

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EFUDIX

50 mg/g masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g masti obsahuje 50 mg (5 %) fluóruracilu.

Pomocné látky so známym účinkom

1 gram masti obsahuje 150 mg stearylalkoholu, 115 mg propylénglykolu, 0,25 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E 218) a 0,15 mg propyl-parahydroxybenzoátu (E 216).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálna masť.

Biela, nepriehľadná masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EFUDIX je lokálne cytostatikum, ktoré sa používa na liečbu povrchových prekancerózných a kancerózných lézií kože, rôznych foriem keratóz (senilných, spôsobených slnečným žiarením, arzénom), keratoakantómov, Bowenovej choroby, povrchových bazocelulárnych karcinómov u dospelých vo veku od 18 rokov.

Na liečbu EFUDIXOM obvykle nereagujú niektoré hlboké penetrujúce alebo nodulárne bazocelulárne a spinocelulárne karcinómy. Ak sa nie je možná iná forma liečby, liečba EFUDIXOM sa má v týchto prípadoch použiť iba ako paliatívna.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Masť EFUDIX je určená na lokálnu aplikáciu.

a. Prekancerózne stavy

Masť sa má aplikovať v tenkej vrstve na postihnuté miesto raz alebo dvakrát denne, zvyčajne bez použitia obväzu.

b. Kancerózne stavy

Masť sa má aplikovať raz alebo dvakrát denne. Používa sa okluzívny obväz.

Masť nepoškodzuje zdravú kožu. V prípade prekancerózných stavov má liečba pokračovať dovtedy, pokiaľ sú viditeľné prejavy zápalového procesu v mieste liečby, najmä nejaké erózie. Rôzne nežiaduce prejavy sa zmiernia lokálnym použitím krému s obsahom steroidov. V začiatočnom cykle trvá liečba zvyčajne tri až štyri týždne, no v prípade potreby ju možno predĺžiť. Lézie na tvári odpovedajú na liečbu rýchlejšie než na trupe alebo dolných končatinách, zatiaľ čo liečba lézií na rukách a predlaktiach je pomalšia. Proces hojenia sa končí jeden až dva mesiace po skončení liečby.

Pediatrická populácia

Neodporúča sa používať EFUDIX u detí, pretože nie sú dostupné klinické údaje.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov sú časté mnohé stavy, na ktoré je EFUDIX indikovaný. Nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia.

Spôsob podávania

Po nanesení EFUDIXU sa majú dôkladne umyť ruky. Pri nanášaní masti je tiež potrebné vyhnúť sa kontaktu so sliznicami alebo očami. Celková plocha oblasti liečenej EFUDIXOM nesmie nikdy presiahnuť 500 cm² (približne 23 x 23 cm). Väčšie plochy sa liečia postupne po častiach.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné podávanie EFUDIXU s nukleozidovými analógmi (napr. brivudínom a analógmi) je kontraindikované, pretože môže spôsobiť veľký nárast plazmatických hladín fluóruracilu a v dôsledku toho aj toxicity. Brivudín a analógy sú silné inhibítory dihydropyrimidín-dehydrogenázy (DPD), enzýmu metabolizujúceho fluóruracil (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Použitie EFUDIXU je kontraindikované počas gravidity a dojčenia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Normálna reakcia na liečbu zahrňa: skorú a závažnú zápalovú fázu (charakterizovanú typickým erytémom, ktorý môže byť intenzívny a škvrnitý), potom nekrotickú fázu (charakterizovanú kožnou eróziou) a konečnú hojacu fázu s epitelizáciou. Klinická odpoveď na liečbu sa obvykle prejavuje počas druhého týždňa liečby EFUDIXOM. Niekedy však môžu byť účinky liečby závažnejšie a môžu zahrňať bolesť, tvorbu pľuzgierov a ulceráciu (pozri časť 4.8). Okluzívny obväz môže zvýšiť zápalové reakcie kože. Je možnosť zvýšenej absorpcie cez ulcerovanú alebo zapálenú kožu (pozri časť 5.2). Expozícia slnečnému žiareniu môže intenzitu reakcie zvýšiť.

Je potrebné vyhnúť sa expozícii UV žiareniu (napr. prirodzenému slnečnému svetlu, soláriám).

Po použití EFUDIXU sa môžu objaviť existujúce subklinické lézie.

Akékoľvek závažné kožné nežiaduce prejavy, ktoré vzniknú počas liečby EFUDIXOM, možno zmierniť lokálnym použitím krému s obsahom steroidov.

Pri používaní v súlade so schváleným súhrnom charakteristických vlastností lieku bude mať EFUDIX minimálny účinok na zdravú kožu.

Ak sa EFUDIX aplikuje v súlade so schváleným súhrnom charakteristických vlastností lieku, nie je pravdepodobné, že by perkutánnu absorpciu fluóruracilu vyvolala významnú systémovú toxicitu. Pravdepodobnosť sa však zvyšuje, ak sa liek používa v nadmernom množstve, osobitne na plochy kože, ktorá má poškodenú bariérovú funkciu (napr. na rany) a/alebo u jedincov s deficienciou DPD (pozri časť 4.8). DPD je hlavný enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme a eliminácii fluóruracilu. Ak existuje podozrenie na systémovú toxicitu alebo je táto toxicita dokázaná, možno zvážiť vyšetrenie na stanovenie aktivity DPD. U pacientov, ktorí mali zníženú aktivitu/deficienciu DPD, bola hlásená zvýšená toxicita.

V prípade podozrenia na systémovú toxicitu sa má zvážiť ukončenie liečby EFUDIXOM.

Medzi liečbou brivudínom, sorivudínom alebo ich analógmi a následnou aplikáciou EFUDIXU musí byť odstup minimálne štyri týždne.

Pri podávaní Efudixu v súlade so schválenými informáciami o predpisovaní nie je pravdepodobná významná systémová toxicita lieku spôsobená perkutánnou absorpciou fluóruracilu. Pravdepodobnosť sa však zvyšuje, ak sa liek používa v oblastiach s porušenou funkciou kožnej bariéry (napr. škrabance, rezné rany), ak sa liek nanáša pod okluzívny obväz a/alebo u pacientov s nedostatkom dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD). DPD je kľúčovým enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme a eliminácii fluóruracilu. Stanovenie aktivity DPD sa môže zvážiť v prípade potvrdenia alebo podozrenia na systémovú toxicitu lieku. Bola zaznamenaná zvýšená toxicita u pacientov so zníženou aktivitou enzýmu dihydropyrimidín dehydrogenáza. V prípade podozrenia na systémovú toxicitu lieku sa má liečba Efudixom ukončiť.

Pomocné látky so známym účinkom

- Stearylalkohol môže vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu).
- Propylénglykol môže spôsobiť podráždenie kože (napr. kontaktnú dermatitídu).
- Parahydroxybenzoáty: metyl-parahydroxybenzoát (E 218) a propyl-parahydroxybenzoát (E 216) môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

4.5 Liekové a iné interakcie

Aj keď sa súvislosti s EFUDIXOM nezaznamenali žiadne významné liekové interakcie, môžu sa vyskytnúť nasledujúce potenciálne liekové interakcie, ako uvádza text nižšie.

Brivudín, sorivudín a ich analógy sú silné inhibítory DPD, enzýmu metabolizujúceho fluóruracil (pozri časť 4.4). Z tohto dôvodu je súbežné používanie týchto liekov s EFUDIXOM kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál fluóruracilu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať účinné antikoncepčné metódy počas liečby fluóruracilom a 6 mesiacov po jej ukončení. Mužom sa odporúča používať účinné antikoncepčné metódy a nesplodiť dieťa počas liečby fluóruracilom a 3 mesiace po jej ukončení.

Ak pacientka počas liečby otehotnie, má byť poučená o riziku nežiaducich účinkov liečby pre plod a odporúča sa genetické poradenstvo.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití topického fluóruracilu EFUDIXU u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu fluóruracilu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Preto sa EFUDIX nesmie používať počas gravidity ani počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku nemajú počas lokálnej liečby topickým fluóruracilom otehotnieť. Počas liečby sa majú v rámci preventívnych opatrení používať antikoncepčné prostriedky. Ak počas liečby dôjde k otehotneniu, pacientka má byť informovaná o riziku pre dieťa v dôsledku nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou a odporúča sa genetické poradenstvo.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní fluóruracilu do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali, že fluóruracil je teratogénny (pozri časť 5.3). Riziko u dojčiat nemožno vylúčiť, preto sa EFUDIX nemá používať u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3). Ak je použitie počas dojčenia absolútne nevyhnutné, dojčenie sa má prerušiť.

Fertilita

U ľudí nie sú dostupné žiadne klinické údaje o účinkoch EFUDIXU na fertilitu. Experimenty na rôznych druhoch odhalili poruchu fertility a reprodukčného správania po systémovom podaní 5-fluóruracilu (5-FU). Znížená systémová expozícia 5-FU po lokálnom podávaní zníži možnú toxicitu. Použitie lokálneho 5-FU môže spôsobiť poruchu fertility u žien aj mužov. U mužov, ktorí sa pokúšajú splodiť dieťa, sa neodporúča používať lokálny 5-FU. Muži, ktorí sa liečia 5-FU, majú počas pohlavného styku používať kondóm. O tom, kedy je po liečbe možné splodiť dieťa, sa treba poradiť s ošetroujúcim lekárom.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ak sa liečba bude v súlade s pokynmi na dávkovanie lieku, nie je pravdepodobné, že by mala nejaký účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa vyskytnú závraty, pacient nemá viesť vozidlo ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Najčastejšie sa hlásili nežiaduce reakcie spojené s exacerbáciou obvyklých reakcií na liečbu (pozri časť 4.4), ktoré súvisia s farmakologickou aktivitou fluóruracilu na kožu. Veľmi zriedkavo sa hlásili alergické typy reakcií kože a reakcie spojené so systémovou toxicitou.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: hematologické poruchy spojené so systémovou toxicitou, napr. pancytopenia, neutropenia, trombocytopenia, leukocytóza.

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: alergické stavy (napr. precitlivenosť a precitlivenosť IV. typu).

Poruchy nervového systému

Neznáme: bolesť hlavy, závrat.

Poruchy oka

Neznáme: podráždenie spojoviek, keratitída, zvýšené slzenie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé: hemoragická hnačka, hnačka, vracanie, bolesť brucha, stomatitída; spojené so systémovou toxicitou.

Neznáme: nevoľnosť.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém, bolesť kože, kožné reakcie ako žihľavka, svrbenie, vyrážka (obvykle lokálna, no môže sa vyskytnúť aj generalizovaná v súvislosti so systémovou toxicitou), dermatitída, kontaktná dermatitída, ekzém, pľuzgiere v mieste aplikácie, podráždenie kože, erytém, pocit pálenia kože, exfoliácia kože, opuch kože, vred na koži, fotosenzitívna reakcia, alopecia. Pozri tiež „Normálna reakcia na liečbu“ v časti 4.4.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavé: horúčka, zimnica a zápal sliznice spojený so systémovou toxicitou.

Neznáme: krvácanie v mieste podania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie masťou EFUDIX je veľmi nepravdepodobné a neboli hlásené žiadne prípady predávkovania. Ak náhodou dôjde k požitiu EFUDIXU, prejavy predávkovania fluóruracilom môžu zahŕňať nauzeu, vracanie, hnačku. V závažných prípadoch sa môže vyskytnúť stomatitída, ulcerácia a krvná dyskrázia.

Liečba

Liečba EFUDIXOM sa musí prerušiť a je potrebné prijať vhodné opatrenia na prevenciu systémových infekcií. Okrem toho sa má denne vyšetriť počet bielych krviniek. Dôkladným monitorovaním klinických nálezov sa zaistí včasné zachytenie hematologických a neskoršie gastrointestinálnych komplikácií. V závažných prípadoch sa ukázalo ako prospešné podanie uridíntriacetátu – mal by sa podať čo najskôr (najlepšie počas prvých 24 – 96 hodín) po predávkovaní 5 -FU.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká; antimetaboly; ATC kód: L01BC02.

EFUDIX je lokálne cytostatikum, ktoré sa používa s priaznivým terapeutickým účinkom na prekancerózne a kancerózne kožné lézie, bez poškodenia normálnej kože, pričom má malý účinok

na normálne bunky. Pre odpoveď na liečbu je charakteristický výskyt nasledujúcich prejavov, a to v poradí: erytém, tvorba vezikúl, erózia, ulcerácia, nekróza a epitelizácia.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ak sa fluóruracil nanáša lokálne na neporušenú kožu, jeho systémová absorpcia je minimálna. Ak sa nanáša na kožu, ktorej bariérová funkcia je patologicky zmenená (napr. v prípade ulcerácie), absorpcia sa môže zvýšiť o 60 %. U pacientov s aktinickou keratózou sa systémovo absorbovalo 2,4 – 6 % lokálne aplikovanej dávky. Podobne je to pri oklúzii, absorbuje sa signifikantne viac fluóruracilu.

Distribúcia

Ukázalo sa, že 5-FU sa distribuuje voľne po celom tele, preniká do extracelulárneho priestoru, cerebrospinálnej tekutiny, ascitu a pleurálnych výpotkov. Distribučný objem po podaní i.v. bolusu bol odhadnutý na 0,1 až 0,4 l / kg. Distribučný objem je teda mierne vyšší ako extracelulárny objem tekutín.

Biotransformácia

Fluóruracil je prekursor, ktorý vyžaduje intracelulárnu aktiváciu na dosiahnutie účinkov. 5-FU vyžaduje enzymatickú konverziu na nukleotid (ribozylácia a fosforylácia), aby sa dosiahla jeho cytotoxická aktivita. 5-FU je cytotoxický voči eukaryotickým bunkám, hlavne bioaktiváciou na fluórdeoxyuridínmonofosfát (FdUMP), ktorý je silným inhibítorom tymidylátsyntetázy (TS) a vedie k inhibícii syntézy DNA a fluóruridíntrifosfátu (FUTP), ktorý po inkorporácii do RNA môže viesť k vzniku nefunkčných ribonukleových kyselín.

Eliminácia

Viac ako 80 % podanej dávky fluóruracilu (FU) sa eliminuje katabolizmom prostredníctvom DPD na inaktívny metabolit dihydrofluóruracil (5-FUH₂), ktorý obmedzuje rýchlosť enzýmu. Aktivita DPD sa vyskytuje vo väčšine tkanív, ale je najvyššia v pečeni. Plazmatický klírens 5-FU je 8 – 20 min. Eliminačný polčas (t_{1/2}) je 20 hodín. Menej ako 10 % podaného lieku sa vylúči.

Fluóruracil sa môže metabolizovať katabolickou alebo anabolickou cestou, podobne ako endogénny uracil.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

5-FU je genotoxický *in vitro* a *in vivo*.

Systémové podávanie vysokých dávok 5-FU naznačuje potenciál pre teratogénne alebo embryotoxické účinky u myší, potkanov a škrečkov (vrátane malformácií nervového systému, podnebia, kostry, chvostov, končatín). Embryotoxické účinky (malý plod, resorpcia) sa pozorovali aj u opíc liečených 5-FU. 5-FU je klasifikovaný ako možný ľudský teratogén.

5-FU prechádza placentou u potkanov.

Štúdie fertility so systémovým 5-FU ukazujú zníženie fertility dospelých samcov a zníženie frekvencie gravidít u samíc hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

metyl-parahydroxybenzoát (E 218)
propyl-parahydroxybenzoát (E 216)
propylénglykol

stearylalkohol
biela vazelína
polysorbát 60
čistená voda

6.2 Inkompatability

Nie sú známe.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.
Masť EFUDIX sa nesmie roztopiť.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba so skrutkovacím uzáverom.

Obsah balenia: 5 g, 20 g, 40 g.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0245/71-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1971
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. augusta 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025