

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Efudix, 50 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g krem zawiera 50 mg fluorouracylu (*Fluorouracilum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 gram kremu zawiera 150 mg alkoholu stearylowego, 115 mg glikolu propylenowego (E 1520), 0,25 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218), 0,15 mg propylu parahydroksybenzoesanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rogowacenie słoneczne i starcze.

Rak podstawnokomórkowy skóry – postaci pojedyncze lub mnogie o lokalizacji trudno dostępnej do leczenia chirurgicznego (zalecane jest leczenie chirurgiczne, jeśli tylko jest możliwe).

Choroba Bowena.

Stany przedrakowe skóry.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy powinien być stosowany tylko pod nadzorem lekarza.

Przeznaczony jest do stosowania miejscowego na skórę.

Dorośli

Rogowacenie starcze i słoneczne – krem nakłada się na zmiany skórne 2 razy na dobę w ilości wystarczającej do pokrycia zmian. Leczenie powinno być kontynuowane do stadium nadżerki, wówczas produkt leczniczy należy odstawić. Okres stosowania krem wynosi zwykle od 2 do 4 tygodni. Całkowite wygojenie zwykle osiąga się po 1-2 miesiącach od zakończenia stosowania produktu leczniczego.

Rak podstawnokomórkowy skóry – krem nakłada się na zmiany skórne 2 razy na dobę w ilości wystarczającej do pokrycia zmian. Leczenie powinno być kontynuowane przynajmniej 3-6 tygodni, choć w niektórych przypadkach może być konieczne stosowanie przez 10-12 tygodni. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, pacjent powinien pozostawać pod kontrolą lekarską do czasu uzyskania wyleczenia.

Dzieci

Produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża i okres karmienia piersią.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych z grupy nukleozydów, np. brywudyny, sorywudyny i ich analogów (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Prawidłowa odpowiedź na leczenie obejmuje: wczesną i ciężką fazę stanu zapalnego (zazwyczaj charakteryzuje się ona rumieniem, który może być intensywny i z występującymi przebarwieniami skóry), fazę martwiczą (charakteryzuje się erozją skóry) i wreszcie etap gojenia (gdy dochodzi do epitelizacji). Kliniczne objawy odpowiedzi zazwyczaj występują w drugim tygodniu leczenia. Jednak czasami w wyniku leczenia mogą występować cięższe reakcje obejmujące ból, powstawanie pęcherzy i owrzodzeń (patrz punkt 4.8). Opatrunek okluzyjny może nasilać reakcje zapalne skóry. W miejscu owrzodzenia lub stanu zapalnego skóry może występować zwiększona absorpcja (patrz punkt 5.2). Ze względu na możliwość wystąpienia odczynu zapalnego lub owrzodzenia, nie wolno dopuścić do kontaktu produktu z błonami śluzowymi lub oczami. Po użyciu należy starannie umyć ręce.

Należy unikać ekspozycji na promieniowanie UV (np. naturalne światło słoneczne, solarium).

W trakcie leczenia oraz do 1-2 miesięcy po jego zakończeniu mogą wystąpić reakcje fotouczuleniowe. W tym czasie należy unikać zbyt długiego przebywania na słońcu, należy stosować ubiór chroniący przed promieniami słonecznymi oraz filtry przeciwsłoneczne.

W przypadku braku efektu leczenia rogowacenia starczego produktem leczniczym należy wykonać biopsję zmian skórnych w celu potwierdzenia rozpoznania. W przypadku leczenia raka podstawnokomórkowego skóry należy wykonywać biopsje kontrolne.

Całkowita powierzchnia skóry leczonej produktem nie może przekraczać 500 cm²

(ok. 23 cm x 23 cm). Większe powierzchnie należy leczyć stopniowo.

Istniejące wcześniej zmiany o charakterze subklinicznym mogą się uwidocznić po zastosowaniu produktu leczniczego Efudix.

Wszelkie występujące podczas leczenia ciężkie działania powodujące dyskomfort ze strony skóry można złagodzić poprzez zastosowanie odpowiedniego kremu zawierającego steroid do stosowania zewnętrznego.

Mało prawdopodobne jest, by w wyniku przezskórnej absorpcji fluorouracylu doszło do wystąpienia istotnego działania toksycznego leku, o ile produkt stosowany jest zgodnie z zatwierdzonymi zaleceniami. Prawdopodobieństwo to jest jednak zwiększone, gdy produkt stosowany jest w zbyt dużej ilości lub na zbyt dużej powierzchni, szczególnie w obrębie skóry, której funkcja bariery biologicznej jest upośledzona (np. w wyniku zranienia) i (lub) u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) – patrz punkt 4.8.

Enzym dehydrogenaza dihydropirymidynowa (DPD) odgrywa ważną rolę w rozkładaniu fluorouracylu. Hamowanie, niedobór lub zmniejszenie aktywności tego enzymu może prowadzić do kumulacji fluorouracylu. Niemniej jednak z uwagi na to, że wchłanianie przezskórne fluorouracylu jest znikome w przypadku podawania produktu Efudix zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego, nie oczekuje się żadnych różnic w zakresie profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Efudix w tej subpopulacji i nie uważa się, by modyfikacja dawki była konieczna.

W przypadku podejrzenia wystąpienia ogólnoustrojowego działania toksycznego leku, należy rozważyć odstawienie produktu.

Należy zachować co najmniej czterotygodniowy odstęp pomiędzy zakończeniem stosowania brywudyny, sorywudyny lub ich analogów a rozpoczęciem stosowania produktu Efudix.

Produkt leczniczy Efudix zawiera alkohol stearylowy, który może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) oraz glikol propylenowy (E 1520), który może powodować podrażnienie skóry.

Produkt leczniczy Efudix zawiera również metylu parahydroksybenzoesan (E 218) oraz propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brywudyna, sorywudyna oraz ich analogi są silnymi inhibitorami DPD – enzymu odpowiedzialnego za metabolizm fluorouracylu (patrz punkt 4.4), dlatego jednoczesne stosowanie tych leków z produktem leczniczym Efudix może powodować istotne zwiększenie stężenia fluorouracylu w osoczu i związaną z tym toksyczność. Stąd równoczesne stosowanie fluorouracylu z brywudyną, sorywudyną i ich analogami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych o użyciu fluorouracylu do stosowania miejscowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wskazują, że fluorouracyl powoduje wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane, dlatego produkt jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w okresie rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia fluorouracylem.

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na potencjalne działanie genotoksyczne fluorouracylu (patrz punkt 5.3), kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia fluorouracylem i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Mężczyznom zaleca się stosowanie skutecznej metody antykoncepcji i nieplanowanie ojcostwa podczas leczenia fluorouracylem oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Jeśli pacjentka w trakcie leczenia zajdzie w ciążę, należy ją poinformować o ryzyku działań niepożądanych u dziecka związanym z leczeniem fluorouracylem. Zalecane jest w takiej sytuacji poradnictwo genetyczne.

Karmienie piersią

Brak danych o przenikaniu fluorouracylu podawanego miejscowo do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wskazują, że fluorouracyl powoduje wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Pewna, niewielka ilość fluorouracylu podana miejscowo ulega jednak wchłonięciu do krwi. Ze względu na istniejące ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych o wpływie produktu leczniczego Efudix na płodność u ludzi. Doświadczenia z różnymi gatunkami zwierząt wykazały upośledzenie płodności i zdolności rozrodczych pod wpływem 5-fluorouracylu o działaniu ogólnoustrojowym. Zmniejszone działanie ogólnoustrojowe występujące w przypadku podania miejscowego 5-fluorouracylu zmniejsza jego potencjalną toksyczność. Stosowanie 5-fluorouracylu miejscowo może wpłynąć niekorzystnie na płodność kobiet i mężczyzn. Fluorouracyl stosowany miejscowo nie jest zalecany do stosowania przez mężczyzn podejmujących starania posiadania dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania jest mało prawdopodobne aby leczenie miało jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgodnie z uporządkowaniem grup układowo-narządowych działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (przewidywana liczba pacjentów, u których może wystąpić objaw) w sposób następujący:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane związane z nasiloną odpowiedzią na leczenie (patrz punkt 4.4) wynikające z farmakologicznego wpływu fluorouracylu na skórę są jednymi z najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi. Skórne reakcje typu alergicznego i działania związane z ogólnoustrojową toksycznością leku są zgłaszane bardzo rzadko.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

bardzo rzadko: zaburzenia hematologiczne związane z toksycznością ogólnoustrojową leku (patrz punkt 4.4) np. pancytopenia, neutropenia, trombocytopenia, leukocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości (w tym nadwrażliwości późnej).

Zaburzenia układu nerwowego

częstość nieznana: zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia oka

częstość nieznana: podrażnienie spojówki, zapalenie rogówki, zwiększone łzawienie.

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo rzadko: biegunka krwotoczna, biegunka, wymioty, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej (związane z toksycznością ogólnoustrojową leku - patrz punkt 4.4);

częstość nieznana: nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, bolesność skóry, zapalne lub alergiczne zmiany skórne (np. pokrzywka, świąd, wysypka skórna (zwykle miejscowa, ale także uogólniona jeśli związana z toksycznością ogólnoustrojową), zaczerwienienie, obrzęk skóry, kontaktowe zapalenie skóry, pieczenie, śczenie wydzieliny, podrażnienie skóry, rumień, ciemne zabarwienie skóry, złuszczenie naskórka (ekspozycja na działanie promieni słonecznych lub ultrafioletowych może nasilić podrażnienie skóry), owrzodzenie skóry, reakcja fotouczuleniowa, wykwity skórne o charakterze pęcherzycopodobnym, łysienie. Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

bardzo rzadko: gorączka, dreszcze i zapalenie błon śluzowych związane z toksycznością ogólnoustrojową leku;

częstość nieznana: krwotok w miejscu podania.

Ponadto opisywano działania niepożądane, których związek przyczynowy z miejscowym stosowaniem fluorouracylu nie został w pełni udowodniony:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ropienie skóry, teleangiektazje, opryszczka zwykła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: eozynofilia, pojawienie się toksycznych ziarnistości granulocytów.

Zaburzenia psychiczne: bezsenność, drażliwość.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: podrażnienie błony śluzowej nosa.

Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanego. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie zgłoszono przypadku przedawkowania fluorouracylu w postaci przeznaczonej do stosowania miejscowego.

W przypadku doustnego przyjęcia produktu, mogą wystąpić objawy przedawkowania fluorouracylu: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia składu komórkowego krwi. Należy wówczas zastosować odpowiednie postępowanie mające na celu ochronę przed zakażeniami układowymi, codziennie oznaczać leukocytozę oraz stosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity pirymidyn; kod ATC: L01BC02.

5-fluorouracyl działa jako antymetabolit uracylu. Wewnątrz komórki dochodzi do przekształcenia go do aktywnego deoksynukleotydu; w postaci tej blokuje przemianę kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego katalizowaną przez syntetazę tymidylanu. Zaburzona zostaje replikacja DNA i synteza RNA.

Efudix jest lekiem cystostatycznym przeznaczonym do stosowania miejscowego, który wywiera korzystne działanie lecznicze na nowotworowe i przednowotworowe zmiany skórne, podczas gdy jego wpływ na prawidłowe komórki jest mniejszy. Wywołuje rumień, po którym pojawiają się pęcherzyki, nadżerka, owrzodzenie, martwica. Następnie dochodzi do epitelizacji bez pozostawienia blizny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Fluorouracyl stosowany miejscowo na nieuszkodzoną skórę wchłania się do krwioobiegu w minimalnym stopniu. Podczas podawania na skórę, której funkcja ochronna jest patologicznie zmieniona (np. jak w owrzodzeniu) zakres wchłaniania może wzrosnąć do 60%. U pacjentów z rogowaceniem słonecznym 2,4-6% dawki podawanej miejscowo wchłania się ogólnoustrojowo. Podobnie znacząco więcej fluorouracylu wchłania się przy stosowaniu opatrunku okluzyjnego. Po podaniu 1 grama produktu zawierającego 5% fluorouracylu na skórę twarzy i szyi i pozostawieniu na 12 godzin, wchłanianie do krwioobiegu wynosiło ok. 5,98 % podanej dawki. Przy stosowaniu 2 razy na dobę oznacza to wchłanianie ok. 5 – 6 mg z dobowej dawki 100 mg. W jednym z badań klinicznych minimalne ilości znakowanego fluorouracylu znajdowano w osoczu po 3 dniach leczenia.

Metabolizm i eliminacja

Ok. 6-20% dawki wchłoniętej do krwi wydalane jest przez nerki w postaci niezmienionej. Pozostała część ulega degradacji w wątrobie do nieaktywnych metabolitów (dwutlenek węgla, mocznik, alfa-fluoro-beta-alanina). Ich eliminacja odbywa się drogą oddechową (z wydychanym powietrzem, w 90% jako dwutlenek węgla) oraz przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono odpowiednich badań. Obserwowano jednak morfologiczną transformację komórek *in vitro* pod wpływem fluorouracylu, a wstrzyknięcie zmienionych komórek myszom syngenicznym poddanym immunosupresji spowodowało u nich rozwój nowotworów złośliwych.

Mutagenność

Parenteralne podawanie fluorouracylu ludziom w dawkach od 240 mg do 1 g powodowało wzrost ilości aberracji chromosomalnych w limfocytach krwi obwodowej. Fluorouracyl wykazuje działanie mutagenne w komórkach drożdży, *Bacillus subtilis* i *Drosophila*. Powoduje uszkodzenie chromosomów w hodowli fibroblastów chomika *in vitro* w stężeniach 1 i 2 µg/l; zwiększa częstość powstawania mikrojąder w szpiku kostnym myszy po podaniu dootrzewnowym w dawkach 12–15 mg/kg mc. na dobę (jest to zakres terapeutyczny dla człowieka). Wyniki badania dominujących letalnych mutacji były negatywne.

Płodność

Fluorouracyl podawany parenteralnie upośledza płodność u szczurów. U myszy pojedyncze wstrzyknięcia dootrzewnowe i dożylnie w dawce 500 mg/kg mc. powodowały śmierć spermatogonii i spermatocytów, natomiast w dawce 50 mg/kg mc. powodowały uszkodzenie spermatyd.

Embriotoksyczność

Nie przeprowadzono odpowiednich badań na ludziach z fluorouracylem stosowanym miejscowo ani parenteralnie. Fluorouracyl stosowany miejscowo u kobiet w ciąży może jednak powodować uszkodzenie płodu. Opisano jeden przypadek rozszczepu wargi i podniebienia u noworodka, którego matka stosowała miejscowo fluorouracyl zgodnie z zaleceniami. Opisano też jeden przypadek ubytku przegrody międzykomorowej u noworodka oraz kilka przypadków poronień u matek, u których fluorouracyl stosowano na błony śluzowe. Opisano mnogie uszkodzenia płodu, którego matka leczona była fluorouracylem podawanym dożylnie.

5-fluorouracyl jest genotoksyczny *in vitro* i *in-vivo*.

Podawane ogólnoustrojowo duże dawki 5-fluorouracylu wywołują wpływ na potencjalne działanie teratogenne lub wywołują efektów embriotoksycznych u myszy, szczurów i chomików (wady układu nerwowego, podniebienia, szkieletu, ogona, kończyn). Efekty embriotoksyczne (mały płód, resorpcja) obserwowano także u małą, u których stosowano 5-fluorouracyl. 5-fluorouracyl jest klasyfikowany jako potencjalny czynnik o działaniu teratogennym u ludzi. 5-fluorouracyl przechodzi przez łożysko u szczurów.

Badania wpływu na płodność z 5-fluorouracylem podawanym ogólnoustrojowo szczurom pokazują zmniejszenie płodności dorosłych samców i zmniejszenie wskaźnika liczby ciąży u samic gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała

Alkohol stearylowy

Polisorbat 60

Glikol propylenowy

Metylu parahydroksybenzoesan

Propylu parahydroksybenzoesan

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa z nakrętką z PP i pierścieniem lateksowym, zawierająca 20 g kremu, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3359

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 grudzień 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 luty 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.02.2024 r.