

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Efudix® 5 % Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Fluorouracil

1 g Creme enthält 50 mg Fluorouracil

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Creme zur Anwendung auf der Haut.

Weiße, opake Creme.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Efudix ist ein topisches Zytostatikum.

Efudix wird angewendet bei Erwachsenen.

Prä maligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen oder Morbus Bowen.

Als Behandlungsversuch kann Efudix statt der vorzuziehenden chirurgischen Therapie auch zur Behandlung oberflächlicher Basaliome angewendet werden, wenn chirurgische oder radiologische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind, z. B. bei multiplen Läsionen oder an Stellen, die schwierig zu behandeln sind. Die Diagnose sollte vor der Behandlung histologisch abgesichert werden, da Efudix sich bei anderen Arten von Basaliomen nicht als ausreichend wirksam erwiesen hat. Weiterhin ist zu beachten, dass unter dem oberflächlich geheilten Hautareal der Tumor persistieren kann.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Efudix zweimal täglich in so ausreichendem Maße auftragen, dass die betroffenen Läsionen abgedeckt sind. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis die entzündliche Reaktion das Erosionsstadium erreicht hat. Dann soll die Anwendung von Efudix abgesetzt werden. Gewöhnlich dauert die Therapie bei aktinischen Keratosen 2 bis 4 Wochen. Eine vollständige Abheilung der Läsionen kann unter Umständen erst nach 1 bis 2 Monaten sichtbar werden.

Nicht operable oder nicht bestrahlbare oberflächliche Basaliome sollen mindestens 3 bis 6 Wochen bis zum Auftreten einer Ulzeration behandelt werden. Unter Umständen ist eine Behandlung von 10 bis 12 Wochen erforderlich, bis die Läsionen vollständig beseitigt sind. Wie bei allen neoplastischen Erkrankungen, soll der Patient ausreichend lange nachbeobachtet werden, um sicherzustellen, dass eine Abheilung erreicht ist. Basaliome sind bis zum Auftreten einer Ulzeration, die übrigen Läsionen bis zur Erosion zu behandeln.

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei prä malignen Hautveränderungen keinen relevanten Nutzen von Efudix bei Kindern und Jugendlichen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efudix bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Die Anwendungsgebiete, für die Efudix zugelassen ist, sind verbreitet bei älteren Patienten. Es sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Art der Anwendung

Efudix sollte vorzugsweise mit den in der Kombipackung enthaltenen Fingerlingen, einem nichtmetallischen Applikator oder einem geeigneten Handschuh aufgetragen werden. Wenn Efudix direkt mit den Fingern aufgetragen wird, sollen die Hände unmittelbar danach gewaschen werden. Efudix darf weder mit Schleimhäuten noch mit den Augen in Kontakt kommen.

Die Behandlung von aktinischen Keratosen erfolgt in der Regel ohne Verband. Bei den übrigen Affektionen empfiehlt sich das Anlegen eines Okklusivverbandes, der täglich gewechselt wird. Dieses Vorgehen ist auch bei Keratosen der Hände angezeigt. Die mit Efudix behandelte Hautfläche darf insgesamt nicht mehr als 500 cm² (ca. 23 × 23 cm) betragen. Hat das zu behandelnde Areal eine größere Ausdehnung, dann muss ein Bezirk nach dem anderen behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Efudix darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Fluorouracil, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder einem der sonstigen Bestandteile.
- auf Schleimhäuten und Haut-/Schleimhaut-Grenzen wie Anogenitalbereich, Nasenöffnung und Lippen bzw. Händen ohne Verband.
- bei gleichzeitiger Anwendung von antiviralen Nukleosiden (z. B. Brivudin, Sorivudin und Analoga (siehe 4.4))

Die Anwendung von Efudix in der Schwangerschaft und Stillzeit ist kontraindiziert (siehe 4.6).

Bei bestehender Latexallergie (Überempfindlichkeit gegenüber Kautschuk) darf Efudix nicht mit den mitgelieferten Fingerlingen angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fluorouracil kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Fluorouracil behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Bei bestehendem Kinderwunsch ist eine genetische Beratung empfehlenswert.

Frauen sollten während der Therapie mit Fluorouracil nicht schwanger werden.

Ein Ansprechen auf das Produkt umfasst frühe und ausgeprägte entzündliche Stadien (typischerweise charakterisiert durch Erytheme, die heftig und fleckig werden können), eine nekrotische Phase (charakterisiert durch Hauterosion) und schließlich Heilung (Epithelisierung). Das klinische Ansprechen erfolgt üblicherweise in der zweiten Woche der Efudix Behandlung. Diese Behandlungseffekte können manchmal stärker ausgeprägt sein und Schmerz, Blasenbildung und Ulzeration umfassen (siehe Sektion 4.8).

Die Exposition gegenüber UV-Strahlung (z. B. natürliches Sonnenlicht, Sonnenstudio) sollte vermieden werden.

Vorbestehende subklinische Läsionen können durch Efudix Anwendung sichtbar werden.

Schwere Hautirritationen, die während der Efudix Behandlung auftreten, können mit geeigneten topischen steroidhaltigen Cremes behandelt werden.

Okklusivverbände können die entzündlichen Reaktionen der Haut erhöhen.

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sollte Efudix nur minimalen Einfluss auf gesunde Haut haben.

Efudix darf nur unter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Eine signifikante, systemisch toxische Wirkung bei der topischen Anwendung von Fluorouracil ist unwahrscheinlich, wenn Efudix gemäß den Dosierungsangaben angewendet wird.

Bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch z. B. bei einer großflächigen Anwendung auf Hautarealen über 500 cm² oder Hautbereichen mit einer reduzierten Schutzfunktion (z. B. auf offenen Wunden) besteht die Möglichkeit einer systemisch-toxischen Wirkung von Fluorouracil durch Absorption des Wirkstoffes in den Kreislauf.

In diesen Fällen und bei Patienten mit eingeschränkter Aktivität des Enzyms Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Stomatitis, Mucositis, Myelosuppression und Neurotoxizität (siehe 4.8).

DPD spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Fluorouracil. Die Nukleosidanaloge, wie z. B. Brivudin und Sorivudin, können zu einer drastischen Erhöhung der Plasmakonzentration von Fluorouracil oder anderen Fluorpyrimidinen und damit einhergehender Toxizität führen.

Im Falle einer systemisch toxischen Wirkung ist die Behandlung mit Efudix zu beenden.

Zwischen der Anwendung von Efudix und Brivudin, Sorivudin und Analoga muss ein Zeitabstand von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

Gegebenfalls ist die Bestimmung der DPD-Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung mit Efudix indiziert.

Propylenglykol kann Hautreizungen hervorrufen.

Stearylalkohol kann örtlich begrenzte Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können allergische Reaktionen hervorrufen (möglicherweise verzögert).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Methotrexat und topischem Fluorouracil sind vereinzelt schwere Hautreaktionen beobachtet worden. Bei Patienten, die mit Methotrexat therapiert werden, soll daher Efudix nicht angewendet werden.

Die Nukleosidanaloge, wie z. B. Brivudin und Sorivudin sind potente Hemmstoffe

des 5-Fluorouracil abbauenden Enzyms DPD und können zu einer starken Erhöhung der Plasmakonzentration von 5-Fluorouracil oder anderen Fluoropyrimidinen und damit einhergehend zu toxischen Reaktionen führen (siehe 4.4).

Die gleichzeitige Behandlung mit diesen Nukleosidanaloga und Efudix ist deshalb kontraindiziert (siehe 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Fluorouracil ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da Hinweise auf ein teratogenes Risiko bei Menschen vorliegen. Frauen dürfen während einer Behandlung mit Fluorouracil nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, oder ist die Behandlung einer schwangeren Patientin unbedingt erforderlich, sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Stillzeit

In der Stillzeit darf Efudix nicht angewendet werden. Ist die Anwendung während der Stillzeit unbedingt notwendig, so muss abgestillt werden.

Fertilität

Männer, die mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und 6 Monate danach kein Kind zu zeugen (siehe 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass die Behandlung Auswirkungen auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben wird, wenn die Behandlung nach den Dosierungsanweisungen durchgeführt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Efudix können als Folgen der Einwirkung von Fluorouracil folgende Reaktionen an den behandelten Läsionen auftreten:

Vesikulation, Desquamation, Erosion, Reepithelisierung, Brennen, Schorfbildung, Hyperpigmentierung, Schmerzen, Juckreiz, Narbenbildung, Exantheme, Entzündungen und Ulzerationen.

Die gesunde Haut im unmittelbaren Bereich der mit Efudix behandelten Läsion wird gelegentlich gerötet. Diese Rötung bildet sich nach Beendigung der Behandlung rasch zurück.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Herpes simplex.

Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Hämatologische Störungen in Verbindung mit einer systemisch toxischen Wirkung von Efudix (siehe 4.4), (z.B. Pancytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Eosinophilie), Myelosuppression, toxische Granulation.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Hypersensitivität.

Methyl-4- hydroxybenzoat und Propyl-4- hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Kautschuk kann Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwere allergische Reaktionen auslösen (zu beachten bei der Anwendung von Efudix mit den in der Packung enthaltenen Fingerlingen).

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufigkeit nicht bekannt:

psychische Störungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Neurotoxizität (in Verbindung mit einer systemisch toxischen Wirkung von Efudix, siehe 4.4), Geschmacksstörung.

Augenerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt:

Bindehautreizung, Keratitis, Tränensekretion verstärkt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufigkeit nicht bekannt:

Reizung der Nasenschleimhaut.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr selten:

Hämorrhagische Diarrhoe, Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen, Stomatitis, Mucositis (in Verbindung mit einer systemisch toxischen Wirkung von Efudix, siehe 4.4).

Häufigkeit nicht bekannt:

Übelkeit

Hautreaktionen:

Unter der Behandlung mit Efudix können als Folgen der Einwirkung von Fluorouracil folgende Reaktionen an den behandelten Läsionen auftreten:

Sehr selten: Hautreaktionen wie z.B. Hautreizung, Hautausschlag, Druckempfindlichkeit, Erythem, brennendes Gefühl auf der Haut, Hautschwellung, Hautschmerzen, Pruritus, Urtikaria, Dermatitis (z.B. Erythema multiforme), Kontaktdermatitis, Blasen (z.B. bullöses Pemphigoid), Bläschen an der Applikationsstelle, Hautulkus, Narbenbildung an der Applikationsstelle (Reepithelisierung), Exfoliation der Haut, Schorfbildung an der Applikationsstelle, Erosion an der Applikationsstelle, Hyperpigmentierung, Ichthyosiose, Teleangiektasie, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Alopezie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten:

In Verbindung mit einer systemisch toxischen Wirkung von Efudix z.B. Fieber, Schüttelfrost, Schleimhautentzündung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationen mit Efudix sind bisher nicht bekannt geworden.

Es ist jedoch zu beachten, dass bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch die Möglichkeit einer systemisch toxischen Wirkung von Fluorouracil durch Absorption des Wirkstoffes in den Kreislauf besteht (siehe 4.4). Falls Efudix irrtümlicherweise geschluckt wird, können folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Stomatitis und Blutdyskrasie können bei schweren Fällen auftreten. Es sollten geeignete Maßnahmen unternommen werden um einer systemischen Infektion vorzubeugen und es sollte eine tägliche Bestimmung der Anzahl der weißen Blutzellen erfolgen.

4.10 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei akuter Überdosierung: psychotische Reaktionen, Somnolenz, Verstärkung der Wirkung sedierender Pharmaka, Erhöhung der Alkoholtoleranz.

Bei chronischer Überdosierung: Knochenmarkdepression, hämorrhagische Diathese, Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt, Haar- ausfall, Diarrhoe.

Therapie: Abbruch der Efudix Therapie.

Zur Sedierung, falls erforderlich, kann Diazepam 10 mg i. v. in kleinen Dosen (z. B. mit 5 mg beginnen) unter Kontrolle von Kreislauf und Atmung verabreicht werden.

Zur Überbrückung von Agranulozytose und Thrombopenie Frischbluttransfusionen (besser Leukozyten- oder Thrombozytenkonzentrat).

Infektophylaxe. Forcierte Diurese mit Äquilibration des Volumen- und Mineralhaushaltes kann vorteilhaft sein. Hämodialyse ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Sorgfältige Überwachung des klinischen Befundes, um hämatologische und gastrointestinale Spätkomplikationen rechtzeitig zu erkennen.

Bei Diarrhoe: Tinctura opii.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Topisches Zytostatikum

ATC-Code: L01BC02

Fluorouracil ist ein fluoriertes Pyrimidin-Derivat, das zytostatische Wirkungen besitzt. Bei der experimentellen Untersuchung wurde beobachtet, dass es die Synthese von Nukleinsäuren in Bakterien und Tumorzellen beeinträchtigt. Dieser Effekt wird vor allem in Zellen deutlich, die sich schnell teilen und so in größerem Umfang Fluorouracil aufnehmen.

Efudix ist eine topische Zytostatikazubereitung, die eine positive therapeutische Wirkung auf neoplastische und präneoplastische

sche Hautveränderungen und weniger Effekt auf die gesunden Zellen hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei topischer Applikation von Fluorouracil auf intakte Haut werden 1–10 % systemisch absorbiert. Bei Applikation auf Hautstellen, deren Barrierefunktion pathologisch verändert ist (wie z.B. bei Ulzerationen), kann die Absorptionsrate bis auf 60–80 % ansteigen. Das gilt auch für die Anwendung von Efudix unter Okklusion.

Biotransformation

Fluorouracil wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert.

Zunächst erfolgt die Reduktion zu Dihydro-Fluorouracil. Anschließend erfolgt per Hydrolyse die Umwandlung zu α -fluoro- β -ureid-Propionsäure. Harnstoff und Propionsäure werden abgespalten und mit dem Urin und der Atemluft ausgeschieden.

Elimination

Nach i.v. Gabe wurde beobachtet, dass 75 % der verabreichten Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden wurde, und zwar 15 % im Urin und 60 % in der Atemluft.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die LD₅₀ betrug in Untersuchungen bei verschiedenen Tierarten 50–500 mg/kg. Die Einstufung von 5-Fluorouracil kann daher als mäßig toxisch erfolgen.

Chronische Toxizität:

Systemisch wirkt Fluorouracil bevorzugt auf proliferierende Zellen. Daher kann es vor allem zu Knochenmarksdepression und Schäden an der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes kommen.

Fluorouracil erwies sich in verschiedenen Tests zur Mutagenität in vitro und in vivo als mutagener Wirkstoff. Es besteht der Verdacht auf eine mutagene Wirkung im Menschen.

Aus Tierversuchen mit Fluorouracil liegen keine Hinweise auf eine tumorerzeugende Wirkung vor. Fluorouracil gehört jedoch in eine Substanzklasse, die tumorerzeugende Effekte erwarten lässt.

Untersuchungen zur Fertilität und Teratogenität an verschiedenen Tierspezies ergaben Hinweise auf ein embryotoxisches und teratogenes Potential sowie auf eine Beeinträchtigung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens.

Die Hautverträglichkeit wurde in einer subchronischen Studie an Ratten mit täglichen Dosen von 5, 15 und 50 mg/kg untersucht. Sowohl bei der Dosis von 15 mg/kg/Tag als auch bei 50 mg/kg/Tag zeigten sich Anzeichen von dermalen und systemischen Toxizität, deren Schwere dosisabhängig war. Bei den höheren Dosen war die Mehrzahl der Hautreaktionen nekrotisch, bei den niedrigen Dosen zeigten sich Ulzerationen und Entzündungen. Unter der niedrigsten Dosierung zeigten die Tiere in der zweiten Hälfte der Versuchsperiode eine leichte Schädigung der oberen Hautschichten und eine geringgradige Ulzeration. Keines der Tiere starb. Anzeichen von systemischer Toxizität waren Leukopenie, Granulozytopenie, Anämie, systemische Infektionen und

Nierenschäden. 13 von 16 Tieren, die mit der hohen Dosis behandelt wurden, starben in den ersten 3 Wochen, 1 von 16 Tieren der mittleren Dosisgruppe innerhalb von 13 Wochen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, Polysorbat 60, Propylenglykol, Stearylalkohol, weißes Vaseline, gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über +30 °C lagern! Die Tube fest verschlossen halten.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

Efudix ist nach Anbruch der Tube 90 Tage haltbar.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kombipackung: Tube mit 20 g Creme und 50 Fingerlinge aus Latex.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Die Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten.

7. Inhaber der Zulassung

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstr. 1
D-61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-2740
Email: medinfo@medapharma.de

8. Zulassungsnummer/Registrierungsnummer

Zul-Nr.: 6029133.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10.02.1975/07.12.2005

10. Stand der Information

November 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt