Keep medicaments out of reach of children

Council of Arab Health Ministers
Union of Arab Pharmacists

Current at March 2006

Made by ICN Polfa Rzeszów S.A., Poland
for Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Birsfelden, Switzerland

VALEANT

Efudix®

Fluorouracile

Cytostatique pour le traitement local des affections cutanées prénéoplasiques et néoplasiques

Composition

Principe actif: Fluorouracile.

Excipients: Propylène glycol; Conservateur: parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle: (E 216); Excipient qsp onguent.

Onguent: 5% (émulsion huile dans l'eau).

Indications

Kératoses solaires et séniles, maladie de Bowen, épithéliomatose multiple ou isolée de surface, modifications prémalignes de la peau après lésions dues aux rayons. Les spinaliomes ne répondent généralement pas à Efudix.

Posologie

Posologie usuelle

Efudix ne doit être utilisé que sous surveillance médicale.

Appliquer la pommade une ou deux fois par jour en couche fine sur la lésion, pour les kératoses séniles ou solaires, il convient en général de ne pas appliquer de pansement, pour les autres affections et pour les kératoses de la main, il convient d'utiliser un pansement occlusif (à changer tous les jours).

La pommade doit être appliquée en utilisant le doigtier fourni dans l'emballage ou un gant à usage unique.

Efudix ne doit pas entrer en contact avec la peau saine, ni avec les muqueuses, ni avec les yeux. En cas de contact avec la peau, laver à l'eau et au savon, en cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau.

Traiter les épithéliomatoses jusqu'au stade de l'ulcération, les autres lésions jusqu'à érosion.

Durée du traitement: trois à quatre semaines en moyenne, parfois un peu plus. Le processus de cicatrisation est généralement terminé un à deux mois après la fin du traitement.

Les curetages, l'excision des plaies et l'ablation des tissus pathologiques favorisent l'effet thérapeutique d'Efudix.

Limitation de la surface à traiter: La surface cutanée traitée par Efudix ne doit pas mesurer plus de 500 cm^2 (environ 23 × 23 cm). Si la zone à traiter est plus étendue, il convient d'en traiter une partie après l'autre.

Instructions spéciales pour le dosage

Enfants et adolescents: En l'absence d'expériences suffisantes, l'utilisation d'Efudix chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée.

Personnes âgées: Les indications principales d'Efudix concernent les sujets âgés. Les doses recommandées dans la section posologie usuelle s'appliquent.

Contre-indications

En cas de grossesse (ou si une grossesse ne peut être exclue), il convient de ne pas utiliser Efudix. De même, Efudix ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité au fluorouracil ou à l'un des composants de la pommade.

Mises en garde et précautions

Déficit en DPD: Il existe un lien entre un déficit en dihydropyrimidine-déhydrogénase (déficit en DPD) et l'augmentation des effets toxiques du fluorouracil. Même si l'exposition systémique est réduite, il convient d'envisager un déficit en dihydropyrimidine-déhydrogénase en cas de survenue d'une toxicité systémique.

Comme les ultraviolets et le rayonnement solaire contribuent à augmenter l'irritation cutanée, il convient d'éviter les rayonnements UV et solaires.

Les doigtiers contenus dans l'emballage contiennent du Latex. Le Latex peut déclencher des réactions allergiques (graves).

Interactions

Efudix ne doit pas être utilisé en association avec la brivudine, inhibiteur irréversible de la dihydropyrimidine-déhydrogénase (DPD) car l'inhibition de cette enzyme provoque l'accumulation du fluorouracile et augmente sa toxicité. Il convient de respecter un délai d'au moins quatre semaines entre la fin d'un traitement à la brivudine et le début d'un traitement par Efudix. Par mesure de précaution supplémentaire, il convient de contrôler l'activité enzymatique DPD avant le début du traitement par Efudix chez les patients ayant reçu de la brivudine peu de temps auparavant.

Les études expérimentales montrent que le méthotrexate pourrait inhiber l'action antitumorale du fluorouracil. Des signes indiquent au contraire qu'il existe une synergie entre le fluorouracil et le méthotrexate en fonction de la séquence d'administration.

Grossesse/Allaitement

Les données existantes sont insuffisantes pour autoriser la prescription de ce médicament aux femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité à la reproduction. Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu.

Pendant la grossesse, il convient de ne pas administrer ce médicament.

Les modalités de passage d'Efudix dans le lait maternel ne sont pas connues. En cas d'utilisation en période de lactation, il est donc recommandé d'interrompre l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En raison de la disponibilité systémique généralement réduite du fluorouracil, ce médicament ne devrait pas contribuer à réduire l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Aucun effet indésirable systémique n'a été observé en raison de la faible disponibilité systémique du fluorouracil. La toxicité systémique est toutefois possible à la suite d'un déficit en dihydropyrimidine-déhydrogénase, voir «Mises en garde et précautions d'emploi».

Réactions locales

On observe parfois une rougeur de la peau saine se trouvant à proximité de la lésion traitée, elle disparaît rapidement à l'arrêt du traitement. Des réactions cutanées allergiques sont aussi possibles, surtout du type érythème, plus rarement un urticaire ou un oedème.

Les rayonnements ultraviolets ou solaires peuvent accentuer l'irritation de la peau.

Surdosage

En cas de non respect des précautions d'utilisation, une augmentation de l'irritation autour de la lésion à traiter peut être observée, elle disparaît après interruption du traitement, et le cas échéant après utilisation d'une crème corticoïde. En cas d'utilisation sur une surface étendue, en particulier sur un épiderme lésé, les effets secondaires systémiques connus du fluorouracil sont théoriquement à attendre.

Propriétés

Le fluorouracil réduit la croissance tumorale en inhibant la synthèse du DTMP (désoxythymidine monophosphate) et en bloquant ainsi la synthèse de l'ADN. Il conduit donc à la formation d'un ARN dont la structure est défectueuse (insertion de fluorouracil).

Efudix produit un érythème sur la lésion, suivi de la formation de vésicules, d'érosion, d'ulcération et de nécrose.A condition qu'il n'y ait pas de problèmes de réépithélialisation, il n'y a pas formation de cicatrice.

A la suite de la réaction tumorale spécifique, Efudix permet la reconnaissance précoce des lésions sub-cliniques (phénomène de marquage).

Pharmacocinétique

Absorption

Par la peau intacte, les quantités de fluorouracil passant dans l'organisme sont négligeables. Sur la peau lésée, environ 20% de la dose appliquée mesurée par radiométrie est retrouvée dans les urines après 24 heures.

Distribution

Le volume de distribution du fluorouracil absorbé se situe entre 0,2 et 0,5 l/ kg.

10% du fluorouracil se lie aux protéines plasmatiques.

Après injection i.v., le fluorouracil se répartit sur la muqueuse intestinale, la moelle épinière et le foie ainsi que sur d'autres tissus dans tout le corps. Malgré sa faible liposolubilité, il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et se diffuse dans le liquide céphalo-rachidien et le tissu cérébral.

La concentration dans le liquide céphalo-rachidien est supérieure à celles du plasma dans certaines circonstances.

Métabolisme

Le fluorouracil est essentiellement métabolisé dans le foie en produits inactivés dont le dioxyde de carbone, l'urée et l'α-fluoro-β-alanine (FBAL).

La dihydropyrimidine-déhydrogénase (DPD) participe au métabolisme pour lequel un polymorphisme génétique est connu.

La métabolisation du fluorouracile est ralentie chez les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine-déhydrogénase (DPD).

Elimination

60 à 90% du fluorouracil absorbé sont éliminés par voie respiratoire sous forme de CO_2. Moins de 15% sont éliminés inchangés dans les urines.

La demi-vie d'élimination du fluorouracil est de 5 à 20 minutes, elle est dose dépendante.

Cinétique pour certains groupes de patients

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Données précliniques

Comme la plupart des médicaments cytostatiques, chez les animaux, le fluorouracil est hématotoxique, et provoque des lésions des muqueuses, il est tératogène et embryotoxique. Des études effectuées in vitro et in vivo décrivent un potentiel mutagène du fluorouracil.

L'administration sous-cutanée de fluorouracil chez le rat a montré, à partir d'une dose de 5 mg par kg, des effets embryotoxiques.

Conservation

Le médicament ne peut être utilisé que jusqu'à la date indiquée sur le récipient par EXP.

Présentation

Onguent à 5% 20 g

Médicament : tenir hors de portée des enfants

Mise à jour de l'information: Mars 2006

Produit par ICN Polfa Rzeszów S.A., Pologne
pour Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Birsfelden, Suisse

VALEANT

PIEQ01