

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Efudix 5%, Zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluorouracil 5% (5 g/100 g zalf)

Hulpstoffen met bekend effect:

Propyleenglycol (11,5 g/100 g zalf), stearylalcohol (15 g/100 g zalf), methylparahydroxybenzoesaat (0,025 g/100 g zalf) en propylparahydroxybenzoesaat (0,015 g/100 g zalf).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf 5%

20 g tube

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Efudix is aangewezen bij volwassenen voor de behandeling van:

- zonnekeratose.
- keratosis senilis.
- histologisch bewezen ziekte van Bowen.
- oppervlakkig basocellulair epitheloom, waarvan de histopathologische aard en het oppervlakkig karakter door biopsie bevestigd zijn.
- condylomata acuminata, vooral wanneer de conventionele behandelingen wegens de uitgebreidheid, de lokalisatie of de antecedenten van de condylomata onzeker zijn, niet of niet meer mogelijk zijn.
- Diepe, penetrerende of nodulaire baso- en spinocellulaire epitheliomen reageren in het algemeen niet op een behandeling met Efudix. Efudix mag enkel worden beschouwd als een palliatieve behandeling in geval geen enkele andere vorm van behandeling meer mogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

In principe bestaat de behandeling van keratosis senilis of van zonnekeratose in 1 of 2 applicaties per dag, in een dunne laag, zonder verband. Bij de andere aandoeningen wordt aanbevolen na applicatie van de zalf een occlusief verband aan te brengen, dat dagelijks verwisseld moet worden. Het is eveneens aangewezen zo te handelen in geval van keratose van de hand.

In geval van basocellulair epitheloom moet de behandeling worden voortgezet tot de ulceratiefase en bij andere letsels tot het erosiestadium. In principe bedraagt de duur van de behandeling 3 – 4 weken. Als na de tijd voor een normale cicatisatie het letsel nog persisteert, dient men een nieuwe biopsie te verrichten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Efudix bij kinderen van 0 tot 18 jaar is niet vastgesteld. Gezien het gebrek aan beschikbare klinische gegevens wordt Efudix niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Speciale groep

Ouderen

Veel van de aandoeningen waarvoor Efudix geïndiceerd is, komen vaak voor bij ouderen. Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen noodzakelijk.

Wijze van toediening

Efudix mag slechts onder medisch toezicht worden gebruikt. Vóór enige applicatie dient men zich te verzekeren van de exacte aard van het te behandelen letsel; het kan noodzakelijk zijn een biopsie uit te voeren.

Efudix mag niet in contact komen met slijmvliezen en met de ogen.

Na applicatie van de zalf dient men zorgvuldig de handen te wassen.

De huidoppervlakte die met Efudix behandeld wordt, mag niet groter zijn dan 500 cm² (ongeveer 23 x 23 cm). Als het aangetaste gebied groter is, dient men achtereenvolgens de ene zone na de andere te behandelen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Het gebruik van Efudix tijdens de zwangerschap en borstvoeding is gecontra-indiceerd.

Het gelijktijdig gebruik van Efudix met antivirale nucleosiden zoals brivudine, sorivudine en hun analogen kan leiden tot een substantiële verhoging van de plasmaconcentratie van fluorouracil en van de bijbehorende toxiciteit en is gecontra-indiceerd. Brivudine en analogen zijn sterke remmers van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), een metabolisme-enzym van fluorouracil (zie rubriek 4.4 en 4.5). Het gebruik van Efudix is niet aangewezen bij patiënten met een verminderde activiteit/tekort aan het enzym DPD (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruikelijke patroon van de respons op de behandeling is: acute en ernstige ontstekingsfase (typisch gekenmerkt door erytheem dat intens en vlekkelig kan worden), een necrotische fase (gekenmerkt door huiderosie) en tenslotte genezing (op het moment van epithelialisatie). Klinische manifestatie van de respons treedt doorgaans in de loop van de tweede week van de behandeling met Efudix op. Deze verschijnselen van de behandeling kunnen soms echter ernstig zijn en leiden tot pijn, blaasjesvorming en ulceraties (zie rubriek 4.8). Er is een mogelijkheid van verhoogde absorptie door een geïlcereerde of ontstoken huid (zie rubriek 5.2).

Blootstelling aan de zon van letsels die met Efudix behandeld worden, kan de effecten van het product versterken. Blootstelling aan UV-straling (bijv. natuurlijk zonlicht, zonnestudio) moet worden vermeden.

Occlusieve verbanden kunnen ontstekingsreacties van de huid doen toenemen.

Reeds aanwezige subklinische laesies kunnen na het gebruik van Efudix zichtbaar worden.

Bij langdurige behandelingen van grote oppervlakten dient regelmatig een hematologische controle te worden verricht: telling van de leukocyten en van de trombocyten, opsporing van toxische granulatie en van eosinofilie. Een controle om de 1 – 2 weken volstaat.

Ernstige huidreacties tijdens de behandeling met Efudix kunnen worden verlicht door het gebruik van een passende steroïdecrème.

Als Efudix wordt gebruikt zoals aangegeven zal het slechts weinig effect hebben op de gezonde huid.

Significante systemische geneesmiddeltoxiciteit is onwaarschijnlijk via percutane absorptie van fluorouracil wanneer Efudix wordt gebruikt volgens de goedgekeurde voorschrijfinformatie. De kans hierop is echter verhoogd als het product wordt gebruikt op huidgebieden waar de barrièrefunctie is aangetast (bijvoorbeeld verwondingen), als het product wordt aangebracht onder een afdekkend verband en/of bij personen met dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Zie rubriek 4.8. DPD is een belangrijk enzym dat een rol speelt bij het metaboliseren en elimineren van fluorouracil. Er kan overwogen worden de DPD-activiteit te bepalen wanneer systemische geneesmiddeltoxiciteit wordt bevestigd of vermoed. Er zijn meldingen geweest van toegenomen toxiciteit bij patiënten bij wie de activiteit van het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase verlaagd is. Wanneer systemische geneesmiddeltoxiciteit wordt vermoed, moet worden gestopt met de behandeling met Efudix.

Er moet een tussenperiode van ten minste vier weken worden gerespecteerd tussen het einde van de toediening van brivudine, sorivudine en analogen en de start van de behandeling met Efudix.

Er moet regelmatig een bloedonderzoek worden uitgevoerd bij patiënten die tegelijkertijd met fenytoïne worden behandeld. Dit gebeurt om een overmatige stijging van de concentratie aan fenytoïne in het bloed te vermijden.

De hulpstof Stearylalcohol kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis); Dit middel bevat 115 mg propyleenglycol per g. De hulpstoffen methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat kunnen allergische reacties veroorzaken (eventueel verlaat).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Hoewel er geen significante interacties met Efudix zijn gerapporteerd, kunnen mogelijke interacties zich voordoen zoals hieronder aangegeven.

Brivudine, sorivudine en hun analogen zijn sterke remmers van DPD, een enzym dat een rol speelt bij de metabolisering van fluorouracil (zie rubriek 4.4). Daarom is hun gelijktijdig gebruik met Efudix gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sterke concentraties aan fenytoïne veroorzaken symptomen van toxiciteit die werden waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd met i.v. fenytoïne en fluorouracil worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxische potentieel van fluorouracil (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Efudix en tot 6 maanden na het beëindigen van de behandeling.

Aan mannen wordt aanbevolen om doeltreffende anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met Efudix en dit tot 3 maanden na het beëindigen van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het plaatselijke gebruik van fluorouracil bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben een reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij de mens is onbekend dus het gebruik van Efudix is gecontra-indiceerd gedurende de gehele zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger worden tijdens de plaatselijke behandeling met fluorouracil en moeten tijdens de behandeling een effectief anticonceptiemiddel gebruiken. Als de patiënte tijdens de behandeling toch zwanger raakt, moet zij worden geïnformeerd over het risico voor het kind op bijwerkingen van de behandeling, en wordt een erfelijkheidsadvies aanbevolen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van fluorouracil/metabolieten in moedermelk. Studies bij dieren hebben aangetoond dat fluorouracil teratogeen is (zie rubriek 5.3). Bij kinderen die borstvoeding krijgen kan een risico niet worden uitgesloten. Efudix is dan ook gecontra-indiceerd tijdens de borstvoedingsperiode (zie rubriek 4.3). Als het gebruik gedurende de borstvoedingsperiode absoluut nodig is, moet de borstvoeding worden onderbroken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens bij de mens beschikbaar over de effecten van plaatselijk toegediende fluorouracil op de vruchtbaarheid. Onderzoek bij diverse diersoorten heeft aangetoond dat systemische 5-fluorouracil de vruchtbaarheid en de werking van het voortplantingssysteem aantast. Een beperkte systemische blootstelling aan plaatselijk toegediende 5-fluorouracil zal de mogelijke toxiciteit verminderen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De plaatselijke toediening van 5-fluorouracil kan schadelijke gevolgen hebben voor de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. De plaatselijke toediening van fluorouracil wordt afgeraden bij mannen die een kind proberen te verwekken.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen geassocieerd met een verheving van het gebruikelijke patroon van de respons (zie rubriek 4.4) die veroorzaakt worden door de farmacologische activiteit van fluorouracil op de huid, behoren tot de meest waargenomen bijwerkingen. Tijdens een plaatselijke behandeling met Efudix kunnen de volgende reacties optreden in de behandelde zone: blaasjes, pijn ter hoogte van de huid, netelroos, jeuk, huiduitslag, dermatitis, contactdermatitis, eczeem, huidirritatie, erytheem, een branderig gevoel op de huid, afschilfering van de huid, gezwollen huid, huidzweren. Gezonde huid in de buurt van het behandelde letsel kan af en toe rood worden. Na het einde van de behandeling met Efudix verdwijnt deze roodheid gewoonlijk snel.

Allergische huidreacties, reacties gerelateerd aan systemische toxiciteit voor geneesmiddelen (hematologische aandoeningen, aandoeningen van het maag-darmstelsel (bijv. diarree, braken, buikpijn, stomatitis)) en algemene problemen zoals pyrexie, rillingen en ontsteking van de slijmvliezen zijn zelden waargenomen.

In het systeem/orgaanklassen worden bijwerkingen vermeld in volgorde van frequentie volgens de volgende categorieën:

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 ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Hematologische aandoeningen geassocieerd met een systemische toxiciteit voor geneesmiddelen, bijvoorbeeld pancytopenie, neutropenie, trombocytopenie, hyperleukocytose, toxische granulatie en eosinofilie.	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Allergische stoornis (bijv.: overgevoeligheid en type IV overgevoeligheid).	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Hoofdpijn, duizeligheid, dysgeusie.
<i>Oogaandoeningen</i>		Conjunctivale irritatie, keratitis, verhoogde traanproductie.
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	Haemorrhagische diarree, diarree, braken, maagpijn, stomatitis (geassocieerd met een systemische toxiciteit voor geneesmiddelen).	Misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Erythema multiforme, pijn thv de huid, huidreacties (bijv.: urticaria, pruritus, huiduitslag (doorgaans lokaal maar kan ook	

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

	gegeneraliseerd zijn indien geassocieerd met een systemische toxiciteit voor geneesmiddelen)), dermatitis, contactdermatitis, eczeem, blaasjes op de toedieningsplaats, huidirritatie, erythema, brandend gevoel van de huid, huidverschilfering, huidzwelling, huidulceraties, fotosensitiviteitsreactie, alopecia. Zie ook het gebruikelijke patroon van de response in rubriek 4.4.	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Pyrexie, rillingen, neusslijmvliesontstekingen (geassocieerd met systemische toxiciteit voor geneesmiddelen).	Hemorragie op de aanbreningsplaats

Erythemateuze reacties van de gezonde huid vormen de enige belemmering voor het uitvoeren van de behandeling. Deze zijn vaak matig, maar kunnen in sommige gevallen leiden tot een althans tijdelijke stopzetting van de behandeling. Deze reacties kunnen worden behandeld door applicatie van een preparaat met een corticoïde rond het letsel.

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

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Als Efudix per ongeluk wordt ingeslikt kunnen tekenen van een overdosis van fluorouracil optreden in de vorm van misselijkheid, braken en diarree. Stomatitis en bloeddyscrasie kunnen optreden in ernstige gevallen. Aangewezen maatregelen dienen genomen te worden om systemische infectie te voorkomen en dagelijks dienen tellingen van de witte bloedcellen uitgevoerd te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimetaboliëten, ATC-code: L01B C02

Als antineoplastisch cytostaticum van de klasse van de antimetaboliëten (antiprimidine) heeft Efudix een therapeutisch effect op sommige pre-neoplastische en neoplastische huidveranderingen terwijl het minder effect heeft op gezonde cellen.

Werkingsmechanisme

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Door de vorming van thymine te beletten en de DNA-synthese te blokkeren oefent fluorouracil een inhiberende werking uit op de celgroei.

Farmacodynamische effecten

Wanneer Efundix op een huidletsel geapplied wordt (zie rubriek 4.1), wijzigt het letsel zich op de volgende wijze: erytheem, normaal gevolgd door vorming van vesikels, erosie, ulceratie, necrose en epithelisatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fluorouracil wordt slechts in geringe mate systemisch geabsorbeerd wanneer het plaatselijk wordt aangebracht op intacte huid. Studies bij dieren hebben aangetoond dat na plaatselijke toediening van fluorouracil, minder dan 10% wordt systemisch geabsorbeerd. Wanneer het op de aangetaste huid wordt aangebracht, ondergaat de barrièrefunctie van de huid een pathologische verandering (bijv. zoals bij zweervorming) en kan het absorptiepercentage toenemen tot 60%. Bij patiënten met actinische keratose werd 2,4 - 6% van de plaatselijke dosis systemisch geabsorbeerd. Evenzo wordt onder afsluiting significant meer fluorouracil geabsorbeerd.

Biotransformatie

De fractie fluorouracil die in het organisme dringt, wordt gemetaboliseerd in de lever, via anabole of katabole wegen die lijken op deze van endogeen uracil, en wordt gedeeltelijk afgevoerd via de urine en gedeeltelijk via de uitgeademde lucht.

Eliminatie

Bij patiënten met huidletsels wordt gemiddeld 15 – 20% van de totale dosis uitgescheiden in de urine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

5-fluorouracil (niet-plaatselijk toegediend) is onvoldoende onderzocht bij dieren om de effecten op de vruchtbaarheid en de werking van het voortplantingssysteem in het algemeen te kunnen vaststellen.

Uit onderzoek bij dieren blijkt dat niet-plaatselijk toegediende fluorouracil teratogeen is.

5-fluorouracil is genotoxisch in vitro en in vivo.

De systemische toediening van hoge doses 5-fluorouracil wijst op de mogelijkheid van, teratogene en embryotoxische effecten bij muizen, ratten en hamsters (inclusief misvormingen in het zenuwstelsel, gehemelte, skelet, staarten, ledematen). Embryotoxische effecten (kleine foetus, resorptie) worden ook waargenomen bij apen die werden behandeld met 5-fluorouracil. 5-fluorouracil is geclassificeerd als mogelijk teratogeen bij de mens. 5 fluorouracil passeert de placenta.

Vruchtbaarheidsstudies met systemische 5 fluorouracil laten een afname zien van de volwassen mannelijke vruchtbaarheid en een afname van het aantal zwangerschappen bij vrouwelijke knaagdieren..

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)

polysorbaat 60 (E435)

stearylalcohol

vaseline

methylparahydroxybenzoaat (E218)

propylparahydroxybenzoaat (E216)

gezuiverd water pro 100 g.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onverenigbaarheidstudies, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

6.3 Houdbaarheid

5 Jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15 - 25°C).

De vervaldatum staat vermeld op de verpakking na de letters EXP. De vervaldatum is de laatste dag van de aangeduide maand.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 g Tube

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg, 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE054363

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 februari 1973

Datum van laatste verlenging: 16 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023

Datum van goedkeuring: 10/2025