

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: 1 gram kremu zawiera alkohol stearylowy 150 mg, glikol propylenowy 115 mg, metylu parahydroksybenzoesan 0,25 mg, propylu parahydroksybenzoesan 0,15 mg.

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 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 lek 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.

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 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

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ciąża i okres karmienia piersią.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwwirusowych z grupy nukleozydów (np. briwudyny, sorywudyny i ich analogów).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

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.

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. DPD jest enzymem pełniącym kluczową rolę w procesie metabolizowania i eliminacji fluorouracylu. U pacjentów, u których stwierdzono, bądź podejrzewa się wystąpienie ciężkich objawów ogólnoustrojowej toksyczności fluorouracylu można rozważyć oznaczenie aktywności DPD.

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

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

Lek zawiera alkohol stearylowy - może powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) oraz glikol propylenowy – może powodować podrażnienie skóry.

Zawiera również metylu parahydroksybenzoatan oraz propylu parahydroksybenzoatan - może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego) i wyjątkowo skurcz oskrzeli.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Briwudyna, sorywudyna oraz ich analogi są silnymi inhibitorami DPD – enzymu odpowiedzialnego za metabolizm fluorouracylu (patrz punkt 4.4), dlatego jednoczesne stosowanie tych leków z produktem Efudix jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6. Ciąża i laktacja

Przypuszcza się, że fluorouracyl stosowany w okresie ciąży może wywoływać ciężkie wady wrodzone. Produkt jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Stosowanie leku w okresie karmienia piersią: brak danych o przenikaniu fluorouracylu podawanego miejscowo do mleka kobiecego. Pewna, niewielka ilość fluorouracylu podana miejscowo ulega jednak wchłonięciu do krwi. Ze względu na istniejące niebezpieczeństwo wystąpienia poważnych działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub odstawieniu leku.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Efudix 50 mg/g krem nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zapalne lub alergiczne zmiany skórne (zaczerwienienie i obrzęk zdrowej skóry), pieczenie, swędzenie, bolesność skóry, sączenie wydzieliny, wysypka skórna, ciemne zabarwienie skóry, złuszczenie naskórka (ekspozycja na działanie promieni słonecznych lub ultrafioletowych może nasilić podrażnienie skóry)

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości (w tym nadwrażliwości późnej)

Badania diagnostyczne: podwyższona leukocytoza

Zaburzenia oka: łzawienie

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zaburzenia hematologiczne związane z toksycznością ogólnoustrojową leku (patrz punkt 4.4) - pancytopenia, neutropenia, trombocytopenia

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka krwotoczna, biegunka, wymioty, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej (związane z toksycznością ogólnoustrojową leku, patrz punkt 4.4)

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, wykwity skórne o charakterze pęcherzycopodobnym, pokrzywka, ropienie skóry, teleangiektazje, opryszczka zwykła

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

Zaburzenia żołądka i jelit: specyficzny posmak w ustach

Zaburzenia oka: podrażnienie spojówki lub rogówki

Zaburzenia psychiczne: bezsenność, drażliwość

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

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 deoksyrydylowego do kwasu tymidylowego katalizowaną przez syntetazę tymidylanu. Zaburzona zostaje replikacja DNA i synteza RNA.

Lek stosowany miejscowo wywołuje rumień, po którym pojawiają się pęcherzyki, nadżerka, owrzodzenie, martwica. Następnie dochodzi do epitelializacji bez pozostawienia blizny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu 1 grama produktu zawierającego 5% fluorouracylu na skórę twarzy i szyi i pozostawieniu na 12 godzin, wchłanianie do krwiobiegu 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.

Badania na zwierzętach z fluorouracylem stosowanym miejscowo dotychczas nie zostały przeprowadzone. Fluorouracyl podawany parenteralnie wywierał działanie teratogenne u myszy, szczurów i chomików, u których stosowany był w dawkach równoważnych do dawek stosowanych dożylnie u ludzi. Jednak ilość fluorouracylu ulegająca wchłonięciu do krążenia ogólnego po podaniu miejscowym w przypadku rogowacenia starczego jest minimalna.

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 przy przechowywaniu

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. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3359.

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

31.12.1999 r./ 05.02.2005 r./ 10.02.2006 r./ 10.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.08.2013 r.