

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOLAK 40 mg/g, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

fluorouracile (5-FU)..... 40,0 mg
pour 1 g de crème

Excipients à effet notoire :

- Butylhydroxytoluène (E 321) (2,0 mg/g)
- Alcool cétylique (20,0 mg/g)
- Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) (1,8 mg/g)
- Parahydroxybenzoate de propyle (0,2 mg/g)
- Huile d'arachide raffinée (100,0 mg/g)
- Alcool stéarylique (20,0 mg/g)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème

Crème blanche à blanc cassé avec un pH alcalin de 8,3 à 9,2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

TOLAK est indiqué dans le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

TOLAK doit être appliqué une fois par jour en quantité suffisante pour couvrir toute la zone de peau affectée du visage et/ou des oreilles et/ou du cuir chevelu sur laquelle des lésions de KA ont été identifiées. Il doit être appliqué en couche fine, en utilisant le bout des doigts pour masser

doucement le médicament afin de le faire pénétrer de manière uniforme dans la peau.

Dans le cadre de l'évaluation des options pour le traitement des lésions récurrentes, le médecin doit tenir compte du fait qu'un traitement répété par TOLAK en cas de récurrence n'a pas été formellement évalué. Dans les études cliniques, l'intervalle entre le traitement initial et le retraitement par TOLAK allait de 7 à 13 mois (moyenne : 9,4 mois). Le nombre de retraitements par TOLAK est laissé à la discrétion du médecin responsable du traitement.

Durée du traitement

Appliquer TOLAK pendant une période de 4 semaines selon la tolérance.

Le développement d'une réponse inflammatoire est associé à l'action pharmacologique du 5-FU sur les cellules de KA dysplasiques. La manifestation clinique de la réponse se caractérise par des réactions cutanées locales telles qu'un érythème, une desquamation, une formation de croûtes, un prurit, une sensation de brûlure, un œdème et des érosions (voir rubrique 4.8). Ces réactions locales sont généralement légères à modérées, atteignant un pic d'intensité à la quatrième semaine de traitement. Elles sont passagères et disparaissent en 2 à 4 semaines après la fin du traitement (voir également le schéma normal de réponse à la rubrique 4.4).

En cas de gêne sévère au cours du traitement ou de réactions cutanées durant plus de 4 semaines, un traitement symptomatique (tel qu'un émollient ou des corticoïdes topiques) doit être proposé.

L'effet thérapeutique peut être évalué environ 4 semaines après la fin du traitement.

Mode d'administration

Avant l'application de TOLAK, il convient de laver, rincer puis sécher les zones à traiter.

Se laver soigneusement les mains après l'application de TOLAK crème (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de TOLAK dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible concernant la population pédiatrique puisque les enfants ne souffrent pas de kératose actinique.

Population âgée

Aucune étude portant spécifiquement sur des patients âgés n'a été réalisée. D'après les résultats des études cliniques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (65 ans et plus) (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique et rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

4.3. Contre-indications

TOLAK est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- chez les patients présentant une allergie à l'arachide ou au soja (voir rubrique 6.1) ;
- pendant la grossesse (voir rubrique 4.6) ;
- pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- en association avec la brivudine, la sorivudine et leurs analogues, car cela pourrait conduire à une augmentation substantielle des taux plasmatiques de 5-FU et de la toxicité associée. La brivudine et la sorivudine, des antiviraux analogues des nucléosides, sont des inhibiteurs puissants de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme qui métabolise le 5-FU (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne pas appliquer TOLAK directement dans les yeux, le nez, la bouche ou sur d'autres muqueuses en raison du risque d'irritation, d'inflammation locale et d'ulcération.

TOLAK ne doit pas être appliqué en cas d'atteinte de la barrière cutanée (plaies ouvertes ou peau lésée).

Le schéma normal de réponse inclut une phase inflammatoire précoce (généralement caractérisée par un érythème susceptible de devenir intense et marbré), une phase apoptotique (caractérisée par une érosion cutanée) et finalement une cicatrisation (lorsqu'une épithélialisation survient). La manifestation clinique de la réponse apparaît généralement au cours de la deuxième semaine de traitement. Toutefois, ces effets du traitement peuvent parfois être plus sévères (voir rubrique 4.8). En cas de gêne sévère au cours du traitement ou de réactions cutanées durant plus de 4 semaines, un traitement symptomatique (tel qu'un émoullient ou des corticoïdes topiques) doit être proposé (voir rubrique 4.2).

L'utilisation d'un pansement occlusif peut majorer les réactions cutanées inflammatoires.

Effets indésirables ophtalmiques

Des cas de troubles cornéens et conjonctivaux ont été observés en cas d'utilisation de 5-FU topique. Il convient d'éviter toute application dans la zone périoculaire. Afin d'éviter tout transfert du médicament dans les yeux et/ou sur les lentilles de contact et sur la zone périoculaire pendant et après l'application, les patients doivent se laver soigneusement les mains après l'application de TOLAK. En cas d'exposition accidentelle, le patient doit se rincer l'œil ou les yeux avec une grande quantité d'eau.

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de dermatite de contact allergique (réaction d'hypersensibilité retardée) ont été observés avec des médicaments topiques à base de 5-FU. Une hypersensibilité retardée doit être suspectée en cas de prurit ou d'eczéma sévères sur le site d'application ou à distance.

Bien qu'il existe un risque de réaction d'hypersensibilité retardée au 5-FU, le test épicutané visant à confirmer l'hypersensibilité peut ne pas être concluant.

Photosensibilité

Le 5-FU topique est associé à des réactions de photosensibilité. L'exposition au rayonnement ultraviolet, notamment par l'exposition à la lumière du soleil ou par l'utilisation de lampes solaires ou de lits de bronzage, doit être évitée au cours du traitement par TOLAK.

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Il est peu probable que l'absorption percutanée de fluorouracile donne lieu à des effets indésirables systémiques notables liés au médicament lorsque TOLAK est administré conformément au résumé des caractéristiques du produit. Cependant, cette probabilité augmente si le produit est utilisé sur des zones de peau dont la fonction de barrière est diminuée (par ex., des coupures), si le produit est appliqué sous un pansement occlusif, et/ou s'il est administré à des personnes qui présentent un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). La DPD est une enzyme jouant un rôle clé dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile. La détermination de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsque qu'une toxicité systémique liée au médicament est confirmée ou suspectée. Des cas de toxicité accrue ont été rapportés chez des patients qui avaient une activité réduite de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase. En cas de toxicité médicamenteuse systémique suspectée, le traitement par TOLAK doit être arrêté. Les patients présentant un déficit connu en DPD doivent faire l'objet d'une surveillance intensive visant à identifier les signes et symptômes d'une toxicité systémique au cours du traitement par 5-FU topique.

Un intervalle d'au moins quatre semaines doit séparer le traitement par des antiviraux analogues des nucléosides, tels que la brivudine et la sorivudine, et l'application cutanée topique de TOLAK.

TOLAK contient :

- du butylhydroxytoluène (E 321), qui peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses ;
- de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact) ;
- du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La brivudine et la sorivudine, des antiviraux analogues des nucléosides, sont des inhibiteurs puissants de la DPD, une enzyme qui métabolise le 5-FU (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante de ces médicaments et de TOLAK est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du 5-FU chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence que le 5-FU est tératogène (voir rubrique 5.3).

Le risque potentiel chez l'être humain est inconnu. Par conséquent, TOLAK ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Si une grossesse survient pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu et la patiente doit être informée des risques pour l'enfant de survenue d'effets indésirables liés au traitement. De

même, un conseil génétique est recommandé.

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique du fluorouracile, les femmes en âge de procréer ne doivent pas débuter de grossesse et doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement topique par 5-FU et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace et ne pas engendrer d'enfant pendant le traitement avec le 5-FU et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du 5-FU dans le lait maternel. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence que le 5-FU est tératogène (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Par conséquent, TOLAK ne doit pas être utilisé chez les mères qui allaitent (voir rubrique 4.3). Si son utilisation pendant l'allaitement s'avère absolument nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques chez l'être humain concernant les effets du 5-FU topique sur la fertilité.

Les expériences réalisées chez diverses espèces ont mis en évidence une altération de la fertilité et de la performance en matière de reproduction en cas d'utilisation de 5-FU systémique. L'utilisation de 5-FU topique est susceptible d'altérer la fertilité féminine et masculine. Le 5-FU topique n'est pas recommandé chez les hommes et les femmes qui essaient de concevoir un enfant.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est peu probable que le traitement ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lorsque le 5-FU est utilisé conformément aux instructions posologiques.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les événements les plus fréquemment rapportés chez les sujets traités par TOLAK dans les études cliniques pivotales étaient les réactions au site d'application. Une évaluation de la tolérance au site d'application a été réalisée dans le cadre des études cliniques pivotales (voir rubrique 5.1). Les réactions locales liées à la tolérance et associées à l'action pharmacologique du 5-FU incluaient l'érythème, la desquamation/sécheresse, l'œdème, la formation de croûtes, les érosions, les picotements/sensations de brûlure et le prurit avec une incidence allant de 62 à 99 % en fonction du symptôme. Ces réactions locales ont été légères (incidence de 17 à 37 % en fonction du symptôme), modérées (incidence de 22 à 44 % en fonction du symptôme) et sévères (incidence de 6 à 38 % en fonction du symptôme). Elles ont été passagères, avec un pic d'intensité à la quatrième semaine de traitement, et ont disparu en 2 à 4 semaines après la fin du traitement (voir également le schéma normal de réponse à la rubrique 4.4).

Outre les réactions au site d'application, des cas d'insomnie, de gêne nasale, de pharyngite, de nausées, d'œdème périorbitaire, d'impétigo, d'éruption cutanée et de bulle labiale ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 %.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables signalés chez des patients souffrant de KA et traités par TOLAK une fois par jour pendant 4 semaines dans le cadre des études cliniques pivotales et ayant fait l'objet d'un signalement spontané.

Leur fréquence est définie comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Impétigo Pharyngite	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques		Insomnie	
Affections oculaires	Irritation oculaire	Gonflement oculaire Augmentation de la sécrétion lacrymale	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Gêne nasale	
Affections gastro-intestinales		Bulle labiale Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		?dème périorbitaire Éruption cutanée	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Troubles au site d'application : <ul style="list-style-type: none"> • irritation • douleur • réaction • érythème • prurit • inflammation • ?dème 	Troubles au site d'application : <ul style="list-style-type: none"> • saignement • érosion • dermatite • gêne • sécheresse • paresthésie • réaction de photosensibilité 	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Réactions d'hypersensibilité

Bien qu'aucun cas n'ait été signalé dans le cadre des essais cliniques pivotaux portant sur TOLAK, des cas de dermatite de contact allergique (réaction d'hypersensibilité retardée) ont été signalés avec des médicaments topiques contenant du 5-FU et avec TOLAK depuis la première autorisation de mise sur le marché.

Photosensibilité

Le 5-FU topique est associé à des réactions de photosensibilité, notamment à des brûlures solaires sévères. Une réaction de photosensibilité a été signalée chez un sujet (0,3 %) dans le cadre des études cliniques pivotales portant sur TOLAK. Il convient de noter qu'une réaction de photosensibilité a également été signalée chez un sujet dans le groupe véhicule.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

En cas d'application cutanée respectant les recommandations, l'intoxication systémique au 5-FU est peu probable. L'application de doses significativement supérieures à celles recommandées

peut entraîner une augmentation de la fréquence et de la sévérité des réactions au site d'application.

Il n'existe aucun cas connu d'ingestion accidentelle de TOLAK. Cependant, si cela devait se produire, les signes d'un surdosage en 5-FU peuvent inclure nausées, vomissements, diarrhée et stomatite.

Des dyscrasies sanguines peuvent apparaître dans des cas sévères. Une évaluation quotidienne de la numération des leucocytes doit être réalisée et les mesures appropriées doivent être prises en conséquence pour prévenir toute infection systémique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analogues de la pyrimidine, code ATC : L01BC02.

TOLAK est une préparation cytostatique topique qui exerce une action thérapeutique bénéfique sur les lésions cutanées néoplasiques et prénéoplasiques (non visibles auparavant), tout en ayant un effet moindre sur les cellules normales.

Mécanisme d'action

La substance active, le fluorouracile (FU), est un agent cytostatique qui dispose d'un effet antimétabolites. En raison de la similarité de sa structure avec celle de la thymine (5-méthyluracile) contenue dans les acides nucléiques, le FU prévient sa formation et son utilisation et inhibe ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN, ce qui a pour résultat une inhibition de la croissance.

Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité de TOLAK ont été évaluées dans deux études pivotales, multicentriques, randomisées et contrôlées (étude 1 et étude 2) menées auprès de sujets présentant au moins 5 lésions visibles de kératose actinique sur le visage, le cuir chevelu et/ou les oreilles (ne dépassant pas 1 cm). L'étude 1 comparait TOLAK à un comparateur actif déjà autorisé (5-FU à 5 %) (deux fois par jour) et à un témoin placebo négatif (véhicule). L'étude 2 était une étude contrôlée contre placebo. L'application du médicament, une fois par jour pendant 4 semaines, impliquait le traitement en champ de toute la zone du visage et/ou des oreilles et/ou du cuir chevelu sur laquelle des lésions de kératose actinique avaient été identifiées à l'inclusion. Une forte proportion des patients de ces études appliquait TOLAK crème sur une zone cutanée étendue dont la superficie était comprise entre 240 et 961 cm². Tous les critères d'évaluation de l'efficacité ont été mesurés 4 semaines après la fin du traitement. Les sujets étaient tous de type caucasien, avec une moyenne d'âge d'environ 68 ans (33 à 89 ans). Le nombre moyen de lésions de kératose actinique était de 14,4 et de 16,2 (essai 1) et de 19,2 et 23,2 (essai 2) dans les groupes TOLAK et placebo respectivement.

Comme le montre le tableau 1, la supériorité par rapport au véhicule a été démontrée dans les deux études.

Dans l'étude 1, la différence de « taux de réduction complète à 100% » de TOLAK (5-FU 4% ; une fois par jour) (54.4%) moins le comparateur actif (5-FU 5% ; deux fois par jour) (57.9%) était de 3.5% avec la limite inférieure de confiance de 97.5% de ? 11.11%. La différence de « taux de réduction complète à 75% » de TOLAK (80.5%) moins le comparateur actif (80.2%) était de 0.3% avec la limite inférieure de confiance de 97.5% de ? 5.94% dans la population en intention de traiter (avec des résultats similaires dans la population per protocole).

Tableau 1 : Sujets ayant présenté une réduction de 100 % et de 75 % des lésions de kératose actinique 4 semaines après le traitement

	TOLAK Crème (5-FU 4% ; une fois par jour)% (n/N)	Véhicule % (n/N)	Comparat à 5 % ; c
Sujets ayant présenté une réduction de 100 % des lésions de kératose actinique			
Essai 1	54,4 % (192/353)	4,3 % (3/70)	57,9 % (20
Essai 2	24 % (12/50)	4 % (2/50)	
Sujets ayant présenté une réduction de 75 % des lésions de kératose actinique			
Essai 1	80,5 % (284/353)	7,1 % (5/70)	80,2 % (28
Essai 2	74 % (37/50)	10 % (5/50)	

La sécurité du traitement par TOLAK sur 4 semaines a été évaluée jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement. La majorité des effets indésirables signalés et des réponses cutanées locales étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu sans séquelles.

Évaluation de la tolérance

Outre le recueil des effets indésirables, l'évaluation de la tolérance au site d'application a été réalisée à chaque visite, de l'inclusion jusqu'à la quatrième semaine après le traitement (voir rubrique 4.8). À cet égard, les études cliniques pivotales ont surveillé spécifiquement les réactions locales liées à la tolérance, notamment l'érythème, la desquamation/sécheresse, l'œdème, la formation de croûtes, les érosions, les picotements/sensations de brûlure et le prurit (voir tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2 : Évaluation de la tolérance dans les études cliniques pivotales (incidence des réactions au site d'application survenues avec 4 semaines de traitement par TOLAK crème)

Paramètre	5-FU à 4 % en crème (N = 369) n (%)		Comparateur actif (5-FU à 5 %) (N = 300) n (%)		Véhicule de la crème de 5-FU à 4 % (N = 116) n (%)	
	Tous grades confondus	Sévères	Tous grades confondus	Sévères	Tous grades confondus	Sévères
Érythème	364 (99 %)	139 (38 %)	293 (98 %)	140 (47 %)	83 (72 %)	0 (0 %)
Desquamation/ Sécheresse	330 (89 %)	71 (19 %)	260 (87 %)	75 (25 %)	82 (71 %)	0 (0 %)
Formation de croûtes	295 (80 %)	67 (18 %)	258 (86 %)	74 (25 %)	19 (16 %)	0 (0 %)
Prurit	286 (78 %)	49 (13 %)	258 (86 %)	66 (22 %)	26 (22 %)	1 (1 %)
Picotements/ Brûlure	280 (76 %)	69 (19 %)	260 (87 %)	81 (27 %)	27 (23 %)	0 (0 %)
Œdème	230 (62 %)	21 (6 %)	203 (68 %)	24 (8 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Érosions	228 (62 %)	35 (9 %)	199 (66 %)	35 (12 %)	5 (4 %)	0 (0 %)

Efficacité à long terme ? récurrence des lésions

Après avoir terminé les deux études cliniques pivotales, les patients traités par TOLAK ont été suivis pendant 12 mois dans le but d'identifier toute récurrence des lésions. Sur les 184 patients inclus dans l'analyse de la récurrence, 83 (45,1 %) ne présentaient aucune lésion 12 mois après le traitement et 101 patients (54,9 %) ont présenté une récurrence au cours des 12 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec TOLAK dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la kératose actinique (voir rubrique 4.2 pour les informations relatives à l'utilisation pédiatrique).

Population âgée

Sur les 403 sujets traités par TOLAK dans le cadre des essais cliniques de phase III, 204 étaient âgés de 68 ans ou plus alors que 199 sujets avaient moins de 68 ans.

Il n'a été observé aucune différence globale entre les deux groupes en ce qui concerne l'efficacité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le 5-FU présente une faible absorption après application cutanée. Dans une étude portant sur l'absorption systémique de TOLAK en application topique, 8 des 21 patients présentaient des taux de 5-FU indétectables (< 1 ng/ml). Parmi les patients présentant des taux plasmatiques de 5-FU détectables, le taux plasmatique le plus élevé était généralement observé 1 heure après l'application et la concentration maximale observée allait de 1,1 à 7,4 ng/ml.

Le 5-FU pourrait être métabolisé par des voies cataboliques ou anaboliques, qui sont similaires à celles de l'uracile endogène. L'étape cinétiquement déterminante dans le métabolisme du 5-FU est la conversion en 5-6-dihydrofluorouracil par l'enzyme DPD.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'existe pas de donnée expérimentale sur la toxicité aiguë et subchronique du 5-FU après application topique.

L'administration systémique de fortes doses de 5-FU a mis en évidence un risque d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez la souris, le rat, le hamster et le singe.

Les études de fertilité réalisées avec le 5-FU systémique ont entraîné une altération de la fertilité des mâles et une réduction des taux de gestation chez les rongeurs femelles.

Le 5-FU ne peut pas induire de mutations ponctuelles que ce soit dans des cellules de bactéries ou des cellules de mammifères in vitro ou in vivo. Il a induit des aberrations chromosomiques et/ou des micronoyaux in vitro dans plusieurs lignées cellulaires et était clastogène après administration IP ou orale chez la souris et le rat et après application dermique chez la souris. Il n'a été mis en évidence aucun signe de cancérogénicité dans plusieurs études menées chez le rat et la souris après administration intraveineuse ou orale.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Macrogolglycérides stéariques

Butylhydroxytoluène (E 321)

Alcool cétylique

Acide citrique (E 330)

Glycérol (E 422)

Myristate d'isopropyle

Methyl gluceth-10

Parahydroxybenzoate de méthyle (E 218)

Parahydroxybenzoate de propyle

Eau purifiée

Huile d'arachide raffinée

Hydroxyde de sodium (E 524)

Acide stéarique

Alcool stéarylique

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation : 2 ans

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 4 semaines

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium avec membrane, recouvert intérieurement d'un vernis époxyphénolique et fermé par un bouchon à vis perceur en polypropylène.

Présentations : 20 g et 40 g

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT

LES CAUQUILLOUS

81500 LAVAUUR

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• 34009 301 932 6 6 : Tube (Aluminium) de 20 g.

• 34009 301 932 7 3 : Tube (Aluminium) de 40 g.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I