

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrEFUDEX^{MD}
Fluoro-uracile
Crème topique à 5 %

Antinéoplasique topique

Valeant Canada S.E.C.
2150 boulevard St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date de révision :
12 mars 2020

No de contrôle : 235663

NOM DU MÉDICAMENT

PrEFUDEX^{MD}
Fluoro-uracile
Crème topique à 5 %

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique topique

ACTION

On possède certaines preuves que dans sa phase anabolique, le fluoro-uracile bloque la méthylation de l'acide désoxyuridilique en acide thymidylique. Ainsi, le fluoro-uracile intervient dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et, à un degré moindre, il inhibe la formation d'acide ribonucléique (ARN). Comme l'ADN et l'ARN sont indispensables à la division et au développement cellulaires, le fluoro-uracile peut créer une carence en thymine qui aurait pour effet de perturber la croissance et causer la mort de la cellule. Les effets d'une carence en ADN et en ARN sont les plus prononcés au sein de cellules qui se développent plus rapidement et qui fixent de plus grandes quantités de fluoro-uracile. Le catabolisme du fluoro-uracile donne des produits de dégradation inactifs comme le CO₂, l'urée et l' α -fluoro- β -alanine.

Des études cliniques sur l'application topique d'EFUDEX marqué au C¹⁴, indiquent une absorption infime, mesurée par le C¹⁴, dans le plasma, l'urine et le CO₂ respiratoire.

INDICATIONS

EFUDEX est recommandé pour le traitement topique des kératoses préneoplasiques et des épithéliomas basocellulaires superficiels.

CONTRE-INDICATIONS

EFUDEX est contre-indiqué chez les patients dont une hypersensibilité est connue à l'un des ingrédients.

EFUDEX est contre-indiqué chez les patients ayant un déficit enzymatique connu de dihydropyridine déshydrogénase (DPD) (*voir MISES EN GARDE*).

MISES EN GARDE

L'enzyme dihydropyridine déshydrogénase (DPD) joue un rôle important dans le mécanisme du fluoro-uracile. L'inhibition, le déficit ou la diminution d'activité de l'enzyme peut se traduire par une accumulation de fluoro-uracile. EFUDEX ne doit pas être utilisé chez des patients ayant un déficit enzymatique connu de dihydropyridine déshydrogénase (DPD). Des toxicités systémiques dangereuses ont été reportées avec l'utilisation topique de fluoro-uracile chez des patients ayant un déficit de dihydropyridine déshydrogénase. Des signes de toxicités du fluoro-uracile peuvent inclure de la nausée, des vomissements, de la diarrhée, des stomatites, des oesophagopharyngites, des ulcérations gastrointestinales et saignements, des hémorragies de régions quelconques et dépression de la moelle osseuse (thrombocytopenie et agranulocytose). S'il y a présence ou suspicion de toxicité, arrêter le traitement immédiatement, laver la région affectée avec de l'eau tiède et demander immédiatement de l'assistance médicale.

L'emploi d'un pansement occlusif peut intensifier les réactions inflammatoires sur la peau saine adjacente.

Éviter l'exposition prolongée aux rayons ultraviolets pendant un traitement par EFUDEX, ceux-ci pouvant intensifier la réaction au médicament.

Comme le fluoro-uracile a des effets tératogènes, il faut mesurer ses avantages aux risques du traitement lorsqu'on envisage de l'administrer à des femmes en âge de concevoir.

Avant d'utiliser le fluoro-uracile, il convient d'instituer un traitement convenable pour les dermatoses inflammatoires concomitantes.

PRÉCAUTIONS

Il est préférable d'appliquer EFUDEX avec un applicateur non métallique ou avec un gant. Si on l'applique avec les doigts, il faut se laver les mains immédiatement. Appliquer avec soin près des yeux, des narines et de la bouche. Pour écarter la possibilité d'un néoplasme vrai, pratiquer une biopsie des lésions qui sont réfractaires ou qui réapparaissent après le traitement.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions locales les plus fréquentes sont : douleur, prurit, hyperpigmentation et sensation de brûlure au siège d'application. Parmi d'autres réactions locales, mentionnons : dermatite, cicatrices, endolorissement et sensibilité de la peau.

Ont été signalés : insomnie, stomatite, suppuration, squames, enflure, irritabilité, arrière-goût médicamenteux, photosensibilisation et larmoiement.

Parmi les anomalies relevées en laboratoire, mentionnons la leucocytose, la thrombopénie, les granulations toxiques et l'éosinophilie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Comme EFUDEX est employé en onction, le surdosage est peu probable. Si le médicament était avalé accidentellement, les signes possibles de toxicité pourraient être les suivants : diarrhée, stomatite, thrombopénie (plaquettes <100 000) et leucopénie (leucocytes <3 500). Ces symptômes peuvent être améliorés par la leucovorine (facteur citrovorum).

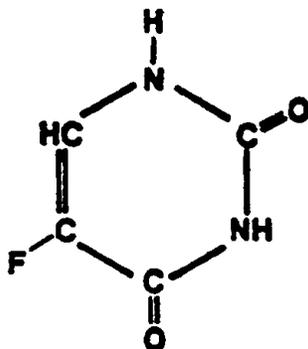
POSOLOGIE

Appliquer la crème EFUDEX deux fois par jour, avec un applicateur non métallique ou avec un gant, en quantité suffisante pour couvrir la lésion. Lorsque EFUDEX est appliqué sur la lésion, la réaction se produit dans l'ordre suivant : érythème, suivi d'ordinaire de vésiculation, d'érosion, d'ulcération, de nécrose et d'épithélialisation. L'intensité et la fréquence des effets sont moindres sur la peau saine adjacente, ce qui démontre la cytotoxicité sélective du médicament. Cesser le traitement lorsque la réaction inflammatoire a atteint le stade de l'érosion, de l'ulcération et de la nécrose. La durée habituelle du traitement est de 2 à 4 semaines. La guérison complète n'apparaît parfois qu'un ou deux mois après l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement, on peut pratiquer un curetage, l'excision de la plaie et l'ablation des tissus malades.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Fluoro-uracile



Formule chimique : C₄H₃FN₂O₂

Poids moléculaire : 130,08 g/mol

Nom chimique : 5-fluoropyrimidine-2, 4-dione

Description : poudre cristalline blanche ou blanchâtre, presque inodore, peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, presque insoluble dans le chloroforme et l'éther.

PRÉSENTATION

Crème EFUDEX, tube de 40 g, contenant 5% de fluoro-uracile dans une crème évanescence composée de vaseline, d'alcool stéarylique, de propylène glycol, de polysorbate 60 et de parabènes (méthyl et propyl).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Description

EFUDEX (fluoro-uracile) est un médicament appartenant au groupe des antimétabolites. Il est employé en application topique pour le traitement de certaines affections cutanées, dont le cancer ou d'autres états qui peuvent devenir cancéreux s'ils ne sont pas traités. EFUDEX entrave la croissance de cellules anormales, qui sont détruites par la suite. La crème EFUDEX est dosée à 5% et est vendue uniquement sur ordonnance.

Avant d'utiliser EFUDEX

Avant d'utiliser la crème EFUDEX (fluoro-uracile), vous devriez prendre en considération les points suivants et en discuter avec votre médecin :

Allergies – Informez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction inhabituelle ou allergique au fluoro-uracile ainsi que ses composantes.

Système immunitaire – Informez votre médecin si vous avez un déficit enzymatique de dihydropyridine déshydrogénase (DPD).

Grossesse – Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou pensez le devenir. Bien que selon les observations EFUDEX ne soit pas dangereux pour l'être humain lorsqu'il est employé par voie topique, une certaine quantité du médicament est absorbée par la peau et peut donc entraîner un risque de malformation congénitale. Assurez-vous d'avoir discuté de cette situation avec votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Allaitement – Bien que selon les observations EFUDEX ne soit pas dangereux pour les bébés nourris au sein, une certaine quantité du médicament est absorbée par la peau.

Enfants – Il n'existe aucune donnée spécifique portant sur l'emploi de EFUDEX chez les enfants comparativement à d'autres groupes d'âge.

Personnes âgées – L'emploi de nombreux médicaments n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les personnes âgées. Par conséquent, il est possible qu'on ne sache pas si ces médicaments agissent de la même façon que chez les adultes plus jeunes ni s'ils entraînent des inconvénients ou des effets secondaires différents chez les personnes âgées. Bien qu'il n'existe aucune donnée spécifique portant sur l'emploi de la crème EFUDEX chez les personnes âgées comparativement à d'autres groupes d'âge, on ne prévoit pas que le médicament entraîne des complications ni des effets secondaires différents chez les personnes âgées comparativement aux adultes plus jeunes.

Autres troubles de santé – La présence d'autres troubles de santé peut influencer sur l'emploi de la crème EFUDEX sur la peau. Assurez-vous de faire part à votre médecin de tout autre trouble de santé, étant donné qu'il peut se produire **une aggravation d'autres affections cutanées**.

Bon emploi de la crème EFUDEX

Appliquez la crème EFUDEX (fluoro-uracile) pendant la durée complète du traitement. Toutefois, **n'appliquez pas la crème EFUDEX plus souvent ni pendant une période plus longue que ce que le médecin vous a prescrit**. Appliquez à chaque fois une mince couche de crème en quantité suffisante pour couvrir la région affectée.

Nettoyez la région affectée à l'eau et au savon, puis séchez-la soigneusement. Appliquez la crème en couche mince à l'aide d'un coton-tige ou des gants appropriés.

EFUDEX doit être appliqué avec soin près de yeux, des narines et de la bouche.

La crème EFUDEX peut causer de la rougeur, de l'endorissement, la formation de squames et une desquamation de la peau atteinte après une à deux semaines de traitement. Cet effet prévu peut durer plusieurs semaines après l'arrêt du traitement par EFUDEX. Il arrive quelquefois qu'à la suite du traitement par EFUDEX, la région cutanée guérie soit rose et ait une texture lisse. Cet aspect disparaît habituellement après un à deux mois. Ne cessez pas le traitement par EFUDEX sans avoir consulté votre médecin. Si vous éprouvez une réaction très gênante, parlez-en à votre médecin.

Posologie

La dose de EFUDEX (fluoro-uracile) varie selon les patients. **Suivez les directives de votre médecin ou les instructions sur l'emballage**. Les renseignements suivants ne présentent que les doses moyennes de fluoro-uracile. **Si on vous a prescrit une dose différente, ne la changez que sur avis du médecin**.

Crème EFUDEX (fluoro-uracile) à 5 %

EFUDEX est recommandé pour le traitement topique des kératoses prénéoplasiques et des épithéliomas basocellulaires superficiels.

- Adultes – appliquez la crème à 5 % sur les régions atteintes deux fois par jour.
- Enfants – l'emploi et la dose doivent être déterminés par le médecin.

Dose oubliée

Si vous oubliez d'appliquer une dose de crème EFUDEX (fluoro-uracile), appliquez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il s'est écoulé plus de quelques heures depuis le moment prévu de la dose, omettez la dose oubliée et revenez à votre horaire d'application régulier. Si vous oubliez plus d'une dose, communiquez avec votre médecin.

Entreposage de la crème EFUDEX

- Gardez le médicament hors de la portée des enfants.
- Gardez le médicament à l'abri de la chaleur et de la lumière.
- N'entrez pas le médicament dans la salle de bains, près de l'évier de la cuisine ni dans tout autre endroit humide. La chaleur et l'humidité peuvent entraîner la détérioration du médicament.
- Débarrassez-vous de tout médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin.

Assurez-vous de vous défaire de tout médicament périmé dans un endroit hors de la portée des enfants.

Précautions à prendre pendant l'utilisation de la crème EFUDEX

Il est très important que votre médecin vérifie régulièrement le progrès de votre traitement afin de s'assurer de l'efficacité de la crème EFUDEX et de surveiller l'apparition de réactions indésirables.

Appliquez la crème EFUDEX avec prudence sur le visage. Évitez tout contact avec les yeux, les narines ou la bouche.

Au cours du traitement par EFUDEX et pendant un à deux mois après l'arrêt de ce dernier, votre peau devient plus sensible au soleil qu'à l'accoutumée, et une trop grande exposition au soleil peut augmenter l'effet de la crème EFUDEX. **Au cours de cette période :**

Évitez toute exposition directe au soleil, particulièrement entre 10 h et 15 h, si possible.

- Portez des vêtements qui couvrent la peau, y compris un chapeau et des verres fumés.
- Appliquez un écran solaire ayant un facteur de protection solaire (FPS) d'au moins 15. Certains patients peuvent avoir besoin d'un facteur de protection solaire plus élevé, particulièrement les personnes au teint clair. Si vous avez des questions au sujet de ces produits, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.
- N'utilisez pas de lampe solaire, de lit ni cabine de bronzage.

Si vous souffrez d'une réaction grave à la suite d'une exposition au soleil, consultez votre médecin.

Effets secondaires de la crème EFUDEX

Tout en ayant des effets bénéfiques, un médicament peut également causer des effets secondaires indésirables. Il est possible que ces effets secondaires ne se produisent pas tous; toutefois, s'ils surviennent, ils peuvent parfois requérir une attention médicale.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si les effets secondaires suivants surviennent : **rougeur et enflure de la peau non lésée.**

D'autres effets secondaires ne requérant pas habituellement une attention médicale peuvent se produire. Ils peuvent disparaître au cours du traitement à mesure que votre organisme s'ajuste au médicament. Toutefois, consultez votre médecin si l'un ou l'autre des effets secondaires suivants ne cesse pas, empire ou vous incommode : **Effets plus courants** : sensation de brûlure sur la région d'application du médicament, augmentation de la sensibilité de la peau au soleil, suintement, éruption cutanée, douleur ou sensibilité au toucher. **Effets moins courants ou rares** : peau qui brunit, desquamation et larmolement.

D'autres effets secondaires non mentionnés ci-dessus peuvent également survenir. Si vous notez tout autre effet secondaire, veuillez consulter votre médecin.

PHARMACOLOGIE

Le fluoro-uracile est un antimétabolite de la pyrimidine fluorée dont la formule structurale ressemble à celle de l'uracile naturel, un nucléotide essentiel à la division et à la croissance cellulaires. Le fluoro-uracile est un antagoniste compétiteur de l'uracile dans la formation d'ARN. La production d'ADN serait alors bloquée indirectement puisque sa synthèse dépend de l'ARN.

Le fluoro-uracile est un inhibiteur puissant de *Lactobacillus leichmannii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus faecalis*, et *Saccharomyces carlsbergensis*, une levure. On a démontré que l'administration parentérale de fluoro-uracile inhibe la croissance de néoplasmes chez l'humain et que cet effet s'exerce surtout sur la moelle osseuse, la muqueuse intestinale et certaines tumeurs du sein, du rectum et du côlon.

Une étude de tolérance du fluoro-uracile topique chez 80 volontaires n'a pas révélé d'anomalies de laboratoire lorsqu'on a comparé le groupe traité à des témoins. Une deuxième étude sur les propriétés sensibilisantes et irritantes du fluoro-uracile topique a été effectuée avec 216 volontaires bien portants, au moyen du test de Draize. Les résultats de cette étude indiquent que le fluoro-uracile à 5 %, dans une solution de propylèneglycol, est plus irritant que le fluoro-uracile à 5 % sous forme de crème, produisant une certaine irritabilité conditionnée.

Une étude d'absorption et d'élimination a été réalisée avec 6 patients et du fluoro-uracile marqué au C¹⁴. Les taux de C¹⁴ étaient insignifiants dans le plasma, l'urine et le CO₂ respiratoire après l'application topique. On en a conclu que le médicament peut être utilisé sans crainte pour les lésions cutanées.

TOXICOLOGIE

Les épreuves de toxicité aiguë du fluoro-uracile parentéral ont été réalisées avec cinq espèces animales. Elles ont démontré que les rongeurs et les primates tolèrent mieux cet antinéoplasique que les chiens et les chats. Les espèces qui métabolisent le fluoro-uracile en acide α -fluoro-acétique présentent, en plus des effets cytotoxiques reconnus, des signes de perturbation du SNC et, par conséquent, des signes de toxicité aiguë plus nombreux.

Des épreuves métaboliques chez la souris et chez l'homme avec le fluoro-uracile marqué au C¹⁴ et administré par voie parentérale ont démontré que l'activité spécifique était plus élevée dans les tumeurs que dans les tissus adjacents. Par ailleurs, il semble que le fluoro-uracile se métabolise en nucléotides acido-solubles du groupe fluoridine et qu'il est incorporé à l'ARN mais non à l'ADN.

Des études à long terme du fluoro-uracile à 5 % en crème, en émulsion et en solution, à des doses équivalant à 0,1 mg/kg/jour, 0,3 mg/kg/jour et 1,0 mg/kg/jour, administrées 5 jours par semaine pendant 13 semaines, ont entraîné diverses réactions localisées et systémiques. Ces doses étaient équivalentes à 5, 15 et 50 mg/kg/jour de fluoro-uracile administré à des rats.

Les signes de toxicité sont apparus en moins d'une semaine avec la crème évanescence et au bout de quatre semaines environ avec la solution et l'émulsion. On a constaté un ralentissement de la pousse

des poils, des ulcérations, de la nécrose et de l'infection sur la peau enduite de médicament. La plupart des animaux recevant la plus forte dose de crème fluoro-uracile sont morts.

On n'a pas obtenu les mêmes résultats avec les animaux traités avec la solution et l'émulsion, mais on a constaté une perte pondérale. Cette différence de toxicité a été attribuée au fait que la crème évanescence était mieux absorbée par la peau. Aux doses moins fortes, on n'a observé que des altérations localisées. Cette constatation est compatible avec les propriétés cytotoxiques du fluoro-uracile.

L'emploi des préparations topiques chez le lapin a révélé une sensibilité élevée chez cet animal. Des doses d'environ 0,3 à 0,6 mg/kg/jour, administrées 5 jours par semaine, ont été fatales. Dans tous les cas, il y avait de graves altérations cutanées et de l'infection. Les animaux recevant 0,01 g/kg/jour (0,5 mg/kg) ont supporté le traitement pendant la période de quatre semaines. Encore une fois, il était évident que les signes de toxicité étaient compatibles avec l'effet thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Achten G. *et coll.* 5-Fluorouracil (5-FU) Ointment in the Treatment of Basal Cell Epithelioma: Histological Control over a Long Duration. *Dermatologica* 1970;140(Suppl. 1):59-64.
2. Belisario J.C. Ten Years' Experience with Topical Cytotoxic Therapy for Cutaneous Cancer and Precancer-Type and Number of Cases and Lesions Treated (Part I). *Cutis* 1970; 6:293-306.
3. Belisario J.C. Ten Years' Experience with Topical Cytotoxic Therapy for Cutaneous Cancer and Precancer-Type and Number of Cases and Lesions Treated (Part II). *Cutis* 1970;(Suppl. I):401-12.
4. Ebner H. Treatment of Skin Epitheliomas with 5-Fluorouracil (5-FU) Ointment: Influence of Therapeutic Design on Recurrence of Lesions. *Dermatologica* 1970; 140(Suppl. 1):42-6.
5. Erlanger M. *et coll.* Cutaneous Absorption and Urinary Excretion of 6-¹⁴C-5-Fluorouracil Ointment Applied in an Ointment to Healthy and Diseased Human Skin. *Dermatologica* 1970; 140(Suppl. 1):7-14.
6. Garcia-Perez A. *et coll.* Comparison of the Clinical and Histological Effects of 5-Fluorouracil (5-FU) alone and of 5-FU preceded by Dimethylsulphoxide (DMSO) on Senile Keratosis. *Dermatologica* 1970;140(Suppl. 1):119-126.
7. Ippen H. The Photoprotective Effect and Pharmaceutical Properties of 5-Fluorouracil Ointment. *Dermatologica* 1970;140(Suppl. 1):15-20.
8. Klein. E. *et coll.* Tumors of the Skin: I.V. Double-Blind Study on Effects of Local Administration of Anti-Tumor Agents in Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 1965;44:351-53.
9. Klein. E. Tumors of Skin. IX. Local Cytostatic Therapy of Cutaneous and Mucosal Premalignant and Malignant Lesions. *N.Y. State J Med* 1968;68:886-99.
10. Klostermann G.F. Effects of 5-Fluorouracil (5-FU) Ointment on Normal and Diseased Skin: Histological Findings and Deep Action. *Dermatologica* 1970;140(Suppl.1):47-54.
11. Reymann F. Treatment of Basal Cell Carcinoma with 5-Fluorouracil (5-FU) Ointment. *Dermatologica* 1970;140(Suppl.1):34-41.
12. Stoll H.L. *et coll.* Tumors of the Skin. VII. Effects of Varying the Concentration of Locally Administered 5-Fluorouracil on Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 1967;49:219-24.
13. Stoll H.L. *et coll.* Tumors of the Skin. XI. Effects of Occlusive Dressing on the Local Administration of 5-Fluorouracil to Superficial Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 1969; 52:304-6.

14. Williams A.C. Topical 5-FU – A New Approach to Skin Cancer. *Ann Surg* 1971;173:864-71.