

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EFUDİX % 5 krem

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

EFUDİX krem 50 mg/g fluorourasil içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Stearil alkol 150.0 mg

Propilen glikol 115.0 mg

Metil parahidroksibenzoat (E218) 0.25 mg

Propil parahidroksibenzoat (E216) 0.15 mg

Yardımcı maddeler tüm listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Krem.

Beyaz, opak renkli.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

EFUDİX, yüzeysel pre-malign ve malign cilt lezyonlarının topikal tedavisinde kullanılır; senil, aktinik ve arsenik formlar dahil keratozlar; keratoakantoma; Bowen hastalığı; yüzeysel bazal hücreli karsinom.

Derin, penetre olan veya nodüler bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinom, EFUDİX tedavisine genellikle cevap vermez. Diğer tedavi şekillerinin mümkün olmadığı bu gibi vakalarda, sadece palyatif tedavi olarak kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Uygulama sıklığı ve süresi

##### *Pre-malign durumlar:*

Krem günde bir veya iki defa etkilenen alana ince bir tabaka halinde uygulanmalıdır; oklusif sargı gerekli değildir.

### *Malign durumlar*

Krem, pratikte mümkünse, oklusif sargı ile kapatılarak, günde bir veya iki defa uygulanmalıdır.

Krem sağlıklı cilde zarar vermez. Uygulanan alanda belirgin inflamatuvar cevap alınıncaya ve tercihen pre-malign durumlarda bazı erozyonlar görülünceye kadar tedaviye devam edilmelidir. Topikal steroid krem kullanılarak şiddetli rahatsızlık yatıştırılabilir. Başlangıç tedavi küründe uygulamanın normal süresi üç ila dört haftadır, ancak bu süre uzatılabilir. Yüzdeki lezyonlar tedaviye, gövde veya alt ekstremitelerdekilere göre daha çabuk cevap verir; ellerdeki ve ön kollardaki lezyonlar daha yavaş yanıt verir. İyileşme, tedavi durdurulduktan sonra bir veya iki aya kadar tamamlanmayabilir.

### **Uygulama şekli**

EFUDİX cilt üzerine topikal kullanım içindir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (bakınız bölüm 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon**

Mevcut klinik veri eksikliğinden dolayı EFUDİX'in çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriyatrik popülasyon**

EFUDİX'in endike olduğu durumların pek çoğu yaşlılarda yaygındır. Özel bir önlem almaya gerek yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

EFUDİX, fluorourasile veya kremin içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

EFUDİX'in antiviral nükleosid ilaçlarla (örneğin brivudin ve analogları) birlikte uygulanması, fluorourasilin plazma düzeylerinde önemli bir artışa ve bununla ilişkili toksisiteye yol açabileceğinden kontrendikedir. Brivudin ve analogları, fluorourasil metabolize edici enzim olan DPD'nin güçlü inhibitörleridir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik sırasında ve emziren annelerde EFUDİX kullanımı kontrendikedir.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

EFUDİX uygulamasından sonra eller dikkatli bir şekilde yıkanmalıdır. Ayrıca krem uygularken mukoz membranlarla ve gözlerle temastan kaçınılmasına dikkat edilmelidir.

EFUDİX'in tek bir seferde uygulandığı toplam cilt alanı, 500 cm<sup>2</sup> (yaklaşık 23x23 cm) yi geçmemelidir. Daha geniş alanlar, her bir seferde ayrı bir bölüm halinde tedavi edilmelidir.

**Tedavi yanıtının normal özellikleri:** Erken ve şiddetli inflamatuvar fazlar (tipik olarak, yoğun ve kabarık hale gelebilen eritem ile karakterize), nekrotik faz (cilt erozyonu ile karakterize) ve son olarak iyileşmedir (epitelizasyon ortaya çıktığında). Tedavi yanıtının klinik görünümü genellikle EFUDİX tedavisinin ikinci haftasında ortaya çıkar. Ancak, tedavinin bu etkileri bazen daha şiddetli olabilir ve ağırlı vezikül oluşumu ve ülserasyon içerebilir (bakınız bölüm 4.8). Güneş ışınlarına maruz kalmak bu reaksiyonu daha da şiddetlendirebilir.

Önceden var olan subklinik lezyonlar EFUDİX kullanımını takiben görünür hale gelebilir. EFUDİX ile tedavi sırasında herhangi bir ciddi deri rahatsızlığı, uygun bir topikal steroid kullanımıyla hafifletilebilir.

EFUDİX onaylı kullanım bilgisine göre kullanıldığında, sağlıklı deri üzerinde minimal bir etkiye sahip olacaktır.

EFUDİX onaylı kullanım bilgisine göre uygulandığında fluorourasilin deriden emilimiyle anlamlı sistemik ilaç toksisitesinin oluşması olası değildir. Ancak, eğer ürün, özellikle derinin bariyer fonksiyonunun zarar gördüğü (örneğin krutlar) ve/veya dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) eksikliği (bakınız bölüm 4.8) olan bireylerde aşırı bir şekilde kullanılırsa bunun olabilirliği artar. DPD, fluorourasilin metabolize edilmesinde ve elimine edilmesinde işe karışan bir kilit enzimdir. Sistemik ilaç toksisitesinin doğrulandığı veya şüphelenildiği durumda DPD aktivitesinin belirlenmesi düşünülebilir. Bu dihidropirimidin dehidrogenaz enziminin azalmış aktivite/yetersizliğine sahip hastalarda artmış toksisite bildirimleri olmuştur. Şüphelenilen sistemik ilaç toksisitesi durumunda EFUDİX tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

Brivudin, sorivudin veya analoglarıyla tedavi ile bunu takiben EFUDİX uygulaması arasında en az dört haftalık bir ara bırakılmalıdır.

Yardımcı maddelerden stearyl alkol ve propilen glikol lokal deri iritasyonlarına (örneğin kontak dermatit) neden olabilir; metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilirler.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

EFUDİX ile herhangi bir önemli ilaç etkileşimi bildirilmemiş olmasına rağmen, potansiyel ilaç etkileşimleri aşağıda belirtildiği gibi mümkündür:

Brivudin, sorivudin ve analogları fluorourasili metabolize eden enzim olan DPD'nin güçlü inhibitörleridir (bakınız bölüm 4.4). Bu nedenle EFUDİX ile bu ilaçların birlikte uygulanması kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3).

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: X

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### **Gebelik dönemi**

Hamile kadınlarda fluorourasil kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları fluorourasilin teratojenik etkilerini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir, dolayısıyla EFUDİX gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.3).

#### **Laktasyon dönemi**

EFUDİX emziren annelerde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

#### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Hayvan çalışmalarında fluorourasilin üremeye negatif etkisi erkek ve dişilerde gözlenmiştir. İnsanlarda fertilite üzerine 5-fluorourasil etkisi ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bilinmemektedir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar aşağıdaki kategoriler kullanılarak sıklık dereceleri (reaksiyon yaşaması beklenen hasta sayısı) altında listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $\leq 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $\leq 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $\leq 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En sık bildirilen reaksiyonlar, fluorourasilin deri üzerinde normal farmakolojik aktivitesi ile ilintili tedavi cevabının (bakınız bölüm 4.4) alevlenmesine bağlı olan advers reaksiyonlardır. Alerjik tip deri reaksiyonları ve sistemik ilaç toksisitesi ile ilintili reaksiyonlar çok seyrek olarak bildirilmektedir.

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Pansitopeni, nötropeni, trombositopeni, lökositoz gibi sistemik ilaç toksisitesi ile ilişkili hematolojik bozukluklar

#### **İmmün sistem hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik durumlar (örneğin aşırı duyarlık ve Tip IV aşırı duyarlık)

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Disguzi

#### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Konjunktival iritasyon, keratit, lakrimasyon artışı

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok seyrek: Sistemik ilaç toksisitesi ile ilişkili hemorajik diyare, diyare, kusma, karın ağrısı, stomatit

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Çok seyrek: Eritema multiforme, cilt ağrısı, deri reaksiyonları (örneğin, ürtiker, kaşıntı, döküntü (genelde lokal fakat eğer sistemik ilaç toksisitesi ile ilişkili ise yaygın)), dermatit,

kontakt dermatit, egzama, uygulama yeri vezikülleri, deri iritasyonu, eritem, ciltte yanma hissi, deride eksfoliyasyon, ciltte kabarma, deri ülseri, fotosensitivite reaksiyonu, alopesi

Ayrıca bakınız bölüm 4.4.'teki tedavi cevabının normal özellikleri.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok seyrek: Sistemik ilaç toksisitesi ile ilişkili pireksi, üşüme ve mukozal inflamasyon.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

EFUDİX kaza ile ağızdan alınırsa, fluorourasil doz aşımı belirtileri arasında bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Şiddetli vakalarda stomatit ve kan diskrazileri ortaya çıkabilir.

Sistemik enfeksiyondan korunmak için gerekli önlemler alınmalı ve günlük lökosit sayımları yapılmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antimetabolitler / primidin analogları.

ATC Kodu: L01BC02

EFUDİX topikal sitostatik bir preparattır; normal cilde zarar vermeden, neoplastik ve pre-neoplastik cilt lezyonları üzerinde yararlı terapötik etki gösterir. Tedaviye cevap şekli şu sırayı takip eder: eritem, vezikülasyon, erozyon, ülserasyon, nekroz ve epitelizasyon.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Hayvan çalışmaları fluorourasilin topikal uygulanmasından sonra %10'dan daha azının sistemik olarak emildiğini göstermiştir. Bu endojen urasilinkine benzer şekilde katabolik veya anabolik yollarla metabolize olabilir.

#### Emilim:

Sağlıklı deriye topikal uygulamada sistemik Emilim %1-10 arasındadır. Bütünlüğü bozulmuş deride Emilim oranı %60-80'lere kadar artabilir. Bu Emilim artışı oklusif durumlarda da gözlenmektedir. Ancak topikal uygulama ile emilen en yüksek miktar bile endikasyona bağlı olarak 200 – 750 mg/m<sup>2</sup> dozunda kemoterapide önerilen 5-fluorourasil dozajının oldukça altındadır.

#### Dağılım ve Biyotransformasyon:

Sistemik dolaşıma geçen 5-fluorourasil başlıca karaciğerde metabolize olmaktadır. Başlangıçta, dihidro-fluorourasile indirgenir ve daha sonra α-fluoro-β-ürid propiyonik asite hidrolize olur. Daha sonra eliminasyondan önce üre ve propiyonik aside ayrılır.

#### Eliminasyon:

Üre ve propiyonik aside ayrıldıktan sonra idrarla ve solunum havasıyla elimine olur. EFUDİX kremin etkin maddesi 5-fluorourasilin intravenöz uygulamasına ait verilere göre i.v. uygulamadan sonra uygulanan dozun %75'i elimine edilmektedir ve böbreklerden atılımı minimaldir (uygulanan dozun yaklaşık %10'u).

### Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

5-Fluorourasil doğrusal olmayan bir farmakokinetik gösterir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek/karaciğer yetmezliği:

5-FU ve yıkım ürünlerinin farmakokinetik parametreleri kolorektal karsinomlu ve son-evre böbrek hastalığı olan hemodiyaliz tedavisindeki bir hastada saptanmıştır. 1 ve 5.günlerde 5-FU (plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki toplam alan, terminal yarılanma ömrü, toplam plazma klerensi, terminal faza dayalı dağılım hacmi) ve başlangıç yıkım ürünü dihidrofluorourasilin (plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki toplam alan, terminal yarılanma ömrü) farmakokinetik parametreleri, böbrek fonksiyonları normal olan hastalar için literatürde bildirilen aralıkta olup doz ayarlamasına ihtiyaç olmadığı anlamına gelmektedir.

Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda i.v. 5-fluorourasil açısından dozaj önerileri aşağıdaki gibidir. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu durumlarında herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Sadece böbrek ve karaciğer yetmezliğinin birlikte bulunduğu durumlarda doz ayarlaması gerekli olabilir, ciddi vakalarda %30-50'lik doz azaltılması gerekebilir. Böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda toplam günlük doz 400 mg/gün'ü aşmamalıdır.

EFUDİX kremin lokal uygulanmasından sonra emilen 5-fluorourasil miktarı bariyer fonksiyonu bozulmuş deride veya kapalı pansuman durumlarında 400 mg/gün sınırının çok altında olduğundan, böbrek ve karaciğer bozukluğunda herhangi bir özel dozaj önerisi gerekli değildir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvan çalışmalarında fluorourasilin teratojenik olduğuna ait kanıtlar bulunmaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Stearil alkol

Beyaz yumuşak parafin

Polisorbat 60

Propilen glikol

Metil parahidroksibenzoat

Propil parahidroksibenzoat

Saf su

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinmemektedir

## **6.3 Raf ömrü**

60 ay.

İlk açıldıktan sonraki raf ömrü 90 gündür.

## **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

EFUDİX'i 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

EFUDİX plastik vidalı kapaklı 20 ve 40 g'lık alüminyum tüplerdedir.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği' ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti

Büyükdere Cad. Noramin İş Merkezi No:237 Kat:4 Ofis No:402-403-404

Maslak- İstanbul

Tel : 0 212 276 20 80

Fax: 0 212 276 20 64

## **8. RUHSAT NUMARASI**

29.08.2013 – 136/48

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-