) (se pkt. 5.1).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke Tolak i den pediatriske populasjonen. Det finnes ingen tilgjengelige data for den pediatriske populasjonen siden barn ikke får aktinisk keratose.

Administrasjonsmåte

Vask, skyll og tørk området som skal behandles, før Tolak påføres.

Vask hendene grundig etter påføring av Tolak krem (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Tolak er kontraindisert:

- hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- hos pasienter som er allergiske mot peanøtter eller soya (se pkt. 6.1)
- under graviditet (se pkt. 4.6)
- under amming (se pkt. 4.6)
- ved samtidig administrering av brivudin, sorivudin og analoger, siden disse midlene kan føre til betydelig økning av 5-FU i plasma og assosiert toksisitet. De antivirale nukleosidanalogene brivudin og sorivudin er potente hemmere av dihydropyrimidindehydrogenase (DPD), et 5-FU-metaboliserende enzym (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tolak skal ikke påføres direkte i øyne, nese, munn eller andre slimhinner fordi det kan oppstå irritasjon, lokal inflammasjon og ulcerasjon. Ved eventuell kontakt skal kremen vaskes av med store mengder vann.

Tolak skal ikke påføres åpne sår eller skadet hud der hudbarrieren er ødelagt.

Normal respons inkluderer: en tidlig inflammasjonsfase (vanligvis karakterisert av erytem, som kan være intens og flekkete), en apoptotisk fase (karakterisert av huderosjoner) og til slutt tilhelingsfasen (når epitelialisering forekommer). Den kliniske responsen oppstår vanligvis i den andre behandlingsuken. Disse virkningene av behandlingen kan imidlertid av og til være mer alvorlige (se pkt. 4.8). Ved alvorlig ubehag under behandlingen eller hudreaksjoner som varer i mer enn 4 uker, bør

det tilbys symptomatisk behandling (som f.eks. mykgjørende midler eller topikale kortikosteroider) (se pkt. 4.2).

Okklusjonsbandasjer kan øke den inflammatoriske responsen i huden.

Oftalmiske bivirkninger
Det har forekommet forstyrrelser på hornhinnen og sykdommer i øyets bindehinne ved bruk av topisk 5-FU. Unngå påføring på det periokulære området. For å unngå at legemidlet skal komme inn i øynene og/eller på kontaktlinser og det periokulære området, må pasientene vaske hendene grundig etter påføring av Tolak. Ved utilsiktet eksponering skal pasienten skylle øyet/øynene med store mengder vann.

Overfølsomhetsreaksjoner
Allergisk kontaktdermatitt (forsinket overfølsomhetsreaksjon) har blitt observert ved bruk av topiske 5-FU-legemidler. Forsinket overfølsomhetsreaksjon bør mistenkes ved alvorlig pruritus eller eksem på applikasjonsstedet eller andre steder.
Selv om muligheten for en forsinket overfølsomhetsreaksjon på 5-FU er til stede, kan imidlertid resultater fra lappetester for å bekrefte overfølsomhet være ufullstendige.

Fotosensitivitet
Topisk 5-FU er assosiert med fotosensitivitetsreaksjoner. Eksponering for ultrafiolette stråler inkludert sollys, solariumslamper og solariumssenger, bør unngås under behandling med Tolak.

Mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)
Signifikant systemisk legemiddeltoksisitet er usannsynlig via perkutan absorpsjon av fluorouracil når Tolak administreres i henhold til den godkjente forskrivningsinformasjonen. Sannsynligheten for dette økes imidlertid dersom legemidlet brukes på hudområder der barrierefunksjonen er svekket (f.eks. kutt), dersom legemidlet påføres under en okklusiv bandasje og/eller hos personer med mangel på dihydropyrimidindehydrogenase (DPD). DPD er et viktig enzym som er involvert i metaboliseringen og elimineringen av fluorouracil. Fastsettelse av DPD-aktivitet kan vurderes ved bekreftet eller mistanke om systemisk legemiddeltoksisitet. Det er rapportert om økt toksisitet hos pasienter som har redusert aktivitet av enzymet dihydropyrimidindehydrogenase. Ved mistanke om systemisk legemiddeltoksisitet skal behandling med Tolak seponeres.

Pasienter med kjent DPD-mangel skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på systemisk toksisitet under behandling med topisk 5-FU.

Det skal være en pause på minst 4 uker mellom behandling med de antivirale nukleosidanalogene brivudin eller sorivudin og topisk påføring av Tolak.

Tolak inneholder:
- butylhydroksytoluen (E 321), som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt), eller irritasjon i øynene og slimhinnene
- cetylalkohol og stearylalkohol, som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt)
- metylparahydroksybenzoat (E 218) og propylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens først etter en stund)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

De antivirale nukleosidanalogene brivudin og sorivudin er potente hemmere av DPD, et enzym i 5-FU-metabolismen (se pkt. 4.4). Bruk av disse legemidlene sammen med Tolak er kontraindisert (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det foreligger ingen data om bruk av topisk 5-FU hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist at 5-FU er fosterskadelig (se pkt. 5.3).

Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent, og Tolak skal derfor ikke brukes ved graviditet (se pkt. 4.3).

Dersom graviditet forekommer under behandlingen, skal behandlingen avbrytes og pasienten informeres om risikoen for bivirkninger hos barnet i forbindelse med behandlingen, og det anbefales genetisk veiledning.

Prevensjon hos menn og kvinner

På grunn av det genotoksiske potensialet til fluorouracil, må fertile kvinner bruke sikker prevensjon under behandling med topisk 5-FU og i 6 måneder etter avsluttet behandling for å unngå å bli gravide.

Menn må bruke sikker prevensjon og ikke få barn under behandling med 5-FU-behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling.

Amming
Det er ikke kjent om 5-FU skilles ut i morsmelk hos mennesker. Studier på dyr har vist at 5-FU er fosterskadelig (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, og Tolak skal derfor ikke brukes hos mødre som ammer (se pkt. 4.3). Dersom bruk av legemidlet er absolutt nødvendig, må amming opphøre.

Fertilitet
Det er ingen tilgjengelige data om effekten av topisk 5-FU på fertilitet hos mennesker.
Studier på en rekke dyrearter viste nedsatt fertilitet og reproduksjonsevne ved bruk av systemisk 5-FU. Bruk av topisk 5-FU kan føre til nedsatt fertilitet hos kvinner og menn. Topisk 5-FU anbefales ikke til kvinner og menn som forsøker å få barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er usannsynlig at legemidlet vil påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det brukes i henhold til angitt dosering og administrasjonsmåte.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med Tolak i kliniske studier var reaksjoner på applikasjonsstedet. Det ble gjennomført en vurdering av tolerabilitet på applikasjonsstedet i de kliniske studiene (se pkt. 5.1). Lokale reaksjoner relatert til tolerabilitet, forbundet med den farmakologiske virkningen av 5-FU, inkluderte erytem, avflassing/tørrhet, ødem, skorpedannelse, erosjoner, svie / brennende følelse og pruritus, med en forekomst på 62 % til 99 % etter symptom. Disse lokale reaksjonene var milde med en forekomst på 17 % til 37 % etter symptom, moderate med en forekomst på 22 % til 44 % etter symptom og alvorlige med en forekomst på 6 % til 38 % etter symptom. Reaksjonene var forbigående, med en topp etter 4 ukers behandling og gikk over innen 2–4 uker etter avsluttet behandling (se også normal respons i pkt. 4.4).

I tillegg til reaksjoner på applikasjonsstedet ble det rapportert om insomni, neseubehag, faryngitt, kvalme, periorbitalt ødem, impetigo, utslett og blemmer på leppene med en frekvens på under 1 %.

Bivirkningstabell
Tabellen under viser bivirkninger rapportert hos AK-pasienter behandlet med Tolak én gang daglig i 4 uker under de primære kliniske studiene og bivirkninger rapportert spontant.

Frekvensene er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	**Foretrukne MedDRA-termer** ***Frekvens***		
	Vanlige	**Mindre vanlige**	**Ikke kjent**
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Impetigo Faryngitt	
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhets-reaksjoner
Psykiatriske lidelser		Insomni	
Øyesykdommer	Øyeirritasjon	Opphovnede øyne Periorbitalt ødem Økt lakrimasjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseubehag	
Gastrointestinale sykdommer		Blemmer på leppene Kvalme	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på applikasjonsstedet: - irritasjon - smerter - reaksjon - erytem - pruritus - inflammasjon - ødem	Reaksjoner på applikasjonsstedet: - blødning - erosjon - dermatitt - ubehag - tørrhet - parestesi - fotosensitivitetsreaksjon	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Overfølsomhetsreaksjoner
Det er ikke blitt rapportert om overfølsomhetsreaksjoner under de kliniske studiene med Tolak. Det er imidlertid rapportert om allergisk kontaktdermatitt (forsinket overfølsomhetsreaksjon) ved bruk av topiske 5-FU-legemidler og Tolak etter markedsføring.

Fotosensitivitet
Topisk 5-FU er assosiert med fotosensitivitetsreaksjoner, inkludert alvorlig solbrenthet. Det ble rapportert om fotosensitivitetsreaksjon hos én person (0,3 %) under de primære kliniske studiene med Tolak. Det bør bemerkes at det også ble rapportert om fotosensitivitetsreaksjon hos én person i placebogruppen.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved påføring på huden som anbefalt, er det usannsynlig at det vil forekomme systemisk forgiftning med 5-FU. Påføring i betydelig høyere dosering enn anbefalt kan resultere i økt frekvens av reaksjoner på applikasjonsstedet og deres alvorlighetsgrad.

Det finnes ikke noe kjent klinisk tilfelle av utilsiktet inntak av Tolak, men dersom dette skulle skje, kan tegn på en overdose av 5-FU være kvalme, oppkast, diaré og stomatitt.
I alvorlige tilfeller kan det forekomme bloddyskrasier. Det skal foretas daglig blodtelling av hvite blodceller og hensiktsmessige tiltak skal iverksettes for å forebygge systemisk infeksjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: pyrimidinanaloger, ATC-kode: L01BC02

Tolak er et topisk cytostatikum som har fordelaktig terapeutisk effekt på neoplastiske og pre-neoplastiske hudlesjoner (tidligere ikke synlige) mens det har mindre effekt på normale celler.

Virkningsmekanisme
Virkestoffet fluorouracil (5-FU) er et cytostatikum som har en antimetabolitt-effekt. På grunn av den strukturelle likheten med tymin (5-metyluracil) i nukleinsyrer forhindrer 5-FU dannelsen og bruken av dette. På den måten hemmes både DNA- og RNA-syntese, noe som kan føre til veksthemming.

Klinisk sikkerhet og effekt
Sikkerhet og effekt av Tolak ble evaluert i to primære, randomiserte, kontrollerte multisenterstudier (studie 1 og studie 2) hos pasienter med minst 5 synlige aktinisk keratose-lesjoner i ansiktet, hodebunnen og/eller øret (ikke større enn 1 cm). Studie 1 sammenlignet Tolak med en allerede godkjent aktiv komparator (5-FU 5 % påført to ganger daglig) og en negativ placebokontroll (vehikkel). Studie 2 var en placebokontrollert studie. Påføring av legemidlet én gang daglig i 4 uker involverte behandling av hele området i ansiktet og/eller ørene og/eller hodebunnen der aktinisk keratose-lesjoner var identifisert ved baseline. En høy andel av pasientene i disse studiene påførte Tolak krem på et stort hudområde på mellom 240 cm^2–961 cm^2. Alle effektendepunkter ble evaluert 4 uker etter avsluttet behandling. Alle pasientene var kaukasiere med en gjennomsnittlig alder på omtrent 68 år (33 - 89 år). Gjennomsnittlig antall aktiniske keratoser var 14,4 og 16,2 (studie 1) og 19,2 og 23,2 (studie 2), i henholdsvis Tolak- og placebogruppen.

Som vist i tabell 1 ble det i begge studiene vist overlegenhet sammenlignet med placebo.
I studie 1 var forskjellen i «100 % komplett tilheling» for Tolak (5-FU 4 %, én gang daglig: 54,4 %) minus aktiv komparator (5-FU 5 %, to ganger daglig: 57,9 %) 3,5 % med en nedre 97,5 % konfidensgrense på -11,11 %. Forskjellen i «75 % komplett tilheling» for Tolak (80,5 %) minus aktiv komparator (80,2 %) var 0,3 % med en nedre 97,5 % konfidensgrense på -5,94 % i ITT-populasjonen (intention to treat) (med tilsvarende resultater i per-protokoll-populasjonen).

Tabell 1: Pasienter med 100 % og 75 % tilheling av aktinisk keratose-lesjoner 4 uker etter avsluttet behandling

	Tolak krem (5-FU 4 %, én gang daglig) % (n/N)	Placebo % (n/N)	Aktiv komparator (5-FU 5 %, to ganger daglig)
	Pasienter med 100 % tilheling av aktinisk keratose-lesjoner		
Studie 1	54,4 % (192/353)	4,3 % (3/70)	57,9 % (202/349)
Studie 2	24 % (12/50)	4 % (2/50)	
	Pasienter med 75 % tilheling av aktinisk keratose-lesjoner		
Studie 1	80,5 % (284/353)	7,1 % (5/70)	80,2 % (280/349)
Studie 2	74 % (37/50)	10 % (5/50)	

Sikkerhet ved 4-ukers behandling med Tolak ble evaluert opptil 4 uker etter avsluttet behandling. De fleste rapporterte bivirkninger og lokale hudreaksjoner var av mild til moderat alvorlighetsgrad og forsvant uten sekvele.

Evaluering av tolerabilitet
I tillegg til å samle inn informasjon om bivirkninger ble tolerabilitet på applikasjonsstedet vurdert ved hvert legebesøk fra baseline til 4 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8). I den forbindelse ble pasientene i de kliniske studiene overvåket for lokale reaksjoner knyttet til tolerabilitet. Dette inkluderte erytem, avflassing/tørrhet, ødem, skorpedannelse, erosjoner, svie / brennende følelse og pruritus (se tabell 2).

Tabell 2: Evaluering av tolerabilitet i primære kliniske studier (forekomst av reaksjoner på applikasjonsstedet i forbindelse med 4-ukers behandling med Tolak krem)

Parameter	**5-FU 4 % krem (N = 369) n (%)**		Aktiv komparator (5-FU 5 %) **(N = 300) n (%)**		**Vehikkel krem (N = 116) n (%)**	
	Alle grader	**Alvorlig**	**Alle grader**	**Alvorlig**	**Alle grader**	**Alvorlig**
Erytem	364 (99 %)	139 (38 %)	293 (98 %)	140 (47 %)	83 (72 %)	0 (0 %)
Avflassing/ tørrhet	330 (89 %)	71 (19 %)	260 (87 %)	75 (25 %)	82 (71 %)	0 (0 %)
Skorpedannelse	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 %)
Svie / brennende følelse	280 (76 %)	69 (19 %)	260 (87 %)	81 (27 %)	27 (23 %)	0 (0 %)
Ødem	230 (62 %)	21 (6 %)	203 (68 %)	24 (8 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Erosjoner	228 (62 %)	35 (9 %)	199 (66 %)	35 (12 %)	5 (4 %)	0 (0 %)

Langtidseffekt – tilbakevendende lesjoner
Etter å ha fullført de to primære kliniske studiene, ble pasientene som fikk behandling med Tolak fulgt opp i 12 måneder med hensyn til tilbakevendende lesjoner. Av de 184 pasientene i tilbakefallsanalysen var 83 (45,1 %) pasienter fortsatt uten lesjoner 12 måneder etter behandlingsslutt og 101 (54,9 %) pasienter opplevde tilbakefall innen 12 måneder.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Tolak i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av aktinisk keratose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Eldre
Av de 403 pasientene som ble behandlet med Tolak i de kliniske fase III-studiene, var 204 pasienter 68 år og eldre, mens 199 pasienter var under 68 år.
Ingen generelle forskjeller ble observert mellom de to gruppene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
5-FU viser lav absorpsjon etter topisk påføring. I en systemisk absorpsjonsstudie med topisk påført Tolak hadde 8 av 21 pasienter ikke-detekterbare nivåer (< 1 ng/ml) av 5-FU. Blant pasientene med detekterbare nivåer av 5-FU i plasma, ble det høyeste nivået av 5-FU i plasma vanligvis observert 1 time etter påføring, og observert maksimal konsentrasjon var på mellom 1,1–7,4 ng/ml.

Biotransformasjon
5-FU kan metaboliseres ved katabolisme eller anabolisme, i likhet med endogent uracil. Det hastighetsbegrensende steget i metabolismen av 5-FU er omdanning til 5-6-dihydrofluorouracil av enzymet DPD.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ingen tilgjengelige prekliniske data på akutt og subkronisk toksisitet av 5-FU etter topisk påføring.
Systemisk administrering med høye doser av 5-FU tyder på potensielle teratogene eller embryotoksiske effekter hos mus, rotter, hamstre og aper.
Fertilitetsstudier med systemisk 5-FU resulterte i nedsatt fertilitet hos gnagere av hannkjønn og i en reduksjon av drektighetsrater hos gnagere av hunnkjønn.

5-FU har ikke potensial til å indusere punktmutasjoner verken i bakterier eller i mammalske celler *in vitro* eller *in vivo*. 5-FU induserte kromosomavvik og/eller mikrokjerner *in vitro* i flere cellelinjer og var klastogent etter intraperitoneal eller oral administrering hos mus og rotter og etter topisk påføring hos mus. Det ble ikke funnet evidens for karsinogenisitet i flere studier med rotter eller mus etter intravenøs eller oral administrering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Stearoylmakrogolglyserider
Butylhydroksytoluen (E 321)
Cetylalkohol
Sitronsyre (E 330)
Glycerol (E 422)
Isopropylmyristat
Metylglucet-10
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Propylparahydroksybenzoat
Vann, renset
Jordnøttolje, renset
Natriumhydroksid (E 524)
Stearinsyre
Stearylalkohol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 4 uker

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumstube med membran, dekket på innsiden med en epoksyfenollakk, og med en skrukork for gjennomhulling av polypropylen.

Pakningsstørrelser: 20 g og 40 g.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Medicament
Les cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12224

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. januar 2020
Dato for siste fornyelse: 9. oktober 2024

10. OPPDATERINGSDATO

11.09.2025