

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tolak 40 mg/g crema

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema contiene 40,0 mg de fluorouracilo (5-FU).

#### Excipientes con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E 321) (2,0 mg/g),  
alcohol cetílico (20,0 mg/g),  
parahidroxibenzoato de metilo (E 218) (1,8 mg/g),  
parahidroxibenzoato de propilo (0,2 mg/g),  
aceite de arachis refinado (aceite de cacahuete) (100,0 mg/g),  
alcohol estearílico (20,0 mg/g),

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema

Crema de color blanco o blanquecino con un pH alcalino de 8,3 a 9,2

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tolak está indicado en el tratamiento tópico de la queratosis actínica (QA) no hiperqueratósica y no hipertrófica (grado I y II de Olsen) de la cara, las orejas y/o el cuero cabelludo en pacientes adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Tolak deberá aplicarse una vez al día en cantidad suficiente para cubrir por completo con una fina capa la superficie de piel actínica afectada de la cara y/o las orejas y/o el cuero cabelludo en la que se hayan identificado lesiones de QA, realizando un suave masaje con las puntas de los dedos para distribuir uniformemente el medicamento sobre la piel.

Al valorar las opciones para tratar las lesiones recurrentes, el médico debe tener en cuenta que no se ha evaluado formalmente el tratamiento repetido con Tolak en caso de recurrencia. En los estudios clínicos, el tiempo transcurrido entre el tratamiento inicial y el retratamiento con Tolak osciló entre 7 y 13 meses (media: 9,4 meses). El número de retratamientos con Tolak será decisión del médico.

##### Duración del tratamiento

Aplicar Tolak durante un periodo de 4 semanas, si se tolera.

La aparición de una respuesta inflamatoria se asocia a la acción farmacológica del 5-FU sobre las células displásicas de la QA. La manifestación clínica de la respuesta se caracteriza por reacciones cutáneas locales que incluyen eritema, descamación, formación de costras, prurito, quemazón, edema y erosiones (ver sección 4.8). Estas reacciones locales son fundamentalmente de carácter leve a moderado y alcanzan su punto máximo a las 4 semanas de tratamiento. Son de naturaleza transitoria y se resuelven en un plazo de 2 a 4 semanas tras finalizar el tratamiento (ver también el patrón normal de respuesta en la sección 4.4).

En caso de molestias intensas durante el tratamiento o si las reacciones cutáneas duran más de 4 semanas, deberá ofrecerse al paciente un tratamiento sintomático (como emolientes o corticoides tópicos).

Los efectos terapéuticos deberán evaluarse aproximadamente 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

#### Forma de administración

Antes de aplicar Tolak, lavar, aclarar y secar las zonas de tratamiento.

Lavarse bien las manos tras la aplicación de la crema Tolak (ver sección 4.4).

#### **Poblaciones especiales**

##### Población pediátrica

No hay un uso específico de Tolak en la población pediátrica. No se dispone de datos en la población pediátrica puesto que los niños no sufren queratosis actínica.

##### Población de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. Conforme a los resultados de los estudios clínicos, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes a partir de 65 años (ver sección 5.1).

#### **Insuficiencia renal y hepática:**

No es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Tolak está contraindicado:

- En pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- En pacientes alérgicos a los cacahuetes o la soja (ver sección 6.1).
- Durante el embarazo (ver sección 4.6).
- Durante la lactancia (ver sección 4.6).
- En combinación con brivudina, sorivudina y sustancias análogas, ya que pueden aumentar sustancialmente los niveles plasmáticos de 5-FU y la toxicidad asociada. Los fármacos nucleosídicos antivirales brivudina y sorivudina son inhibidores potentes de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que metaboliza el 5-FU (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No aplicar Tolak directamente en los ojos, la nariz, la boca u otras mucosas, ya que puede provocar irritación, inflamación local y ulceración. En caso de que se produzca dicho contacto, lavar la crema con abundante agua.

Tolak no debe aplicarse en heridas abiertas o sobre piel dañada en la cual esté alterada la barrera cutánea.

El patrón de respuesta normal incluye: una fase temprana inflamatoria (caracterizada normalmente por eritema que puede llegar a ser intenso y con manchas), una fase apoptótica (caracterizada por erosión cutánea) y, por último, la cicatrización (con la correspondiente epitelización). La manifestación clínica de la respuesta se produce por lo general en la segunda semana de tratamiento. Sin embargo, estos efectos del tratamiento pueden ser, en ocasiones, más intensos (ver sección 4.8). En caso de molestias intensas durante el tratamiento o si las reacciones duran más de 4 semanas, deberá ofrecerse al paciente un tratamiento sintomático (como emolientes o corticoides tópicos) (ver sección 4.2).

El vendaje oclusivo puede aumentar las reacciones inflamatorias cutáneas.

##### Reacciones adversas oftálmicas

Se han notificado trastornos corneales y conjuntivales con el 5-FU tópico. Evitar su aplicación en la zona periocular. Para evitar la transferencia del fármaco a los ojos y/o las lentes de contacto y a la zona periocular, el paciente debe lavarse bien las manos tras aplicar Tolak. Si se produjera una exposición accidental, el paciente deberá lavarse los ojos con abundante agua.

##### Reacciones de hipersensibilidad

Se ha observado dermatitis alérgica de contacto (reacción de hipersensibilidad de tipo retardado) con medicamentos tópicos que contienen 5-FU. Debe sospecharse una hipersensibilidad de tipo retardado si aparece prurito intenso o eczema en el lugar de aplicación o en una zona alejada.

Aunque el riesgo de una reacción de hipersensibilidad retardada al 5-FU existe, las pruebas epicutáneas para confirmar la hipersensibilidad pueden ser no concluyentes.

##### Fotosensibilidad

El 5-FU tópico se asocia a reacciones de fotosensibilidad. Debe evitarse la exposición a la radiación ultravioleta, como la luz del sol, lámparas solares y cabinas de bronceado durante el tratamiento con Tolak.

##### Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Es poco probable que se produzca una toxicidad farmacológica sistémica significativa a través de la absorción percutánea de fluorouracilo cuando se administra Tolak conforme a la ficha técnica autorizada. No obstante, esta probabilidad aumenta si el producto se utiliza en zonas de la piel que han sufrido un deterioro de la función de barrera (p. ej., cortes), si se aplica debajo de un apósito oclusivo y/o si se administra en personas con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La DPD es una enzima fundamental en el metabolismo y la eliminación del fluorouracilo. Cuando exista una sospecha de toxicidad farmacológica sistémica o se haya confirmado, se puede considerar realizar una medición de la actividad de la DPD. Se han notificado casos de aumento de la toxicidad en pacientes con una actividad reducida de la

enzima dihidropirimidina deshidrogenasa. Si se sospecha la existencia de una toxicidad farmacológica sistémica, se debe interrumpir el tratamiento con Tolak.

Los pacientes con deficiencia conocida de DPD deben someterse a un estricto control para detectar signos y síntomas de toxicidad sistémica durante el tratamiento con 5-FU tópico.

El tratamiento con los análogos nucleosídicos antivirales brivudina o sorivudina y la aplicación tópica de Tolak deben estar separados por un intervalo de al menos 4 semanas.

Tolak contiene:

- Butilhidroxitolueno (E 321) que puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.
- Alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto).
- Parahidroxibenzoato de metilo (E 218) y parahidroxibenzoato de propilo que pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los análogos nucleosídicos antivirales brivudina y sorivudina son inhibidores potentes de la enzima DPD que metaboliza el 5-FU (ver sección 4.4). El uso concomitante de estos fármacos con Tolak está contraindicado (ver sección 4.3).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No hay datos relativos al uso de 5-FU en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado que el 5-FU es teratógeno (ver sección 5.3).

Se desconoce el riesgo para los seres humanos, por lo que Tolak no debe utilizarse durante el embarazo (ver sección 4.3).

Si se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento y se debe informar a la paciente del riesgo de efectos adversos relacionados con el tratamiento para el niño y se recomienda asesoramiento genético.

##### Anticoncepción en hombres y mujeres.

Debido al potencial genotóxico del fluorouracilo, las mujeres en edad fértil no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con 5-FU tópico y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el mismo y durante 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz y deben evitar concebir un hijo durante el tratamiento con 5-FU tópico y durante los 3 meses después de finalizar el tratamiento.

##### Lactancia

No se dispone de información relativa a la excreción del 5-FU en la leche materna. Los estudios realizados en animales han mostrado que el 5-FU es teratógeno (ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo para el

niño lactante , por lo que Tolak no debe utilizarse en madres lactantes (ver sección 4.3). Si es absolutamente necesario su uso durante este periodo, la lactancia materna debe interrumpirse.

### Fertilidad

No se dispone de datos clínicos en seres humanos relativos a los efectos del 5-FU tópico sobre la fertilidad.

Los experimentos realizados con varias especies animales han puesto de manifiesto que el 5-FU afecta a la fertilidad y al rendimiento reproductivo. El uso de 5-FU tópico podría afectar a la fertilidad masculina y femenina. No se recomienda el uso de 5-FU tópico en hombres y mujeres que estén intentando tener descendencia.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Es improbable que el tratamiento tenga efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas cuando se utiliza conforme a las instrucciones posológicas.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Tolak en los estudios clínicos pivotales fueron reacciones en la zona de aplicación. En los estudios clínicos pivotales se realizó una evaluación de la tolerabilidad en la zona de aplicación (ver sección 5.1). Las reacciones locales relacionadas con la tolerabilidad, asociadas a la acción farmacológica del 5-FU fueron eritema, descamación/sequedad, edema, formación de costras, erosiones, punzadas/ardor y prurito, con una incidencia del 62 % al 99 % según el síntoma. Estas reacciones locales fueron de carácter leve, con una incidencia del 17 % al 37 % según el síntoma; moderado, con una incidencia del 22 % al 44 % según el síntoma, y grave, con una incidencia del 6 % al 38 % según el síntoma. Fueron de naturaleza transitoria, alcanzaron su punto máximo a las 4 semanas de tratamiento y se resolvieron en un plazo de 2 a 4 semanas tras finalizar el tratamiento (ver también el patrón normal de respuesta en la sección 4.4).

Además de las reacciones en la zona de aplicación, se notificó también insomnio, molestia nasal, faringitis, náuseas, edema periorbitario, impétigo, erupción y ampolla labial con una frecuencia inferior al 1 %.

#### Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas notificadas espontáneamente por los pacientes con QA tratados con Tolak una vez al día durante 4 semanas en los estudios clínicos pivotales.

Su frecuencia se define utilizando las siguientes convenciones: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Según términos MedDRA frecuencia		
	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Impétigo Faringitis	

Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos oculares	Irritación ocular	Hinchazón ocular Edema periorbitario Lagrimeo aumentado	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Molestia nasal	
Trastornos gastrointestinales		Ampolla labial Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Trastornos en el lugar de aplicación: - irritación - dolor - reacción - eritema - prurito - inflamación - edema	Trastornos en el lugar de aplicación: - hemorragia - erosión - dermatitis - molestia - sequedad - parestesia - reacción de fotosensibilidad	

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

##### *Reacción de hipersensibilidad*

Aunque no se tiene constancia de ningún caso en los ensayos clínicos pivotales con Tolak, se ha notificado dermatitis alérgica de contacto (reacción de hipersensibilidad de tipo retardado) con medicamentos tópicos que contienen 5-FU y con Tolak desde la primera autorización de comercialización.

##### *Fotosensibilidad*

El 5-FU tópico se asocia a reacciones de fotosensibilidad que incluyen quemaduras solares graves. En los estudios clínicos pivotales con Tolak se notificó una reacción de fotosensibilidad en un paciente (0,3 %). Debe aclararse, sin embargo, que también un paciente del grupo del vehículo comunicó una reacción de fotosensibilidad.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

Cuando se aplica sobre la piel siguiendo las recomendaciones, es improbable una intoxicación sistémica con 5-FU. La aplicación de dosis considerablemente mayores que las recomendadas puede causar un aumento de la frecuencia de reacciones en el lugar de aplicación, así como de su gravedad.

No se conocen casos clínicos de ingestión accidental de Tolak; sin embargo, en caso de ocurrir, los signos de sobredosis de 5-FU serían náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis.

En casos graves pueden producirse discrasias sanguíneas. Se debe realizar un recuento diario de leucocitos y tomar las medidas adecuadas para prevenir una infección sistémica.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogos de la pirimidina, código ATC: L01BC02

Tolak es una preparación citostática tópica que ejerce un efecto terapéutico beneficioso sobre las lesiones cutáneas neoplásicas y preneoplásicas (no detectables a simple vista) con un efecto menor sobre las células normales.

#### Mecanismo de acción

El principio activo fluorouracilo (FU) es un agente citostático con efecto antimetabolito. Debido a la similitud estructural con la timina (5-metiluracilo) presente en los ácidos nucleicos, el FU impide su formación y utilización y, por consiguiente, inhibe la síntesis tanto del ADN como del ARN, lo que causa la inhibición del crecimiento.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Tolak se evaluaron en dos estudios pivotales multicéntricos, aleatorizados y controlados (ensayo 1 y ensayo 2) en pacientes con al menos 5 lesiones visibles de queratosis actínica en la cara, el cuero cabelludo y/o las orejas (de diámetro no superior a 1 cm). En el ensayo 1 se comparó Tolak con un comparador activo ya aprobado (5-FU al 5%) (dos veces al día) y con un placebo como control negativo (vehículo). El ensayo 2 fue un estudio controlado con placebo. La aplicación del medicamento (una vez al día durante 4 semanas) implicó tratar toda la superficie de la cara y/o las orejas y/o el cuero cabelludo en la que se habían identificado lesiones de queratosis actínica en la situación basal. Un elevado porcentaje de los pacientes de estos estudios se aplicó la crema Tolak en una gran superficie de la piel, de entre 240 cm<sup>2</sup> y 961 cm<sup>2</sup>. Todos los criterios de valoración de la eficacia se evaluaron a las 4 semanas de finalizar el tratamiento. Los pacientes eran caucásicos y su media de edad era de unos 68 años (de 33 a 89 años). El número medio de lesiones de queratosis actínica era de 14,4 y 16,2 (ensayo 1) y de 19,2 y 23,2 (ensayo 2), en los grupos de Tolak y de placebo, respectivamente.

Como se muestra en la tabla 1, en ambos ensayos se demostró la superioridad frente al vehículo. En el ensayo 1, la diferencia entre la "tasa de remisión completa, del 100%" de Tolak (5-FU al 4%; una vez al día) (54,4%) menos el comparador activo (5-FU al 5%; dos veces al día) (57,9%), fue del 3,5%, con un límite inferior del intervalo de confianza del 97,5% de -11,11%. La diferencia entre la "tasa de remisión completa, del 75%" de Tolak (80,5%) menos el comparador activo (80,2%), fue del 0,3%, con un límite inferior del intervalo confianza del 97,5% de -5,94% en la población por intención de tratar (con resultados similares en la población por protocolo).

**Tabla 1: Pacientes con el 100 % y el 75 % de remisión de las lesiones de queratosis actínica a las 4 semanas de finalizar el tratamiento**

		Tolak crema (5-FU al 4%; una vez al día) % (n/N)	Vehículo % (n/N)	Comparador activo (5-FU al 5%; dos veces al día)
Pacientes con el 100 % de remisión de las lesiones de queratosis actínica				
Ensayo 1		54,4% (192/353)	4,3% (3/70)	57,9% (202/349)
Ensayo 2		24% (12/50)	4% (2/50)	
Pacientes con el 75 % de remisión de las lesiones de queratosis actínica				
Ensayo 1		80,5% (284/353)	7,1% (5/70)	80,2% (280/349)
Ensayo 2		74% (37/50)	10% (5/50)	

La seguridad del tratamiento de 4 semanas con Tolak se evaluó hasta las 4 semanas postratamiento; la mayoría de las reacciones adversas y respuestas cutáneas locales notificadas fueron leves o moderadas y se resolvieron sin dejar secuelas.

#### *Evaluación de la tolerabilidad*

Además de la recopilación de reacciones adversas, se realizó una evaluación de la tolerabilidad en el lugar de aplicación en cada visita, desde la basal hasta la de las 4 semanas postratamiento (ver sección 4.8). Así, en los estudios clínicos pivotales se controlaron específicamente las reacciones locales relacionadas con la tolerabilidad, como eritema, descamación/sequedad, edema, formación de costras, erosiones, punzadas/ardor y prurito (ver Tabla 2).

**Tabla 2: Evaluación de la tolerabilidad en los estudios clínicos pivotales (incidencia de reacciones en el lugar de aplicación producidas tras 4 semanas de tratamiento con Tolak crema)**

Parámetro	5-FU al 4 % crema (N = 369) n (%)		Comparador activo (5-FU al 5%) (N = 300) n (%)		Vehículo de 5-FU al 4 % crema (N = 116) n (%)	
	Cualquier grado	Grave	Cualquier grado	Grave	Cualquier grado	Grave
Eritema	364 (99 %)	139 (38 %)	293 (98 %)	140 (47 %)	83 (72 %)	0 (0 %)
Descamación/sequedad	330 (89 %)	71 (19 %)	260 (87 %)	75 (25 %)	82 (71 %)	0 (0 %)
Formación de costras	295 (80 %)	67 (18 %)	258 (86 %)	74 (25 %)	19 (16 %)	0 (0 %)
Prurito	286 (78 %)	49 (13 %)	258 (86 %)	66 (22 %)	26 (22 %)	1 (1%)
Punzadas/ardor	280 (76 %)	69 (19 %)	260 (87 %)	81 (27 %)	27 (23 %)	0 (0 %)
Edema	230 (62 %)	21 (6 %)	203 (68 %)	24 (8 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Erosiones	228	35	199	35	5	0

	(62 %)	(9 %)	(66 %)	(12 %)	(4 %)	(0 %)
--	--------	-------	--------	--------	-------	-------

### *Eficacia a largo plazo: recurrencia de las lesiones*

Tras finalizar los dos estudios clínicos pivotales, se realizó un seguimiento durante 12 meses de los pacientes tratados con Tolak para determinar la recurrencia de las lesiones. De los 184 pacientes incluidos en el análisis de recurrencia, 83 (45,1 %) seguían en remisión 12 meses después del tratamiento y 101 (54,9 %) presentaron recurrencia en este mismo periodo.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tolak en todos los grupos de población pediátrica en el tratamiento de la queratosis actínica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### Población de edad avanzada

De los 403 pacientes tratados con Tolak en los ensayos clínicos de fase III, 204 eran mayores de 68 años, mientras que 199 tenían menos de 68 años de edad.

No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre ambos grupos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

El 5-FU tiene una baja absorción tras la aplicación dérmica. En un estudio de absorción sistémica con Tolak en aplicación tópica, 8 de 21 pacientes presentaron niveles indetectables (<1 ng/ml) de 5-FU. Entre los pacientes con niveles plasmáticos detectables de 5-FU, los niveles más altos se observaron por lo general 1 hora después de la aplicación de la dosis, y la concentración máxima osciló entre 1,1 y 7,4 ng/ml.

### Biotransformación

El 5-FU podría metabolizarse por vías catabólicas y anabólicas similares a las del uracilo endógeno. El paso limitante de la velocidad en el metabolismo del 5-FU es la conversión del 5-6-dihidrofluorouracilo por la enzima DPD.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se dispone de datos experimentales sobre la toxicidad aguda y subcrónica del 5-FU tras la aplicación tópica.

La administración sistémica de altas dosis de 5-FU indica posibles efectos teratógenos y embriotóxicos en ratones, ratas, hámsteres y monos.

Los estudios de fertilidad con 5-FU sistémico señalan un deterioro de la fertilidad masculina y una disminución de las tasas de preñez en roedores.

El 5-FU no induce mutaciones puntuales ni en bacterias ni en células de mamífero *in vitro* o *in vivo*. El 5-FU indujo aberraciones cromosómicas y/o micronúcleos *in vitro* en diversas estirpes celulares y fue clastogénico tras la administración oral o IP en ratones y ratas y tras la aplicación dérmica en ratones. No se observó potencial cancerígeno en varios estudios con ratas o ratones tras la administración intravenosa u oral.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

estearoil macrogolglicéridos  
butilhidroxitolueno (E 321)  
alcohol cetílico  
ácido cítrico (E 330)  
glicerol (E 422)  
miristato de isopropilo  
metil gluceth-10  
parahidroxibenzoato de metilo (E 218)  
parahidroxibenzoato de propilo  
agua purificada  
aceite de arachis refinado (aceite de cacahuete)  
hidróxido sódico (E 524)  
ácido esteárico  
alcohol estearílico

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

Periodo de validez: 2 años

Periodo de validez tras la primera apertura: 4 semanas

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25º C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con membrana, recubierto interiormente con una laca epoxifenólica, con cierre de rosca perforante de polipropileno.

Tamaños de envase: 20 g y 40 g

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PIERRE FABRE IBÉRICA, S.A.  
C/ Ramón Trias Fargas, 7-11  
08005 Barcelona - España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

84849

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Febrero 2020

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>)