

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4181, 09.09.09
Одобрено:	30 / 27.01.09

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Efudix, 50 mg/g, ointment

Ефудикс, 50 mg/g, маз

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Флуороурацил (Fluorouracil) - 1 g от мазта съдържа 50 mg флуороурацил.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Маз

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

1. Слънчева и сенилна кератоза.
2. Базоцелуларен карцином на кожата - единични или мултиплени лезии, локализирани по такъв начин, че трудно може да бъдат лекувани оперативно (за препоръчване е хирургично лечение, там където е възможно или с помощта на лъчетерапия).
3. Болест на Бауен (преканцерозна дерматоза).
4. Преканцерозни състояния на кожата.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Efudix трябва да се прилага само под лекарско наблюдение.

Този лекарствен продукт е предназначен за външно приложение върху кожата.

#### Възрастни

Слънчева и сенилна кератоза - продуктът се прилага върху кожните лезии два пъти дневно в количество, достатъчно за покриване на лезиите. Лечението трябва да продължи до постигане на състояние на ерозия, след което приложението на продукта трябва да се преустанови. Обикновено, лечението продължава от 2 до 4 седмици, а пълно излекуване на лезиите се постига 1-2 месеца след спиране на продукта.

Базалноклетъчен карцином на кожата - мазта се нанася два пъти дневно в количество, достатъчно да покрие лезиите. Лечението трябва да продължи най-малко от 3 до 6 седмици, въпреки че в някои случаи може да се наложи приложение за 10 до 12 седмици. Както при други неоплазми, пациентът трябва да се наблюдава до пълното му възстановяване.

#### Деца

Лекарственият продукт не трябва да се прилага при деца, тъй като безопасността и ефективността на флуороурацила при тази група пациенти не е установена.

#### Хора в напреднала възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

#### 4.3 Противопоказания

1. Свръхчувствителност към флуороурацил или друга съставка на лекарствения продукт.
2. Бременност; кърмене
3. Употребата на Efudix едновременно с антивирусни нуклеозидни лекарства (напр. Brivudine, sorivudine и техните аналози) е противопоказна (виж раздел 4.4.).

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

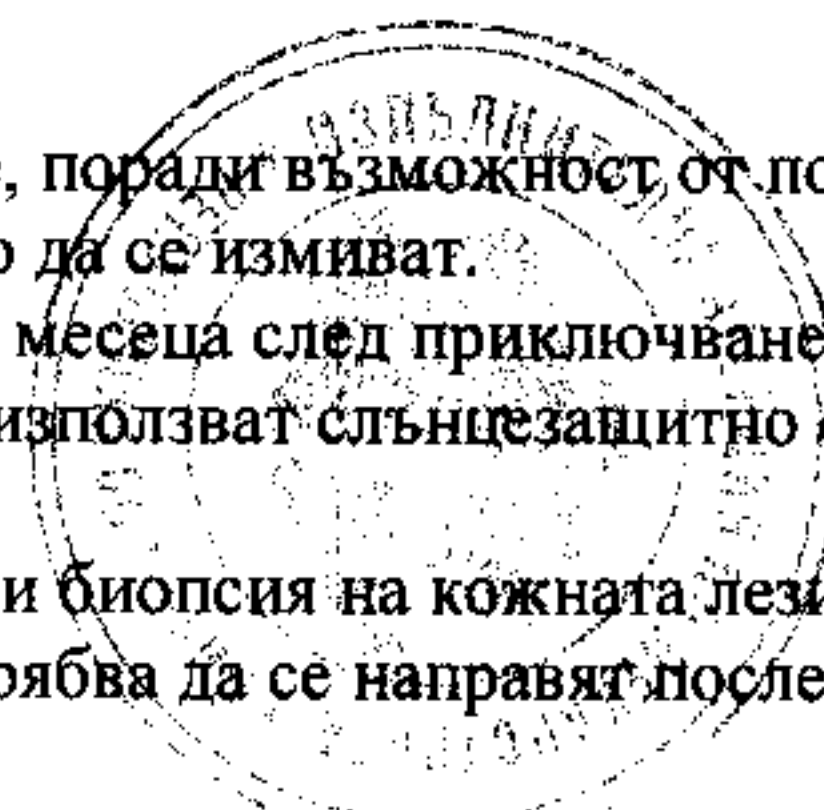
Не трябва да има какъвто и да било контакт на Efudix маз с мукозните мембрани и очите, поради възможност от поява на възпалителна реакция или улцерация. След нанасяне на мазта, ръцете трябва внимателно да се измият.

Има вероятност за поява на реакции на фоточувствителност по време на лечението и 1-2 месеца след приключването му. Трябва да се избягва продължително излагане на слънце. През този период трябва да се използват слънцезащитно облекло и слънцезащитни продукти.

Ако няма ефект от лечението на сенилна кератоза с продукта Efudix, трябва да се направи биопсия на кожната лезия, за да се потвърди диагнозата. В случай на лечение на базалноклетъчен карцином на кожата, трябва да се направят последващи биопсии.

Общата площ на третирания с Efudix кожен участък не трябва да надвишава 500 cm<sup>2</sup> (приблизително 23 x 23 cm). По-големи участъци трябва да се лекуват постепенно.

Поради съдържанието на бял вазелин, приложението на Efudix в гениталната или анална област, може да намали



здравината (сигурността) на латексовите презервативи.

Значителна системна токсичност на лекарството е малко вероятна при перкутанна абсорбация на флуороурацил, когато Efudix се прилага според предписанието. Въпреки това, вероятността се увеличава ако продуктът се използва в прекомерно количество, особено върху участъци от кожата, където защитната функция е понижена (напр. рани) и/или при лица са дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD); виж раздел 4.8. DPD е ключов ензим, който участва в метаболизма и елиминирането на флуороурацил. Определяне на DPD активност може да се има предвид когато е установена или се предполага системна токсичност на лекарството.

При подозрение за системна лекарствена токсичност, трябва да се обмисли прекратяване на терапията с Efudix.

Трябва да мине интервал от поне четири седмици между лечението с brivudine, sorivudine или техните аналози и приемането на Efudix.

Помощните вещества стеарил алкохол и пропилен гликол могат да причинят локално дразнене на кожата (напр. контактен дерматит); помощните вещества метил- и пропилен парахидроксибензоат могат да причинят алергични реакции (възможно е да се от забавен тип).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Brivudine, sorivudine и техните подобни са мощни инхибитори на DPD, ензим, отговарящ за метаболизирането на флуороурацил (виж раздел 4.4 и 4.5). По тази причина едновременното приемане на тези медикаменти с Efudix е противопоказно.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Бременност, категория X.

Не се разрешава употребата на продукта по време на бременност (Виж: Противопоказания).

Не са провеждани съответни и добре контролирани изследвания при хората, както за външно, така и за парентерално приложение. Във всеки случай, външното приложение на флуороурацил при бременни жени може да предизвика увреждане на зародиша. Има съобщение за единичен случай на хейлосхизис (заешка устна) и палатосхизис (вродена цепка само на мекото или на мекото и твърдото небце) на новородено с майка, използвала флуороурацил външно, съобразно предписанията. Съобщено е и за единичен случай на вентрикуларен септален дефект и няколко случая на аборт при майки, прилагали флуороурацил върху мукозни мембрани. Съобщено е за мултипли дефекти при жена, лекувана с флуороурацил венозно.

Досега не са правени проучвания при животни с външно приложение на флуороурацил. Оказва се, че приложен парентерално, флуороурацилът е тератогенен при мишки, плъхове и хамстери, когато е приложен в дози съответни на обичайните интравенозни дози при хората. Все пак, в случай на сенилна кератоза, количеството на флуороурацила, преминаващо в системното кръвообращение след външно приложение, е минимално.

Употреба на продукта по време на кърмене: няма данни отнасящи се до преминаването в майчиното мляко на външно приложен флуороурацил. Все пак, малки количества флуороурацил, приложен външно, преминава в кръвта.

Поради съществуваща опасност от поява на сериозни нежелани реакции при кърмачетата, лекарствения продукт е противопоказан при кърмещи майки.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не оказва влияние.

#### **4.8 Нежелани реакции**

По време на лечение с прилаган външно флуороурацил може да се появят следните нежелани реакции: възпалителен отговор или кожни алергични реакции (зачервяване или оток на нормална кожа), парене, сърбеж, болезненост на кожата, секретирание, кожен обрив, потъмняване на кожата, десквамация, подмокряне, левкоцитоза. Излагането на слънце или ултравиолетови лъчи може да повиши интензивността на кожното дразнене. Възможна е и поява на забавена реакция на свръхчувствителност.

Освен това, съобщава се и за следните симптоми, чиято връзка с външното приложение на флуороурацил не е изяснена: безсъние, раздразнителност, стоматит, специфичен остатъчен вкус, алоpecia, наподобяващ пемфигус обрив, уртикария, супурация на кожата, телеангиектазия, дразнене на конюнктивата или корнеята, дразнене на носната лигавица, херпес симплекс, еозинофилия, тромбоцитопения, поява на токсични гранули в гранулоцитите.

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

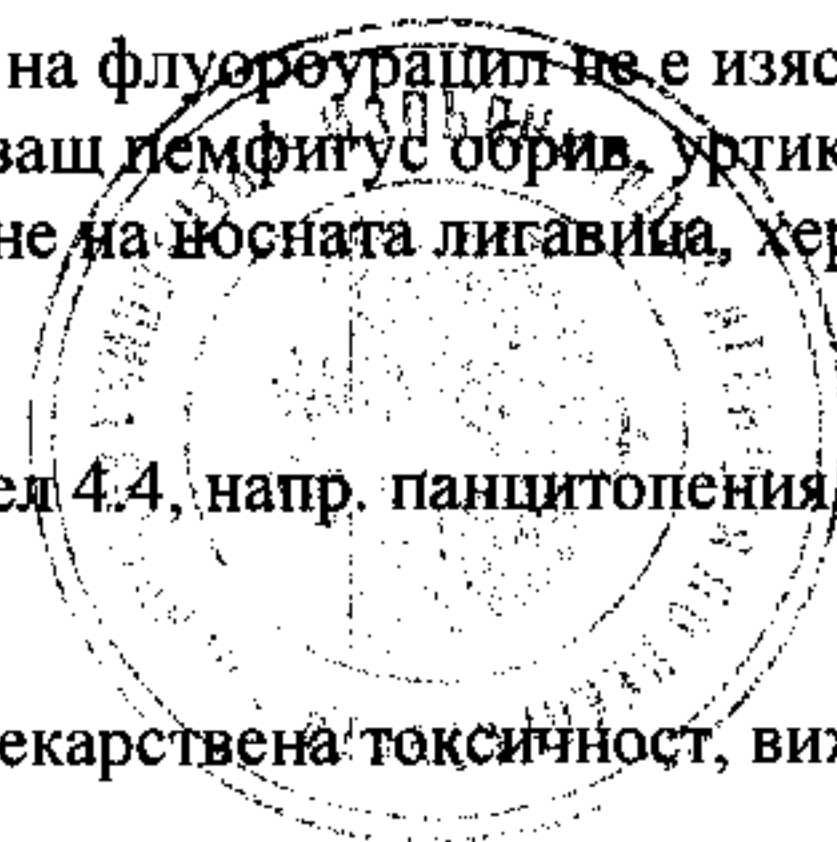
Хематологични нарушения (свързани със системната лекарствена токсичност, виж раздел 4.4, напр. панцитопения, неуропения, тромбоцитопения).

##### **Стомашно-чревни нарушения**

Кървава диария, диария, повръщане, коремни болки, стоматит, (свързани със системна лекарствена токсичност, виж раздел 4.4)

##### **Нарушения на имунната система**

Свръхчувствителност



#### 4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране на флуороурацил във формата, предназначена за външно приложение. В случай на поглъщане на продукта, може да се появят следните симптоми на предозиране: гадене, повръщане, диария, стоматит, кръвна дискразия. В подобни случаи, трябва да се вземат съответни мерки за да се предотврати системна инфекция. Ежедневно трябва да се проверява броят на левкоцитите и да се приложи симптоматично лечение.

### 5. ФАРМОКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група - АТС: L 01 BC02.

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

5-флуороурацил действа като антиметаболит на урацила. Вътре в клетката настъпва неговата трансформация в активен дезоксинуклеотид; в тази форма той блокира преобразуването на дезоксиуридиловата киселина до тимидилова киселина, катализирано от тимидилат синтетаза. По този начин се нарушава репликацията на ДНК и синтезата на РНК.

Прилаган външно, продуктът предизвиква еритема, последвана от везикула, ерозия, улцерация и накрая - некроза. След това настъпва епителизация без образуване на белег.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

##### Резорбция и разпределение

Когато 1g от продукта 5% флуороурацил е приложен върху кожата на лицето и шията и оставен за 12 h, приблизително 5,98% от дозата се абсорбира системно. Това означава, че ако лекарственият продукт се прилага два пъти дневно, то около 5-6 mg от дневната доза 100 mg се абсорбират. В едно от проведените клинични проучвания е било установено, че незначителни количества от белязан флуороурацил са открити в серума 3 дни след лечението.

##### Метаболизъм и елиминиране

Приблизително 6-20% от системно абсорбираната доза се екскретира в непроменен вид чрез бъбреците. Останалата част се разгражда в черния дроб до неактивни метаболити (въглероден двуокис, урея, алфа-флуоро-бета-аланин). Метаболитите се елиминират чрез дихателните пътища (с издишвания въздух; 90% като въглероден двуокис) и бъбреците.

#### 5.3 Предклинични данни за безопасност

##### Канцерогенност

Не са правени съответни проучвания. Все пак, *in vitro* е наблюдавана морфологичната трансформация на клетките, провокирана от флуороурацил, а инжектирането на трансформирани клетки в имunosупресирани сингенезни мишки, произвежда злокачествени тумори.

##### Мутагенност

Парентералното приложение на флуороурацил при хора в дози от 240 mg до 1g води до увеличаване броя на хромозомните аберации в лимфоцитите на периферната кръв. Било е установено, че флуороурацил е мутагенен при проучвания на клетки на микроорганизми, *Bacillus subtilis* и *Drosophila*. Предизвиква увреждане на хромозомите в култури от фибробласти на хамстери *in vitro* в концентрации от 1 до 2  $\mu$ g на литър и увеличава появата на микронуклеарно образуване в костния мозък на мишки след интраперитонеално приложение в дози от 12 до 15 mg/kg телесно тегло дневно (това е терапевтичният интервал при хора). Резултатите от проучванията за доминираща летална мутация са отрицателни.

##### Фертилитет

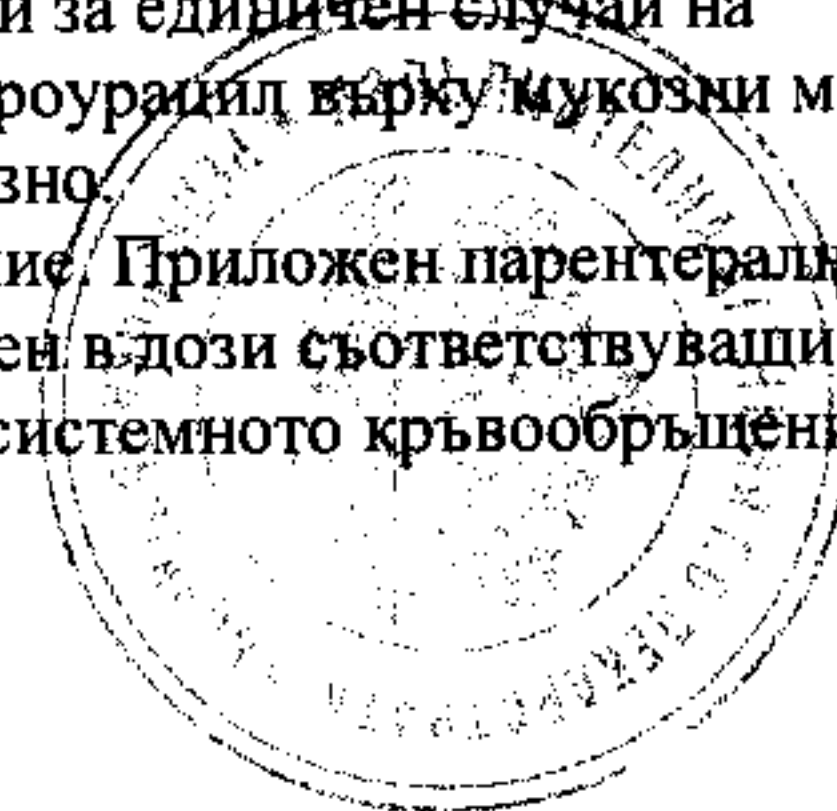
Приложен парентерално флуороурацил нарушава фертилитета при плъхове. При мишки, еднократни интравенозни и интраперитонеални апликации в дози от 500 mg/kg телесно тегло предизвикват смърт на сперматогониите и сперматоцитите и в доза от 50 mg/kg телесно тегло предизвиква аномалии в сперматидите.

##### Ембриотоксичност

Не е провеждано съответно проучване, както за външна, така и за парентерална употреба при хора. Все пак, външното приложение на флуороурацил при бременни жени може да предизвика увреждане на плода. Има съобщение за единичен случай на хейлосхизис (заешка уста) и палатосхизис (вродена цепка само на мекото или на мекото и твърдото небце) на новородено с майка, използвала флуороурацил съобразно предписанията. Съобщено е и за единичен случай на вентрикуларен септичен дефект и няколко случая на аборт при майки, прилагали флуороурацил върху мукозни мембрани. Съобщено е за мултиплени дефекти на плода при жена, лекувана с флуороурацил венозно. Все още не са правени проучвания върху животни с флуороурацил за външно приложение. Приложен парентерално, флуороурацил се оказва тератогенен при мишки, плъхове и хамстери, когато е приложен в дози съответстващи на обичайните интравенозни дози при хората. Все пак, количеството на преминаващия в системното кръвообращение флуороурацил след външно приложение в случай на сенилна кератоза е минимално.

### 6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

#### 6.1 Списък на помощните вещества



Бял мек парафин Whitw soft paraffin  
Стеарил алкохол Stearyl alcohol  
Полисорбат 60 Polysorbate 60  
Пропилен гликол Propylene glycol  
Пропил хидроксibenзоат Propyl hidroxybenzoate  
Метил хидроксibenзоат Methyl hidroxybenzoate  
Пречистена вода Purified water

#### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

#### **6.3 Срок на годност**

5 години

#### **6.4 Условия на съхранение**

Efudix трябва да се съхранява в оригинална опаковка при температура до 25°C.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Efudix е опакован в алуминиеви туби, всяка с по 20 g от мазта и с печатен надпис. Тубата е затворена с капачка, направена от HD-PE, с остър връх за перфориране на алуминиевата мембрана; залепването е с латексов пръстен. В отделна картонена кутийка с печатен надпис е поставена една туба с листовка за пациента.

#### **6.6 Инструкции за употреба/ боравене**

След приключване на лечението, затворената туба трябва да се унищожи.

### **7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów

Полша

### **8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА**

Nr – R/3359

### **9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

14.08.2006

### **10 ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юли 2008.

