

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

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

##### Pozoloji/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 genellikle daha çabuk cevap verirken; ellerdeki ve ön kollardaki lezyonlar daha yavaş yanıt verir. İyileşme, tedavi durdurulduktan sonra bir veya iki aya kadar tamamlanmayabilir.

### **Uygulama şekli**

#### *Yetişkinler*

EFUDİX krem, cilt üzerine topikal uygulama içindir.

EFUDİX uygulamasından sonra eller dikkatli bir şekilde yıkanmalıdır. Ayrıca kremi 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 alanların tedavisinde, her bir seferde bir bölüm tedavi edilmelidir.

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

#### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

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

#### **Geriatrik 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 dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD)'nin güçlü inhibitörleridir (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

EFUDİX'in gebelik sırasında ve emziren annelerde kullanımı kontrendikedir.

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

**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 ağrı, vezikül oluşumu ve ülserasyon içerebilir (bakınız bölüm 4.8). Oklusif sargı, yangılı cilt reaksiyonlarını artırabilir.

Hastalar, uygulama sonrasında sigara içmemeleri ve açık ateşe yaklaşmamaları konusunda uyarılmalıdır. Şiddetli yanık riski vardır. Ürünle temas eden kumaş (giysi, yatak takımı vb.) daha kolay yanar ve bu, ciddi bir yangın riskidir. Giysi ve yatak takımını yıkamak, kumaşta biriken ürün miktarını azaltsa da ürünün tamamen uzaklaşmasını sağlamayabilir.

UV ışınlarına (güneş ışığı, solaryum gibi) maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.

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 kullanma talimatına göre kullanıldığında, sağlıklı deri üzerinde minimal bir etkiye sahip olacaktır.

EFUDİX onaylı kullanma talimatına 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 bu olasılık artar. DPD, fluorourasilin metabolize edilmesinde ve elimine edilmesinde rol oynayan kilit bir enzimdir. Sistemik ilaç toksisitesinin doğrulandığı veya şüphelenildiği durumda DPD aktivitesinin belirlenmesi düşünülebilir. Dihidropirimidin dehidrogenaz enzim aktivitesinde azalmaya/yetersizliğe sahip hastalarda artmış toksisite bildirimleri olmuştur. Sistemik ilaç toksisitesinden şüphelenilen durumlarda EFUDİX tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

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

Yardımcı maddelerden stearil 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.

Tedavi süresince gebelik oluşması durumunda hasta, tedavi ile ilişkili istenmeyen etkilerin çocuk için riski hakkında bilgilendirilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

Fluorourasil gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

EFUDİX gebelik döneminde kontrendikedir.

Hamile kadınlarda topikal fluorourasil kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları fluorourasilin teratojenik etkilerini göstermiştir (bakınız bölüm 5.3). İnsanlar için

potansiyel risk bilinmemektedir, dolayısıyla EFUDİX gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.3).

### **Laktasyon dönemi**

Fluorourasilin anne sütüne geçtiğine dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar fluorourasilin teratojenik etkilerini göstermiştir (bakınız bölüm 5.3). Anne sütü ile beslenen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. Bu sebeple EFUDİX emziren annelerde kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.3). Emzirme döneminde kullanımı kesinlikle gerekli ise emzirme kesilmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

İnsanlarda fertilite üzerine topikal fluorourasilin etkisi ile ilgili yeterli klinik veri mevcut değildir.

Çeşitli türlerde gerçekleştirilen deneyler, sistemik 5-fluorourasilin (5-FU) fertilite ve üreme performansında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Topikal uygulamayı takiben 5-FU'e azalan sistemik maruziyet potansiyel toksisiteyi azaltacaktır. Topikal 5-FU kullanımı kadın ve erkek fertilesini olumsuz anlamda etkileyebilir. Topikal fluorourasil, çocuk sahibi olmaya çalışan erkeklerde önerilmemektedir.

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

Önerilen şekilde kullanıldığında araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

## **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  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En sık bildirilen reaksiyonlar, fluorourasilin deri üzerinde farmakolojik aktivitesi ile ilintili normal 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 gibi sistemik ilaç toksisitesi ile ilişkili hematolojik bozukluklar

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Alerjik durumlar (örneğin aşırı duyarlık ve alerjik reaksiyonlar)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Disguzi, baş ağrısı, baş dönmesi

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Konjunktival iritasyon, keratit, lakrimasyon artışı

## **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Bilinmiyor: Bulantı

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

Çok seyrek: Kaşıntı, ürtiker, döküntü (genellikle lokal fakat ilaç toksisitesi ile ilişkili ise yaygın); eritema multiforme dahil eritem; dermal ve epidermal durumlar (ciltte yanma hissi, cilt ekfoliasyonu, ciltte kabarma); deri ve deri altı doku ülseri; dermatit ve egzema durumları (kontakt dermatit, deri irritasyonu); deride su toplaması ve alopesi

Güneş ışığına maruziyet reaksiyon şiddetini artırabilir. (bakınız bölüm 4.4 “Tedavi yanıtının normal özellikleri”)

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

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

Bilinmiyor: Uygulama bölgesinde hemoraji

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

EFUDİX kaza ile ağızdan alınır, 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 hücreler üzerinde daha az etki göstererek, 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**

#### **Emilim:**

Sağlıklı cilde topikal uygulamada, fluorourasil sistemik olarak minimal düzeyde emilir. Bariyer fonksiyonu patolojik olarak değişmiş olan (örneğin ülserasyonda olduğu gibi) cilde

uygulandığında emilim oranı %60'a kadar artabilir. AK (aktinik keratoz)'li hastalarda topikal dozun %2,4 – 6'sı sistemik olarak emilir. Benzer şekilde oklusif durumda anlamlı şekilde daha fazla fluorourasil emilir.

#### Biyotransformasyon:

Fluorourasil, endojen urasilinkine benzer şekilde katabolik veya anabolik yollarla metabolize olabilir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 (E218)

Propil parahidroksibenzoat (E216)

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 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. Sarıyer/İstanbul

**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**