

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efudix 5% pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluorouracile 5% (5 g/100 g pommade)

Excipients à effet notoire :

Propylèneglycol (11,5 g/100 g pommade), alcool stéarylique (15 g/100 g pommade), parahydroxybenzoate de méthyle (0,025 g/100 g pommade) et parahydroxybenzoate de propyle (0,015 g/100 g pommade).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade 5%

Tube de 20 g

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Efudix est indiqué chez les adultes pour le traitement de/du :

- la kératose solaire.
- la kératose sénile.
- la maladie de Bowen prouvée histologiquement.
- l'épithéliome basocellulaire superficiel, dont la nature histopathologique et le caractère superficiel ont été confirmés par biopsie.
- condylome acuminé, surtout lorsque les traitements conventionnels sont incertains, ne sont pas ou plus possibles en raison de l'étendue, de la localisation ou des antécédents des condylomes.

Les épithéliomes basocellulaires et spinocellulaires profonds, pénétrants ou nodulaires ne répondent généralement pas à une thérapie par Efudix. Efudix doit être envisagé seulement comme un traitement palliatif dans les cas où plus aucune autre forme de traitement n'est possible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement des kératoses séniles ou des kératoses solaires consiste, en principe, en 1 ou 2 applications par jour en une mince couche, sans pansement. Pour les autres affections, il est conseillé de poser après l'application de la pommade un pansement occlusif, qui doit être changé tous les jours. Il est également indiqué de procéder de la sorte en cas de kératose de la main.

En cas d'épithéliome basocellulaire, le traitement doit être poursuivi jusqu'à la phase d'ulcération et, en présence d'autres lésions, jusqu'au stade de l'érosion. La durée du traitement est, en principe, de 3 à 4 semaines. Si la lésion persiste encore après la période de cicatrisation normale, il convient d'effectuer une nouvelle biopsie.

Population pédiatrique

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

La sécurité et l'efficacité d'Efudix chez les enfants de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Compte tenu du manque de données cliniques disponibles, Efudix n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants.

Population spéciale

Patients âgés

Bon nombre d'affections pour lesquelles Efudix est indiqué sont courantes chez les personnes âgées. Aucune précaution spéciale n'est nécessaire.

Mode d'administration

Efudix ne doit être utilisé que sous contrôle médical. Avant toute application, il est impératif de s'assurer de la nature exacte de la lésion à traiter. Il peut être nécessaire d'effectuer une biopsie.

Efudix ne doit pas entrer en contact avec des muqueuses ni avec les yeux. Après application de la pommade, il convient de se laver soigneusement les mains.

La surface de la peau, qui est traitée par Efudix, ne doit pas être supérieure à 500 cm² (23 x 23 cm environ). Si la zone atteinte est supérieure, il convient de traiter successivement une zone après l'autre.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'usage d'Efudix durant la grossesse et l'allaitement est contre-indiqué.

L'usage concomitant d'Efudix avec des médicaments antiviraux nucléosidiques tels que la brivudine, la sorivudine et leurs analogues peut mener à une augmentation substantielle de la concentration plasmatique du fluorouracile et de la toxicité associée et est contre-indiqué. La brivudine et ses analogues sont de puissants inhibiteurs de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme de métabolisation du fluorouracile (voir sections 4.4 et 4.5).

L'usage d'Efudix est contre-indiqué chez les patients ayant une activité réduite/déficience de l'enzyme DPD (voir section 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le schéma de réponse normal inclut : phases inflammatoires aiguë et sévère (typiquement caractérisées par un érythème qui peut devenir intense et marbré), une phase nécrotique (caractérisée par une érosion de la peau) et finalement la guérison (au moment de l'épithélialisation). Les manifestations cliniques de la réponse se produisent généralement au cours de la deuxième semaine de traitement avec Efudix. Cependant, ces effets du traitement sont parfois plus sévères et incluent une douleur, une vésication et une ulcération (voir section 4.8).

Il existe une possibilité d'augmentation de l'absorption par la peau ulcérée ou enflammée (voir rubrique 5.2)

Une exposition au soleil de lésions qui sont traitées par Efudix, peut intensifier les effets du produit. L'exposition au rayonnement UV (par ex. soleil direct, salon de bronzage) doit être évitée.

Les pansements occlusifs peuvent augmenter les réactions inflammatoires de la peau.

Des lésions subcliniques préexistantes peuvent devenir apparentes après l'usage d'Efudix.

En cas de traitements prolongés de grandes surfaces, il convient d'effectuer régulièrement un contrôle hématologique : comptage des leucocytes et des thrombocytes, détection de granulation toxique et d'éosinophilie. Un contrôle toutes les 1 à 2 semaines suffit.

Toute gêne sévère de la peau durant le traitement avec Efudix peut être soulagée par l'usage d'une crème stéroïde topique appropriée.

Quand Efudix est utilisé comme indiqué, il ne devrait avoir que très peu d'effet sur la peau saine.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Il est peu probable que l'absorption percutanée de fluorouracile donne lieu à des effets indésirables systémiques notables liés au médicament lorsque Efudix est administré conformément au résumé des caractéristiques du produit. Cependant, cette probabilité augmente si le produit est utilisé sur des zones de peau dont la fonction de barrière est diminuée (par ex., des coupures), si le produit est appliqué sous un pansement occlusif, et/ou s'il est administré à des personnes qui présentent un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Voir rubrique 4.8. La DPD est une enzyme jouant un rôle clé dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile. La détermination de l'activité de la DPD peut être envisagée lorsque qu'une toxicité systémique liée au médicament est confirmée ou suspectée. Des cas de toxicité accrue ont été rapportés chez des patients qui avaient une activité réduite de l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase. En cas de toxicité médicamenteuse systémique suspectée, le traitement par Efudix doit être arrêté.

Un intervalle d'au moins quatre semaines devrait être respecté entre la fin de l'administration de brivudine, sorivudine et analogues et le début du traitement avec Efudix

Une surveillance régulière du sang devrait être effectuée chez les patients traités simultanément avec de la phénytoïne, ceci pour éviter une augmentation excessive de la concentration sanguine de phénytoïne.

L'excipient alcool stéarylique peut causer une réaction locale de la peau (ex : dermatite de contact). Ce médicament contient 115 mg de propylène glycol par g. Les excipients parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer une réaction allergique (éventuellement retardée).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Bien qu'aucune interaction médicamenteuse significative avec Efudix n'ait été rapportée, des interactions potentielles peuvent exister comme indiqué ci-dessous.

La brivudine, la sorivudine et leurs analogues sont de puissants inhibiteurs de la DPD, une enzyme qui joue un rôle dans la métabolisation du fluorouracile (voir section 4.4), et c'est pourquoi leur usage en même temps qu'Efudix est contre-indiqué (voir section 4.3).

De fortes concentrations de phénytoïne engendrent des symptômes de toxicité qui ont été observés chez les patients traités à la fois par phénytoïne et fluorouracile en IV.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

En raison du potentiel génotoxique du fluorouracile (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des précautions contraceptives efficaces pendant le traitement par fluorouracile et jusqu'à 6 mois suivant l'arrêt du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par fluorouracile et jusqu'à 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation topique du fluorouracile chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu, par conséquent Efudix est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement topique au fluorouracile et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement au fluorouracile. Si une grossesse survient pendant le traitement, la patienta doit être informée du risque d'effets indésirables associés au traitement pour l'enfant et un conseil génétique est recommandé.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion du fluorouracile / des métabolites dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont montré que le fluorouracile est tératogène (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu, ainsi Efudix est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Si l'utilisation pendant l'allaitement est absolument nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Fertilité

Aucune donnée clinique chez l'homme n'est disponible sur les effets du fluorouracile administré par voie topique sur la fertilité. Des expériences sur diverses espèces animales ont révélé une altération de la fertilité et de la performance de reproduction par le 5-fluorouracile systémique. L'exposition systémique réduite au 5-fluorouracile qui suit son administration par voie topique va réduire la toxicité potentielle.

L'utilisation du 5-fluorouracile topique peut nuire à la fertilité de la femelle et du mâle. Le fluorouracile topique n'est pas recommandé chez les hommes qui tentent de concevoir un enfant

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est peu probable que le traitement ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines quand il est utilisé conformément à la posologie.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables associés à une exacerbation du schéma de réponse normal (voir section 4.4) qui sont liées aux effets pharmacologiques du fluorouracile sur la peau sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Durant un traitement local avec Efudix les réactions suivantes peuvent survenir dans la zone traitée : vésicules, douleurs au niveau de la peau, urticaire, prurit, rash, dermatite, dermatite de contact, eczéma, irritation de la peau, érythème, sensations de brûlures au niveau de la peau, exfoliation de la peau, gonflement de la peau, ulcère de la peau. La peau saine dans la zone toute proche de la lésion traitée est occasionnellement rougie. Après la fin du traitement avec Efudix, cette rougeur régresse habituellement rapidement.

Les réactions de la peau de type allergique, les réactions liées à une toxicité médicamenteuse systémique (affections hématologiques, affections gastro-intestinales (ex : diarrhée, vomissement, douleur abdominale, stomatite)) et les troubles généraux tels que pyrexie, frissons et inflammation de la muqueuse sont très rarement rapportés.

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets secondaires sont classés par ordre de fréquence selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

	Très rare	Indéterminée
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Affections hématologiques associées à une toxicité systémique médicamenteuse, par ex. pancytopenie, neutropénie, thrombocytopenie, hyperleucocytose, granulation toxique et éosinophilie.	
<i>Affections du système immunitaire</i>	Troubles allergiques (ex : hypersensibilité et hypersensibilité de type IV).	
<i>Affections du système nerveux</i>		Céphalée, vertiges, dysgueusie.
<i>Affections oculaires</i>		Irritation conjonctivale, kératite, larmoiement accru.
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée hémorragique, diarrhée, vomissement, douleur abdominale, stomatite (associées à une toxicité systémique médicamenteuse).	Nausée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Erythème multiforme, douleurs au niveau de la peau, réactions cutanées (ex : urticaire, prurit, rash (habituellement local mais peut être aussi généralisé si associé à	

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	une toxicité médicamenteuse systémique)), dermatite, dermatite de contact, eczéma, vésicules au site d'application, irritation de la peau, érythème, sensations de brûlure, exfoliation, gonflement, ulcération de la peau, réaction de photosensibilité, alopecie. Voir aussi le schéma de réponse normal dans la section 4.4.	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Pyrexie, frissons, inflammation de la muqueuse (associés à une toxicité médicamenteuse systémique).	Hémorragie au site d'application

Les réactions érythémateuses de la peau saine constituent la seule entrave à la mise en œuvre du traitement. Elles sont fréquemment modérées mais peuvent entraîner, dans certains cas, une interruption tout au moins provisoire du traitement. Ces réactions peuvent être traitées par application autour de la lésion d'une préparation à base d'un corticoïde.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Si Efudix est accidentellement ingéré, les signes de surdosage de fluorouracile peuvent inclure nausée, vomissement et diarrhée. Une stomatite et une dyscrasie sanguine peuvent se produire dans les cas sévères. Des mesures appropriées doivent être prises en prévention d'une infection systémique et un comptage journalier des globules blancs devrait être effectué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antimétabolites, code ATC : L01BC02

En tant qu'agent antinéoplastique cytostatique de la classe des antimétabolites (antipyrimidine), Efudix exerce un effet thérapeutique sur certaines pathologies de la peau prénéoplastiques et néoplastiques alors qu'il a moins d'effet sur les cellules saines.

Mécanisme d'action

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

En empêchant la formation de thymine et en bloquant la synthèse de l'ADN, le fluorouracile exerce une action inhibitrice sur la croissance des cellules.

Effets pharmacodynamiques

Lorsqu'Efudix est appliqué sur une lésion cutanée (voir section 4.1), la lésion se modifie de la façon suivante : érythème, normalement suivi par la formation de vésicules, une érosion, une ulcération, une nécrose et une épithélisation.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le fluorouracile est peu absorbé au niveau systémique lors de son application topique sur la peau intacte. Des études animales ont démontré qu'après application topique de fluorouracile, moins de 10% sont absorbés au niveau systémique. Lors de l'application sur la peau lésée, la fonction de barrière de la peau est modifiée de manière pathologique (par exemple, comme dans l'ulcération), et le taux d'absorption peut augmenter jusqu'à 60%. Chez les patients atteints de kératose actinique, 2,4 à 6% de la dose topique est absorbée par voie systémique. De même, sous occlusion, significativement plus de fluorouracile est absorbé.

Biotransformation

La fraction de fluorouracile qui pénètre dans l'organisme est métabolisée dans le foie, par voies anaboliques ou cataboliques semblables à celles de l'uracile endogène, et éliminée en partie dans l'urine et en partie dans l'air expiré.

Elimination

Chez les patients souffrant de lésions cutanées, 15 à 20% en moyenne de la dose totale sont éliminés dans l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le 5-fluorouracile (non administré par voie topique) n'a pas été suffisamment étudié chez l'animal pour déterminer ses effets sur la fertilité et la performance générale de la reproduction.

Il existe des preuves provenant de travaux sur l'animal que le fluorouracile non topique est tératogène.

Le 5-fluorouracile est génotoxique in vitro et in vivo.

L'administration systémique de fortes doses de 5-fluorouracile indique le potentiel d'effets tératogènes et embryotoxiques chez la souris, le rat et le hamster (y compris des malformations du système nerveux, du palais, du squelette, de la queue et des membres). Des effets embryotoxiques (petit fœtus, résorption) ont également été observés chez les singes traités au 5-fluorouracile. Le 5-fluorouracile est classé comme agent potentiellement tératogène pour l'homme. Le 5-fluorouracile traverse le placenta.

Des études de fertilité avec le 5-fluorouracile systémique ont révélé une diminution de la fertilité chez les mâles et une diminution de reproduction chez les rongeurs femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylèneglycol (E1520)

polysorbate 60 (E435)

alcool stéarylique

vaseline

parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

parahydroxybenzoate de propyle (E216)

eau purifiée par 100 g.

6.2 Incompatibilités

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15 à 25°C).

La date limite d'utilisation est mentionnée sur l'emballage après les lettres EXP. La date limite d'utilisation est le dernier jour du mois indiqué.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube de 20 g

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:
BE054363

LU:
2010010691
- : 0038266: 1*1 tube 20 g

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 février 1973
Date de dernier renouvellement : 16 juin 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023

Date d'approbation : 10/2025