ANSM - Mis à jour le : 21/08/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EFUDIX 5 %, crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fluorouracile ..... 5,000 g

Pour 100 g de crème.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Excipients à effet notoire : propylène glycol, alcool stéarylique, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Kératoses préépithéliomateuses.

- Maladie de Bowen - érythroplasie de Queyrat: lorsque la chirurgie est impossible, ce traitement peut être utilisé mais le contrôle de la guérison doit être effectué.

- Condylomes génitaux.

4.2. Posologie et mode d'administration

Avant toute application, il convient de s'assurer de la nature exacte de la lésion à traiter : il pourra être nécessaire d'effectuer une biopsie.

En principe, une à deux applications par jour en couche mince et en petite quantité, exclusivement sur les lésions.

L'application sur la peau saine doit être évitée.

Le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs semaines (3 à 4 en moyenne), sous surveillance médicale.

Devant la persistance d'une lésion au-delà des délais normaux de cicatrisation, il sera nécessaire d'effectuer une nouvelle biopsie.

Dans certains cas, lorsque l'on souhaite une meilleure pénétration de la substance active, la crème dermique sera appliquée avec un pansement occlusif renouvelé chaque jour.

L'application de ce médicament peut être une préparation utile ou un complément nécessaire à un curetage chirurgical ou par cryothérapie, chimiothérapie, laser.

Après application sur une lésion, la réponse thérapeutique peut se manifester selon 4 stades :

1. inflammatoire simple ou nul.
2. inflammatoire plus sévère : érythème, brûlure, œdème, vésicule.
3. destruction de la lésion avec érosion, ulcération, nécrose.
4. réépithélisation puis guérison avec hyperpigmentation éventuelle.

Cette réponse thérapeutique normale n'est pas un effet indésirable. Son importance particulière chez certains sujets, au stade 2 et 3, peut entraîner une suspension temporaire du traitement ou son adaptation : diminuer le rythme des applications, supprimer un pansement occlusif, s'aider de traitements locaux par émollients voire corticoïdes locaux.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Efudix n'ont pas été établies chez les enfants. Aucune donnée n'est disponible.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

L'utilisation de fluorouracile administré par voie locale est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6.).

Déficit connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4.).

L'association avec la sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD, comme la brivudine est contre-indiquée (voir rubrique 4.4.).

En association avec le vaccin antiamarile (fièvre jaune) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'exposition au soleil des lésions traitées peut entraîner une majoration des effets du produit. L'exposition au rayonnement UV (par ex. soleil direct, salon de bronzage) doit être évitée.

La surface cutanée traitée ne doit pas mesurer plus de 500 cm2 (23x23 cm environ). Si la zone atteinte est plus étendue, il convient d'en traiter une partie après l'autre.

Une toxicité systémique significative est peu probable par absorption percutanée du fluorouracile lorsqu'Efudix est utilisé en conformité avec les recommandations de la rubrique mode d'emploi et posologie (voir rubrique 4.2.). Néanmoins, une toxicité systémique peut apparaître si le produit est utilisé de façon excessive ou sur une peau lésée (ex : coupure) ou lorsque les patients présentent un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.8).

La DPD est une enzyme clef impliquée dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile.

La détermination de l'activité DPD doit être considérée lorsqu'une toxicité systémique est confirmée ou suspectée.

L'incidence du déficit complet en DPD dans la population caucasienne est de 0.01%.

Lorsqu'une toxicité systémique est suspectée l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Un intervalle de 4 semaines minimum entre le traitement par sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD, comme la brivudine doit être respecté.

Les excipients tels que l'alcool stéarylique et le propylène glycol peuvent provoquer des irritations cutanées (exemple dermatite de contact). Le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (pouvant être

retardées).

Eviter le contact avec les muqueuses, les yeux et la peau saine.

En cas de contact, rincer abondamment à l'eau.

Il convient de se laver les mains après application de la crème dermique.

Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne et les antivitamines K (voir rubrique 4.5).

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

Il existe une possibilité d'absorption accrue à travers une peau lésée (ulcères ou inflammation).

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

INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ **Vaccin antiamarile (fièvre jaune)**

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ **Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)**

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique ou bien, risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

+ **Vaccins vivants atténués sauf antiamarile**

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus)

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

INTERACTIONS PROPRES AU FLUOROURACILE

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux

Les médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux (exemple : la brivudine, la sorivudine et leurs analogues) sont des inhibiteurs puissants de la DPD, enzyme métabolisant le fluorouracile. Pour cette raison, l'association de ces médicaments avec Efudix est contre-indiquée.

+ Sorividine, brividine

Risque de majoration des effets indésirables du cytotoxique, par inhibition de son métabolisme hépatique par l'antiviral.

Associations déconseillées

+ **Antivitamines K**

Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ **Acide folinique**

Potentialisation des effets à la fois cytostatiques et indésirables du fluorouracile.

+ **Interféron alpha**

Augmentation de la toxicité gastrointestinale du fluorouracile.

+ **Métronidazole, omidazole**

Augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas actuellement d'observations en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du 5FU lorsqu'il est administré de façon locale pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du 5-fluoro-uracile (voir rubrique 5.3).

En clinique, dans le cas d'une application de ce médicament sur une peau saine, il existe un passage systémique difficilement évaluable qui est majoré en cas d'application sur peau lésée.

En conséquence, l'utilisation du 5FU administré par voie locale est contre indiquée pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

En cas d'administration accidentelle pendant la grossesse, le traitement doit être interrompu. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

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 mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par fluorouracile et pendant les 6 mois suivant la fin 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 pendant les 3 mois suivant la fin du traitement.

Si une grossesse survient au cours du traitement, la patiente doit être informée du risque pour l'enfant d'effets indésirables associés au traitement et un conseil génétique est recommandé.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage du 5FU dans le lait maternel. Un risque chez l'enfant allaité ne pouvant être exclu, en conséquence, l'utilisation d'Efudix est contre indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Si l’utilisation lors de l’allaitement est absolument nécessaire, l’allaitement doit être arrêté.

Fertilité

Aucune donnée clinique sur les effets d’Efudix sur la fertilité n’est disponible. Des études sur différentes espèces ont montré une altération de la fertilité après administration de 5-fluorouracile par voie systémique.

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

Dans le système de classification par classe d’organe, les réactions indésirables sont listées selon la fréquence (nombre de patients attendus pour avoir la réaction) en utilisant les catégories suivantes :

- Très fréquent (?1/10)
- Fréquent (?1/100 à 1/10)
- Peu fréquent (?1/1000 à 1/100)
- Rare (?1/10 000 à 1/1000)
- Très rare (1/10 000)

Fréquence inconnue (ne peut être estimée des données disponibles)

Les réactions locales associées aux exacerbations de la réponse thérapeutique normale (telles que douleurs, prurit, brûlure au point d’application) (voir rubrique 4.2) qui sont liées à l’activité pharmacologique du fluorouracile sur la peau sont les réactions les plus fréquemment rapportées. Les réactions cutanées de type allergique et les réactions liées à la toxicité systémique du médicament sont très rarement rapportées.

Si une application est faite au-delà des lésions des réactions érythémateuses peuvent être observées sur la peau saine. Elles sont modérées, transitoires, mais peuvent nécessiter une interruption momentanée du traitement.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : troubles hématologiques, associés à la toxicité systémique du médicament, ex. pancytopénie, neutropénie, thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Très rare : hypersensibilité immédiate (urticaire, angioedème), hypersensibilité retardée (dermite de contact, eczéma).

Affections du système nerveux

Fréquence inconnue : dysgueusie, céphalée, étourdissement, vertige

Affections oculaires

Fréquence inconnue : irritation conjonctivale, kératite, augmentation de la sécrétion lacrymale

Affections gastro-intestinales

Très rare : diarrhée hémorragique, diarrhée, vomissement, douleur abdominale, stomatite, associée à une toxicité systémique du médicament

Fréquence inconnue : nausée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : douleur cutanée, réaction cutanée, prurit, vésicules au site d'application, irritation cutanée, érythème, sensation de brûlure cutanée, exfoliation cutanée, gonflement de la peau, ulcère cutané, hyperpigmentation (Voir aussi la réponse thérapeutique normale dans la rubrique 4.2)

Fréquence inconnue : érythème multiforme, rash généralisé associé à une toxicité systémique du médicament, réaction de photosensibilité, alopécie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare : fièvre, frisson, associée à une toxicité systémique du médicament.

Fréquence inconnue : hémorragie au site d'application.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Si Efudix est accidentellement ingéré, des signes d'un surdosage liés au fluorouracile peuvent apparaître et pouvant inclure des nausées, vomissements et diarrhées.

Des cas de stomatites et une dyscrasie peuvent aussi survenir.

Des mesures appropriées doivent être mises en place pour la prévention des infections systémiques, ainsi qu'une surveillance du taux des globules blancs.

Le surdosage se traduit par une majoration des effets secondaires et en particulier des troubles digestifs et hématologiques. Le traitement par fluorouracile sera impérativement arrêté et un traitement symptomatique sera mis en place.

Dans les conditions normales d'utilisation d'Efudix, une toxicité systémique significative est peu probable par absorption percutanée du fluorouracile. Cependant, un surdosage éventuel devra être considéré à la lumière des effets listés ci-dessus et traité symptomatiquement, une surveillance hématologique devra être instaurée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIMETABOLITE PAR VOIE CUTANEE, code ATC : D. Dermatologie

Efudix est une préparation cytostatique topique qui exerce un effet thérapeutique bénéfique sur les lésions de la peau néoplasique et pré-néoplasique alors qu'il a moins d'effet sur les cellules saines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La résorption cutanée du fluoro-5 uracile employé en crème dermique a été mesurée : la peau saine n'absorbe que très peu le produit puisque 87 à 95 % du fluoro-5 uracile appliqué se retrouvent sur les tampons utilisés pour nettoyer la peau.

Chez les patients atteints de lésions cutanées, en moyenne 15 à 20 % de la dose globale sont excrétés dans l'urine.

La fraction de fluoro-5 uracile qui pénètre dans l'organisme est métabolisée dans le foie et excrétée en partie dans l'urine et en partie dans l'air expiré.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

En cas d'administration systémique de fortes doses de 5-fluorouracile, il existe un potentiel d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez les souris, les rats et les hamsters (y compris des malformations du système nerveux, du palais, du squelette, de la queue, des membres).

Des effets embryotoxiques (fœtus de petite taille, résorption) ont également été observés chez les singes traités par le 5-fluorouracile. Le 5-fluorouracile est classé comme tératogène possible chez l'Homme. Le 5-fluorouracile traverse le placenta chez le rat.

Les études de fertilité réalisées avec le 5-FU systémique montrent une diminution de la fertilité chez les mâles adultes et une diminution des taux de gestation chez les rongeurs femelles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), alcool stéarylique, vaseline, polysorbate 60, propylène glycol, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 5 ans.

Après ouverture : 3 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium de 10 g, 20 g ou 40 g, recouvert intérieurement d'un vernis époxyphénolique et fermé par un bouchon en polyéthylène.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VIATRIS MEDICAL
1 BIS PLACE DE LA DEFENSE – TOUR TRINITY
92400 COURBEVOIE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 321 842 6 2 : 10 g en tube (aluminium verni).
- 34009 321 843 2 3 : 20 g en tube (aluminium verni).
- 34009 376 872 4 9 : 40 g en tube (aluminium verni).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I