

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efudix, crème 50 mg/g

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Efudix crème bevat als werkzame stof 50 mg/g 5-fluoro-uracil.
Hulpstof met bekend effect: polypropyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, doorzichtige crème.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Efudix is bestemd voor de lokale behandeling van:

- oppervlakkige pre-neoplastische aandoeningen zoals keratosen door zonbestraling en seniele keratosen, morbus Bowen
- neoplastische huidveranderingen waaronder afzonderlijke en multipole oppervlakkige basaliomen

Diepe, penetrerend of nodulair basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en spinaliomen reageren in de regel niet op Efudix crème. Efudix crème zou alleen als palliatieve therapie gebruikt moeten worden indien geen andere vorm van therapie mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van gebruik

Efudix crème is voor topisch gebruik.

Efudix mag slechts onder medische controle worden toegepast.

Seniele keratosen en keratosen door zonbestraling

De crème dient dagelijks 1-2 maal in een dunne laag op de aangedane plaatsen te worden aangebracht.

Tegelijkertijd mag niet meer dan 500 cm² (ca. 23 x 23 cm) huid met Efudix behandeld worden. Indien de huidaanandoening een grotere oppervlakte beslaat, dan dient zij in gedeelten na elkaar te worden behandeld.

Handen dienen goed te worden gewassen na gebruik van Efudix. Men dient contact met slijmvliezen of ogen te vermijden bij het aanbrengen van de crème.

De behandeling van seniele keratosen en keratosen door zonbestraling geschiedt in de regel *zonder verband* (waarbij de crème dagelijks 1-2 maal in een dunne laag op de aangedane plaatsen wordt geapliceerd).

Overige aandoeningen

Bij de overige aandoeningen verdient het aanbeveling, na applicatie van de crème op de laesie een *occlusief verband* aan te leggen, dat dagelijks wordt verwisseld. Deze methode is ook bij keratosen van de handen aangewezen.

Basaliomen moeten tot het stadium van de ulceratie, de overige laesies tot het stadium van de erosie, worden behandeld. De duur van de therapie bedraagt in de regel 3-4 weken. In enkele gevallen kan ook een langer durende behandeling nodig blijken.

Lesies aan gezicht en romp reageren meestal sneller dan die aan handen, armen en benen. Genezing treedt soms pas op één tot twee maanden nadat met de behandeling is gestopt.

Vanwege de interacties met fluorouracil katabolisme, dient een interval van tenminste 4 weken te worden ingelast tussen gebruik van de antivirale middelen brivudine, sorivudine of andere nucleoside analogen, en toediening van Efudix (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Ouderen

Veel van de indicaties waarvoor Efudix wordt gebruikt, komen regelmatig voor bij ouderen. Er is geen speciaal doseringsadvies voor deze patiëntengroep.

Pediatrische patiënten

Aangezien er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over het gebruik bij kinderen, wordt Efudix niet aanbevolen voor deze patiëntengroep.

4.3 Contra-indicaties

- Efudix is gecontra-indiceerd bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor fluorouracil of voor één van de overige bestanddelen.
- Gebruik van Efudix tijdens het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.6).
- Gelijktijdige toediening van Efudix met antivirale nucleoside middelen zoals brivudine, sorivudine en hun analogen is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Handen dienen goed te worden gewassen na gebruik van Efudix. Ook dient men voorzichtig te zijn en contact met slijmvliezen of ogen te vermijden bij het aanbrengen van de crème.

Tegelijkertijd mag niet meer dan 500 cm² (ca. 23 x 23 cm) huid met Efudix behandeld worden. Indien de huidaandoening een grotere oppervlakte beslaat, dan dient zij in gedeelten na elkaar te worden behandeld.

Het gebruikelijke patroon van de response op de behandeling is: eerst een lokale ontstekingsreactie (typisch gekenmerkt door erytheem welke intens en vlekkelig is), vervolgens een necrotische fase (gekenmerkt door huid erosie) en tenslotte genezing (waarbij epithelisatie optreedt).

De klinische manifestatie van genezing begint meestal in de tweede week van de behandeling met Efudix. Soms kunnen deze verschijnselen echter ernstig zijn en lijden tot pijn, blaasjesvorming en ulceraties (zie rubriek 4.8).

Blootstelling aan UV-straling (bijv. natuurlijk zonlicht, zonnestudio) moet worden vermeden.

Afsluitend verband kan ontstekingsreacties van de huid doen toenemen.

Reeds aanwezige subklinische lesies kunnen naar voren komen bij Efudix gebruik.

Ernstige huidreacties door Efudix kunnen worden verlicht met passende stereoïde crème.

Aanzienlijke systemische toxiciteit via percutane absorptie van fluorouracil is onwaarschijnlijk bij gebruik volgens voorschrift. De kans hierop neemt evenwel toe bij overvloedig gebruik op gebieden waar de barrièrefunctie van de huid is beperkt (sneedjes). Individuen met een defect in het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) kunnen gevoelig zijn voor ernstige systemische toxiciteit bij gebruik van een normale dosering met Efudix vanwege een verhoogd systemisch niveau van fluorouracil (zie rubriek 4.8). DPD is een sleutelenzym in de omzetting en eliminatie van fluorouracil. Bepaling van DPD activiteit kan worden overwogen indien systemische toxiciteit is bevestigd of vermoed. Vanwege de relatie tussen DPD deficiëntie en systemische toxiciteit, dienen individuen waarvan bekend is dat zij een deficiëntie hebben voor het enzym DPD, intensief gemonitord te worden voor systemische toxiciteit gedurende de behandeling met Efudix.

Een interval van tenminste vier weken moet worden ingelast tussen toediening van brivudine, sorivudine of andere nucleosideanalogen en het gebruik van Efudix.

De hulpstoffen stearylalcohol en propyleenglycol kunnen lokale huidirritaties veroorzaken (contact dermatitis); de hulpstoffen methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ofschoon geen interacties met Efudix zijn gerapporteerd, kunnen de volgende interacties voorkomen: Brivudine, sorivudine of andere nucleoside analogen zijn sterke remmers van DPD, een enzym dat fluorouracil omzet (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Om deze reden is het gelijktijdig gebruik met Efudix gecontra-indiceerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Afdoende contraceptieve maatregelen dienen te worden genomen voor mannen en vrouwen tot drie maanden na de behandeling met topicaal 5-fluorouracil. Als een zwangerschap optreedt tijdens de behandeling moet de patiënt worden geadviseerd over de risico's van bijwerkingen in verband met de behandeling voor het kind en genetische counseling wordt aanbevolen.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over effecten op de zwangerschap van topicaal 5-fluorouracil zonder dat tevens andere behandelingen (cytostatica, bestraling) worden toegepast. Dierstudies laten reproductietoxiciteit zien (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op resultaten van dierstudies en het werkingsmechanisme van fluorouracil dient dit middel niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de ongeborene

Borstvoeding

Het is niet bekend of fluorouracil wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten, en derhalve mag Efudix niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3). Indien het gebruik tijdens het geven van borstvoeding absoluut noodzakelijk is, moet de borstvoeding worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens bij de mens beschikbaar over de effecten van topicaal fluorouracil op de vruchtbaarheid. Schadelijke effecten op de vruchtbaarheid zijn waargenomen bij proefdieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het is niet waarschijnlijk dat de behandeling een effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Een verergering van de symptomen veroorzaakt door de farmacologische activiteit van fluorouracil op de huid tijdens het genezingsproces (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) behoren tot de meest waargenomen bijwerkingen. Allergische huidreacties en reacties gerelateerd aan systemische toxiciteit (van geneesmiddelen) zijn zelden waargenomen.

Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Onbekend: haematologische aandoeningen zoals pancytopenie, neutropenie, trombocytopenie, leukocytose.*

Immuunsysteemaandoeningen

Onbekend: Allergische aandoeningen (overgevoeligheidsreacties en type IV overgevoeligheid)

Zenuwstelselaandoeningen

Onbekend: Psychotische reacties, somnolentie, smaakverandering, hoofdpijn, duizeligheid.

Oogaandoeningen

Onbekend: irritatie conjunctiva, keratitis, traanproductie verhoogd.

Maagdarmstelsel-aandoeningen

Onbekend: Haemorrhagische diarree, diarree, braken, maagpijn, misselijkheid. Stomatitis.*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Onbekend: Erythema multiforme, pijn van de huid, huidreacties zoals pruritus, huiduitslag; erytheem (gewoonlijk lokaal maar ook gegeneraliseerd indien geassocieerd met systemische toxiciteit).

Dermatitis, contact dermatitis, eczeem, blaasjes op plaats van aanbrengen, huidirritatie, brandende huid, schilfering, zwelling, ulceratie, fotosensibiliteit (zie rubriek 4.4), alopecia. Zie ook het normale patroon van een reactie op het geneesmiddel in rubriek 4.4.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Onbekend: Pyrexie, rillingen, neusslijmvliesontstekingen.*

* Hematologische aandoeningen, stomatitis, huiduitslag, neusslijmvliesontstekingen (geassocieerd met systemische toxiciteit voor geneesmiddelen), zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Indien Efudix per ongeluk wordt ingeslikt kunnen tekenen van fluorouracil toxiciteitsreacties optreden zoals misselijkheid, braken, diarree, psychotische reacties, somnolentie, verhoogde effectiviteit van sedativa en verhoogde alcoholtoxiciteit. Als sedatie noodzakelijk is, kan diazepam i.v. in lage doseringen (bv. te beginnen met 5 mg) worden toegediend onder cardiale en pulmonale controle. Stomatitis en bloed dyscrasien kunnen optreden bij ernstige gevallen.

Behandeling

Speciale antidota zijn niet bekend. De aangewezen maatregelen dienen worden genomen om systemische infectie te voorkomen en dagelijks dienen witte bloedcel tellingen te worden uitgevoerd. Profylactische infusies van leukocyten- of trombocytenconcentraat kunnen gegeven worden. Het is belangrijk zorg te dragen voor een adequate vullingstoestand en diurese; correctie van eventuele elektrolytstoornissen. In het algemeen is hemodialyse niet noodzakelijk. Zorgvuldige observatie om zo vroeg mogelijk late hematologische en gastro-intestinale complicaties op te sporen. De verdere therapie is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: topische cytostatica, antimetaboliëten. ATC-code: L01B C02

Efudix is een topisch cytostaticum dat een gunstig therapeutisch effect heeft op pre-neoplastische en neoplastische huidlaesies terwijl het minder effect heeft op normale cellen. Het werkzaam bestanddeel fluorouracil werkt voornamelijk via twee wegen: het wordt direct opgenomen door DNA en het remt ook het enzym thymidylaat synthetase, resulterend in remming van DNA synthese.

Wordt Efudix op een huidlaesie aangebracht, dan verandert deze ten gevolge van de inwerking van 5-fluoro-uracil op de volgende wijze: erytheem, gewoonlijk gevolgd door de vorming van blaasjes, erosie, ulceratie, necrose en epithelisatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na topische toediening van fluorouracil wordt slechts 10% systemisch opgenomen. De opname kan echter aanzienlijk hoger zijn op plaatsen waar de beschermende huidfunctie is beperkt (zie rubriek 4.4).

Fluorouracil kan worden omgezet via katabole en anabole routes die overeenkomen met die van endogeen uracil.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In ratten induceerde systemisch 5-fluorouracil chromosomale afwijkingen in de spermatogoniën en werd tijdelijke infertiliteit waargenomen. In meerdere proefdiersoorten (onder meer ratten, muizen, konijnen en apen) zijn bij systemische doseringen teratogene en foetotoxische effecten gerapporteerd. 5-Fluorouracil is mutageen bevonden in meerdere testsystemen. Hoewel geen

bruikbare carcinogeniteitsgegevens beschikbaar zijn, dient op grond van het werkingsmechanisme en de bekende mutageniteit rekening te worden gehouden met mogelijke carcinogeniteit van 5-fluorouracil. De verminderde systemische blootstelling aan 5-fluorouracil na topicale toediening verlaagt de potentiële toxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Stearylalcohol, witte zachte paraffine, polysorbaat 60 (E435), polypropyleenglycol (E1520), methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216), gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Na opening van de tube 3 maanden houdbaar. Na gebruik tube goed sluiten.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met PP dop bevattende 20 en 40 gram crème.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare B.V.

Krijgsman 20

1186 DM Amstelveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 06292

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening: 09.02.1972

Datum van laatste verlenging: 09.02.2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7 en 9 : 8 oktober 2018