

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **FLUOROURACILE POUR INJECTION**

Fluorouracile pour Injection USP

50 mg/mL
(0.5 g/10 mL and 5 g/100 mL)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Agent antinéoplasique

Biolyse Pharma Corp
St. Catharines, Ontario
59 Welland Vale Rd.
L2S 3Y2

Date de révision: 7 mars, 2018

Control #191317

**Pr Fluorouracile pour injection
USP**

50 mg/mL
(0.5 g/10 mL and 5 g/100 mL)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT
**LE FLUOROURACILE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE
ADMINISTRÉ QUE PAR DES MÉDECINS EXPERIMENTÉS DANS LA
CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE OU SOUS LEUR SURVEILLANCE.**

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le fluorouracile semble posséder deux modes d'action dont les effets sont cytotoxiques. Il s'agit en premier lieu de l'inhibition compétitive de la thymidylate synthétase, l'enzyme qui catalyse la méthylation de l'acide désoxyuridylique en acide thymidylique. Le déficit en thymidine qui s'ensuit entraîne l'arrêt de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et provoque la mort de la cellule. Le second mécanisme se manifeste par une inhibition modérée de l'acide ribonucléique (ARN) et l'incorporation du fluorouracile dans l'ARN. Le mécanisme d'action antitumorale qui prédomine semble dépendre, du moins en partie, du métabolisme intracellulaire propre à chaque tumeur.

Les effets du déficit en ADN et en ARN sont plus marqués sur les cellules à croissance rapide. Après une injection intraveineuse, le fluorouracile est rapidement éliminé du plasma (demi-vie d'environ 10 à 20 minutes) et est distribué dans l'ensemble des tissus de l'organisme, y compris dans le liquide céphalorachidien et les épanchements malins; son volume de distribution équivaut à la totalité de l'eau corporelle. Les concentrations plasmatiques chutent en dessous des taux mesurables en 3 heures. La biodisponibilité du fluorouracile à la suite de l'administration orale du médicament a montré une variabilité marquée, allant de 28 % à 100 %. Une administration intraveineuse continue de 96 heures a entraîné des taux constants du médicament dans le plasma et un taux nettement moins élevé dans la moelle osseuse (de 50 à 1000 fois).

Le fluorouracile se transforme en métabolites nucléotides actifs dans la cellule cible : le 5-fluorouridine monophosphate et le 5-fluorodésoxyuridine. Dans les 6 heures suivant l'administration, environ 20 % de la dose intraveineuse est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Le reste est catabolisé principalement dans le foie par clivage enzymatique sous forme d'alpha-fluoro-bêta-alanine, de gaz carbonique, d'urée et d'ammoniac. Il existe un lien entre la non-linéarité de la pharmacocinétique du fluorouracile et le degré de saturation de sa dégradation.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

1. Fluorouracile pour injection est indiqué dans le traitement palliatif du cancer du côlon et du rectum et du cancer du sein, ainsi que dans le traitement du cancer de l'estomac, du pancréas, de la prostate, de l'ovaire, de la vessie et de la tête et du cou, soit en monothérapie, soit en association avec une radiothérapie accompagnée ou non d'autres agents chimiothérapeutiques.

Ci-dessous figure la liste des tumeurs ainsi que des médicaments correspondants administrés en association avec le fluorouracile:

Cancer du sein

Fluorouracile avec cyclophosphamide et doxorubicine; fluorouracile avec cyclophosphamide et épiburicine; fluorouracile avec cyclophosphamide et doxorubicine, vincristine et prednisone; cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile (CMF) dans le traitement aux stades avancés et en tant qu'adjuvant dans le cancer du sein (voir ci-dessous).

Cancer de l'estomac

Fluorouracile en association avec la doxorubicine et la mitomycine C.

Cancer du pancréas

Fluorouracile en association avec la doxorubicine et la mitomycine C; fluorouracile avec mitomycine C et streptozotocine.

Cancer de la vessie

Fluorouracile seul; fluorouracile avec doxorubicine; fluorouracile avec doxorubicine et cisplatine; fluorouracile avec doxorubicine et cyclophosphamide; fluorouracile avec méthotrexate, cyclophosphamide et vincristine.

Cancer de la prostate

Fluorouracile seul; fluorouracile avec doxorubicine et cyclophosphamide.

Cancer de la tête et du cou

Fluorouracile avec cisplatine; fluorouracile avec carboplatine.

Cancer de l'ovaire

Fluorouracile avec hexaméthylmélamine, cyclophosphamide et doxorubicine.

Aucune étude effectuée jusqu'à présent sur le fluorouracile n'a montré de réponse significative au traitement dans les cas de mélanomes malins, de cancer du rein, de leucémies et de lymphomes, de sarcomes des tissus mous et d'ostéosarcome, de cancer bronchopulmonaire, de tumeurs cérébrales et de métastases dans le système nerveux central.

2. Le fluorouracile est également indiqué comme traitement adjuvant dans le cancer du côlon et du rectum ainsi que dans le cancer du sein.

Cancer du côlon et du rectum

On a comparé les patients ayant subi une chimiothérapie adjuvante post-opératoire à ceux ayant subi une résection chirurgicale curative, non accompagnée d'autres traitements. Ces comparaisons ont révélé de meilleurs taux de réponse ainsi qu'une augmentation globale de la survie sans maladie chez les groupes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante.

Parmi les traitements efficaces, on compte le fluorouracile en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques (par exemple, la sémostine et la vincristine) et le fluorouracile avec modulation de leucovorine (schéma de Machover, par exemple) chez les sujets atteints du cancer du côlon du groupe B ou C selon la classification de Dukes.

Cancer du sein

Plusieurs études portant sur la chimiothérapie adjuvante ont montré une réduction modérée du risque de rechute chez les patients présentant un cancer du sein primitif opérable.

Le schéma chimiothérapeutique le plus courant est l'association de cyclophosphamide, de méthotrexate et de 5-fluorouracile (CMF) chez les sujets atteints de tumeurs non porteuses de récepteurs des oestrogènes, avec addition de tamoxifène chez les sujets atteints de tumeurs porteuses de récepteurs des oestrogènes. Une chimiothérapie adjuvante composée de fluorouracile, de doxorubicine et de cyclophosphamide (FAC) s'est également révélée efficace, malgré le risque de cardiotoxicité lié à la doxorubicine.

Fluorouracile pour injection n'est pas destiné à un usage prophylactique.

CONTRE-INDICATIONS

Fluorouracile pour injection est contre-indiqué chez les malades affaiblis, souffrant de malnutrition ou présentant une dépression de la fonction médullaire consécutive à une radiothérapie ou à un traitement par d'autres agents antinéoplasiques, et en présence d'infections potentiellement graves ou d'hypersensibilité connue au médicament.

MISES EN GARDE

Il est recommandé que le fluorouracile soit administré par un médecin expérimenté dans l'utilisation d'antimétabolites puissants ou sous sa surveillance.

Il faut administrer le fluorouracile avec extrême prudence aux patients à mauvais risque qui viennent de subir une intervention chirurgicale, qui ont subi une radiothérapie à fortes doses administrée dans les régions riches en moelle osseuse (bassin, colonne vertébrale, côtes, etc.) ou

qui ont déjà reçu un autre agent chimiothérapeutique myélotépressif, ainsi qu'aux patients présentant un envahissement métastatique important de la moelle osseuse, ou une insuffisance rénale ou hépatique. Si une grave toxicité et une issue fatale sont plus susceptibles de se produire chez les sujets à mauvais risque, il est déjà arrivé que ces effets se manifestent chez des patients dont l'état était relativement bon. Toute forme de traitement qui ajoute un stress au patient, qui perturbe l'absorption des nutriments ou qui a une action myélotépressive augmente la toxicité du fluorouracile.

Grossesse et effets sur la reproduction

Compte tenu des effets tératogènes connus du fluorouracile chez l'animal, l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est à proscrire, surtout pendant le premier trimestre, à moins que les avantages éventuels pour la patiente l'emportent sur les risques.

Le risque d'effets mutagènes n'ayant pas été évalué, il doit être pris en considération chez les hommes et les femmes.

Allaitement

On ignore si le fluorouracile est excrété dans le lait maternel. Comme le fluorouracile inhibe la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, les mères qui sont traitées par le fluorouracile ne devraient pas allaiter.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le fluorouracile est un médicament cytotoxique présentant une étroite marge d'innocuité. Il faut donc aviser les patients qu'il est peu probable que la réponse thérapeutique ne s'accompagne pas de signes de toxicité.

Une numération et une formule leucocytaires ainsi qu'une numération plaquettaire sont recommandées avant chaque dose, et une surveillance hématologique doit être effectuée au cours du traitement.

Cesser l'administration du fluorouracile dès l'apparition des manifestations suivantes :

- Stomatite ou oesophagopharyngite (au moindre signe visible d'ulcération à la face interne des lèvres)
- Vomissements opiniâtres
- Diarrhée (selles fréquentes ou liquides)
- Ulcération ou saignements gastro-intestinaux
- Hémorragies (quel qu'en soit le siège)
- Leucopénie (formule leucocytaire $< 3500/\text{mm}^3$) ou chute rapide du nombre de leucocytes
- Granulocytopenie (inférieure à $1500/\text{mm}^3$)
- Thrombocytopenie (plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$)

Le traitement par le fluorouracile ne doit être repris que lorsque ces symptômes sont disparus.

Le fluorouracile doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une atteinte de la fonction hépatique ou une jaunisse.

Interactions médicamenteuses

Diverses purines et pyrimidines et divers antimétabolites ont causé une modulation biologique du fluorouracile dans des modèles *in vitro*. Les purines incluent l'inosine, la guanosine, la guanosine-5'-phosphate et la désoxyinosine. Les pyrimidines comprennent la thymidine, l'uridine et la cytidine. Les antimétabolites comprennent le méthotrexate, le tamoxifène, l'interféron, le PALA, l'allopurinol, l'hydroxyurée, le dipyridamole et la leucovorine. Des interactions synergiques cytotoxiques, comme celles mettant en jeu le fluorouracile et la leucovorine, ont montré des effets thérapeutiques bénéfiques, particulièrement dans le traitement du cancer du côlon. Toutefois, cette association médicamenteuse peut provoquer une toxicité clinique accrue du composant fluorouracile.

Le fluorouracile modifie le spectre spectrophotométrique de la cytarabine, diminuant possiblement son efficacité. Le mélange du fluorouracile et du méthotrexate altère le spectre de ces deux agents. Le fluorouracile est physiquement incompatible avec la doxorubicine, l'épirubicine et le diazépam; un précipité se forme lorsque le fluorouracile est mélangé à ces médicaments. Il est donc recommandé de bien purger la tubulure intraveineuse (iv) ayant servi à injecter le fluorouracile avant l'administration de cytarabine, de méthotrexate, de doxorubicine, d'épirubicine ou de diazépam.

Épreuves de laboratoire

On a signalé une augmentation des taux sériques de thyroxine totale (TT4) et de triiodothyronine totale (TT3) chez les patients euthyroïdiens atteints d'un cancer mammaire avancé et traités par le fluorouracile en monothérapie. Les taux sont revenus à ceux qu'ils étaient avant le traitement, dans les quatre semaines suivant la fin du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets toxiques les plus importants du fluorouracile se manifestent dans les tissus normaux à croissance rapide, en particulier la moelle osseuse et la muqueuse du tractus digestif. On observe couramment des cas de stomatite et d'oesophagopharyngite (pouvant provoquer des escarres et des ulcérations), de diarrhée, d'anorexie et de vomissements (voir ci-dessous).

Effets hématologiques

La dépression médullaire accompagne presque toujours un traitement adéquat par le fluorouracile. Des fléchissements du nombre de leucocytes sont d'abord observés entre le 9^e et le 14^e jour après la première dose, le nadir étant atteint pendant la 3^e semaine, bien que la dépression maximale puisse parfois être retardée jusqu'au 25^e jour. Au bout du 30^e jour, le nombre de leucocytes est généralement revenu à la normale. Une thrombocytopénie peut aussi se produire.

Un syndrome hémolytique-urémique léger, exacerbé par les transfusions sanguines, a été associé

au traitement à long terme par le fluorouracile et la mitomycine C.

Effets gastro-intestinaux

L'anorexie et les nausées sont parmi les premiers symptômes indésirables observés en cours de traitement, et ils se manifestent généralement pendant la première semaine. Ces réactions sont suivies peu après par la stomatite et la diarrhée, qui constituent des signaux d'alerte confirmant qu'une dose suffisante a été administrée. Des cas d'oesophagite ont aussi été signalés. Un syndrome de Mallory-Weiss a été observé après l'administration intraveineuse de fluorouracile en chimiothérapie d'association.

Effets dermatologiques

L'alopécie et la dermatite sont observées dans un grand nombre de cas. Il faut prévenir les patients de ces effets du traitement. L'alopécie est réversible. La dermatite se traduit souvent par une éruption maculopapuleuse prurigineuse siégeant généralement aux extrémités et moins fréquemment sur le tronc. Elle est habituellement réversible et réagit à un traitement symptomatique. Une érythrodysesthésie palmo-plantaire a été signalée dans le cas de perfusion continue de fluorouracile. Une sécheresse cutanée et des crevasses ont également été observées.

Une photosensibilité, se traduisant par des poussées érythémateuses ou une accentuation de la pigmentation de l'épiderme, ainsi qu'une altération des ongles (formation de stries), une chute des ongles ou une décoloration de la veine proximale aux points d'injection peuvent occasionnellement se produire.

Autres effets indésirables

On a signalé des douleurs dans la poitrine, dont la gravité va de l'angine bénigne à la douleur constrictive indifférenciable de celle causée par un infarctus du myocarde. Ces symptômes peuvent réapparaître si l'on administre des doses subséquentes de fluorouracile.

Moins de 1 % des patients traités par le fluorouracile subissent une ataxie ou d'autres manifestations du syndrome cérébelleux aigu causées par la neurotoxicité du médicament. Toutefois, la fréquence augmente lorsqu'on administre de fortes doses ou que l'on instaure des schémas quotidiens intensifs. Ce dysfonctionnement est complètement réversible et peut ne pas réapparaître à la reprise du traitement. On a observé des troubles oculomoteurs associés à la neurotoxicité du produit et se traduisant principalement par une faiblesse de convergence et de divergence.

Un larmolement excessif, apparaissant graduellement après le début du traitement par le fluorouracile et persistant tout au long du traitement, a aussi été signalé.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des doses quotidiennes de fluorouracile de 30 mg/kg/jour (1,1 à 1,2 g/m²/jour) administrées en perfusion continue pendant 5 jours ont été tolérées. À une dose de 35 mg/kg/jour, sept patients sur huit ont présenté une stomatite grave.

Il faut interrompre le traitement par le fluorouracile sans délai en cas de stomatite, d'oesopharyngite, de leucopénie ou de fléchissement rapide du nombre de leucocytes, de thrombocytopénie, de vomissements opiniâtres, de diarrhée, d'ulcère et de saignement gastrointestinaux, ou d'hémorragies (*voir PRÉCAUTIONS*).

Les nausées et les vomissements peuvent être atténués à l'aide d'antiémétiques. Un surdosage chronique peut provoquer une grave dépression médullaire. On procédera à une évaluation hématologique quotidienne afin de prévenir le surdosage. Des transfusions de sang ou de

plaquettes seront effectuées au moindre signe d'hémorragie. Il faut surveiller les patients de près afin de pouvoir déceler toute infection intercurrente, et, le cas échéant, on doit instaurer sans tarder une antibiothérapie appropriée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Critère de sélection des cas

Les patients à qui l'on envisage d'administrer un traitement par le fluorouracile doivent répondre aux critères suivants :

1. Bon état nutritionnel sans pertes protéiques
2. Aucune intervention chirurgicale majeure remontant à moins de 30 jours
3. Absence d'antécédents de radiothérapie à fortes doses administrée dans les régions riches en moelle osseuse (bassin, colonne vertébrale, côtes, etc.)
4. Bon rétablissement ou rétablissement adéquat de la moelle après utilisation antérieure d'un traitement myélodépressif
5. Absence d'infections graves
6. Fonctions rénale et hépatique adéquates
7. Fonction médullaire adéquate (5000 leucocytes/mm³ ou plus; 100 000 plaquettes/mm³ ou plus)

Posologie et mode d'administration généralement recommandés

On peut administrer Fluorouracile pour injection par injection intraveineuse(i.v.) ou par perfusion i.v., en prenant soin d'éviter l'extravasation. Il n'est pas nécessaire de diluer la solution de Fluorouracile pour injection dans le cas d'une injection i.v. directe. Dans la plupart des cas, on détermine la posologie en fonction du poids du patient. Toutefois, dans les cas d'obésité ou de surcharge pondérale due à un oedème, à une ascite ou à une autre forme de rétention liquidienne anormale, on se fondera sur le poids maigre ou sur le poids idéal du sujet.

Afin d'obtenir des résultats thérapeutiques optimaux et un minimum d'effets indésirables, on doit établir la posologie en tenant compte de la réponse clinique et hématologique du patient, et de sa tolérance. Avant le traitement, il est donc recommandé d'évaluer chaque cas soigneusement afin de déterminer le plus exactement possible la dose initiale optimale de fluorouracile.

Traitement initial

(voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**). La dose quotidienne ne doit généralement pas excéder 800 mg. Chez les sujets à bon risque, administrer quotidiennement 12 mg/kg (500 mg/m²) par injection i.v. pendant 5 jours et répéter tous les 28 jours. Chez les sujets à mauvais risque, injecter quotidiennement de 6 à 10 mg/kg (250 à 400 mg/m²) pendant 5 jours et répéter tous les 28 jours. Lorsque le fluorouracile est utilisé en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, divers schémas posologiques peuvent être suivis, dont une seule dose par cycle, une dose au jour 1 et au jour 8 ou une dose quotidienne pendant 4 ou 5 jours. La dose administrée varie suivant le schéma posologique retenu.

Une série de 1 à 5 injections constitue un « cycle ». Le traitement doit être interrompu sans délai dès l'apparition de l'un des signes de toxicité énumérés dans la rubrique **PRÉCAUTIONS**.

L'administration par perfusion pourrait être légèrement moins toxique. On recommande d'administrer quotidiennement des solutions de Fluorouracile pour injection diluées (*voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES: Dilution pour perfusion intraveineuse*) par perfusion i.v. lente pendant 4 heures. Les posologies devraient être de 12 mg/kg ou 480 mg/m² par jour chez la plupart des patients (maximum de 800 mg/jour), et de 6 mg/kg ou 240 mg/m² par jour chez les patients à mauvais risque (maximum de 400 mg/jour). Répéter chaque jour jusqu'à l'apparition des premiers effets indésirables gastro-intestinaux, soit généralement après une période de 8 à 15 jours.

Le fluorouracile peut également être administré de façon continue par perfusion intra-artérielle pendant 24 heures, à raison de 5 à 7,5 mg/kg/jour.

Traitement d'entretien

Dans les cas où les symptômes de toxicité n'ont pas été problématiques ou lorsque les signes de toxicité du traitement initial ont disparu, le traitement sera repris selon l'un ou l'autre des schémas suivants :

1. Répéter la dose du premier cycle, en commençant 28 jours après le début du cycle précédent.
2. Administrer une dose d'entretien de 10 à 15 mg/kg/semaine. Diminuer la dose chez les patients à mauvais risque.

La dose de médicament à administrer doit tenir compte de la réaction du patient au cycle précédent, et être ajustée en conséquence. Certains patients ont reçu de 9 à 45 cycles de traitement durant des périodes de 12 à 60 mois.

Fluorouracile et association de fluorouracile et de leucovorine en traitement adjuvant du cancer du côlon

Lors de plusieurs essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du cancer du côlon et du rectum, on a comparé le traitement par le fluorouracile associé à la leucovorine au fluorouracile utilisé seul. Les doses approximatives administrées étaient respectivement de 530 mg/m²/semaine pour le fluorouracile seul et de 462 mg/m²/semaine (200 à 500 mg/m²/jour) pour le fluorouracile associé à la leucovorine.

On a observé que le fluorouracile administré avec la leucovorine (en respectant la dose maximale tolérée lorsqu'il est employé seul) provoquait occasionnellement des effets toxiques inacceptables. Toutefois, le fluorouracile administré à des doses inférieures en association avec la leucovorine a donné lieu à des taux de réponse supérieurs à ceux obtenus avec le fluorouracile seul.

Schéma de cyclophosphamide, de méthotrexate et de fluorouracile (CMF) en traitement adjuvant du cancer du sein

On a démontré statistiquement qu'une chimiothérapie adjuvante qui accompagne une mastectomie radicale ou modifiée, dans les cas de cancer du sein précoce, offre une protection contre le développement de nouvelles tumeurs primitives. Le schéma chimiothérapeutique le plus courant se compose de cyclophosphamide, de méthotrexate et de 5-fluorouracile (CMF) chez les sujets atteints de tumeurs non porteuses de récepteurs des oestrogènes, et on y ajoute du tamoxifène chez les sujets atteints de tumeurs porteuses de récepteurs des oestrogènes.

Un schéma et un horaire posologiques types se composent de 12 cycles de cyclophosphamide (100 mg/m^2 par voie orale les jours 1 à 14), de méthotrexate (40 mg/m^2 par voie i.v. les jours 1 et 8) et de 5-fluorouracile (600 mg/m^2 par voie i.v. les jours 1 et 8). Dans le cas de patients présentant une atteinte des ganglions, on ajoute du tamoxifène, à raison de 10 mg par voie orale deux fois par jour.

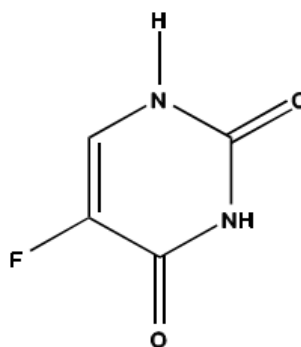
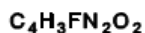
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Fluorouracile (5-FU)

Nom chimique : 2,4 (1H, 3H)-pyrimidinedione, 5-fluoro-5-fluorouracile

Formule développée :



M.W. = 130.1

Formule moléculaire : $\text{C}_4\text{H}_3\text{FN}_2\text{O}_2$

Masse moléculaire : 130,08 g/mol

Description : Le fluorouracile est une poudre cristalline de couleur blanche à blanchâtre, pratiquement inodore. Il se décompose à une température d'environ 282 °C. Il est assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Composition : Fluorouracile pour injection (50 mg/mL) est une solution stérile de fluorouracile à 50 mg/mL dans de l'eau pour préparations injectables, sans agent de conservation. De l'hydroxyde de sodium a été ajouté pour l'ajustement du pH à une valeur comprise entre 8,6 et 9,4.

RECOMMANDATIONS POUR LA STABILITÉ ET LA CONSERVATION

Conserver les flacons de Fluorouracile pour injection (50 mg/mL) non ouverts à une température se situant entre 15 °C et 25 °C. Craint la lumière et le gel.

Bien que la solution puisse devenir jaune pâle durant l'entreposage, la puissance et l'innocuité du

médicament n'en sont pas affectées. L'emploi d'une solution fortement colorée n'est pas recommandé puisqu'un changement de couleur important indique une dégradation du produit.

S'il y a formation d'un précipité à la suite de l'exposition à de basses températures, redissoudre en chauffant la solution à 60°C et en agitant vigoureusement, puis laisser refroidir jusqu'à la température corporelle avant l'emploi.

DILUTION POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Directions pour la distribution de la fiole en vrac de pharmacie

Instructions relatives à l'emploi des flacons grand format pour pharmacies L'usage des flacons grand format pour pharmacies doit être réservé aux hôpitaux ayant un programme reconnu d'admission de produits pour administration intraveineuse. Le flacon grand format pour pharmacies ne doit être transpercé qu'une seule fois, mais peut servir à l'administration de plusieurs doses par voie intraveineuse seulement. Le contenu du flacon grand format pour pharmacies doit être administré le plus tôt possible, de préférence dans les 8 heures suivant la perforation du bouchon.

Pour la perfusion intraveineuse, Fluorouracile pour injection (50 mg/mL) peut être dilué avec du dextrose à 5 % injectable en sacs ou en flacons de plastique pour perfusion, de manière à obtenir une concentration finale de 2 mg/mL. La dilution doit être effectuée juste avant l'administration, et la solution doit être utilisée dans les 24 heures. Après ce délai, jeter toute portion non utilisée afin d'éviter le risque de contamination microbienne.

Fluorouracile pour injection (50 mg/mL) ne doit pas être mélangé directement avec d'autres agents chimiothérapeutiques ni des produits d'addition i.v.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

On recommande de suivre les mesures de précaution suivantes pour préparer et manipuler les agents cytotoxiques tels que le fluorouracile.

1. Les solutions de fluorouracile doivent être préparées sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II).

2. Le fluorouracile est un irritant; on doit donc veiller à éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. Le personnel qui prépare les solutions de fluorouracile doit porter des gants en PVC, des lunettes de protection, ainsi qu'une blouse et un masque jetables.
3. Les flacons, seringues, aiguilles et tout autre matériel ayant été en contact avec le fluorouracile doivent être mis à part et détruits par incinération. Les contenants
4. hermétiquement fermés risquent d'exploser. S'il n'est pas possible d'incinérer les déchets, l'ajout d'une solution d'hydroxyde de sodium à 0,1M ou d'hypochlorite de sodium à 5 % (eau de Javel) permet de neutraliser le fluorouracile.
5. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement le fluorouracile doit se soumettre à un examen hématologique bi-annuel.

Stabilité du produit et risque d'adsorption

Les contenants en plastique assurent une stabilité supérieure du fluorouracile, comparativement aux contenants en verre de qualité inférieure, à cause d'un phénomène d'adsorption du médicament lorsque celui-ci se trouve en contact avec une surface de verre. Il est donc suggéré d'utiliser des surfaces de verre désactivées, comme celles en verre silanisé, afin d'empêcher toute perte du produit par adsorption.

Il n'y a pas de risque d'adsorption du fluorouracile avec les tubulures en PVC, en polyéthylène ou en silastique, ni avec les corps en polypropylène ou les pistons en polyéthylène des seringues en plastique.

PRÉSENTATION

Fluorouracile pour Injection (50 mg/ml) est disponible sous forme de 0,5 g/10 ml et de 5 g/100 ml de solution stérile et non conservée dans des flacons à usage unique (10 ml) et de pharmacie en vrac (100 ml).

PHARMACOLOGIE

Études sur des cultures cellulaires

Le mécanisme de cytotoxicité produit par le fluorouracile est associé à des effets ciblant à la fois l'ARN et l'ADN selon la lignée de cellules tumorales. Le prétraitement de lymphocytes de souris par le fluorouracile a empêché ces cellules de passer de la phase G₁ à la phase S du cycle cellulaire, inhibant ainsi la répllication de leur ADN et causant d'importantes ruptures des brins d'ADN. Des concentrations non toxiques ont entraîné une synchronisation et un accroissement de la fraction de cellules dans la phase S sensibles au médicament. Une amélioration de la cytotoxicité du fluorouracile a été observée dans des cellules Hela synchronisées par la méthode de double blocage à la thymidine et traitées par le médicament durant la phase de synthèse de l'ADN. L'activité antitumorale du médicament a augmenté avec le temps d'exposition. La phosphorylation métabolique du fluorouracile a été plus rapide dans le tissu tumoral que dans le tissu normal.

Études chez l'animal

Après transplantation d'une tumeur du côlon chez des rats, le fluorouracile a été administré par perfusion intraveineuse pendant sept jours (25 à 35 mg/kg/jour) et a entraîné des taux de guérison (absence de tumeur) de 30 à 70 %, tandis que son injection quotidienne en bolus intraveineux (25 mg/kg/jour) pendant 7 jours a produit des taux de guérison de 80 à 100 % sans toxicité apparente. Chez les rats ayant reçu la perfusion de fluorouracile pendant 7 jours, on a observé un lien entre la concentration et l'effet, le taux de guérison ayant augmenté de 30 à 80 % quand la concentration du médicament à l'état d'équilibre est passée de 136 ng/mL, avec une dose de 25 mg/kg/jour, à 240 ng/mL, avec une dose de 35 mg/kg/jour. Les augmentations subséquentes de la concentration jusqu'à 331 ng/mL avec une dose de 50 mg/kg/jour ont provoqué une grave toxicité. Aux posologies employées, le fluorouracile a présenté une cinétique non linéaire. La clairance sanguine était fonction de la voie d'administration et du débit de perfusion, les clairances augmentant quand le débit de perfusion était plus lent.

Études cliniques

Chez 12 patients atteints d'un cancer disséminé, le fluorouracile n'a pas eu d'effet concluant sur la fonction immunitaire, comme l'ont démontré le nombre de lymphocytes T ou B, la fonction des lymphocytes B, les concentrations sériques d'immunoglobuline ou les titres d'anticorps ABO. Cependant, il semble que le médicament ait eu un effet sur la fonction des lymphocytes T.

TOXICITÉ

Toxicité aiguë

Espèces	Nombre	Voie	DL₅₀ moyenne	Sex
Souris	3 à 6	I.P	340 mg/kg	F
Cobaye	5	IV	25,5 mg/kg	M

Toxicité subaiguë

On a administré des doses de 33, 66, 134 et 200 mg/kg de fluorouracile par voie intrapéritonéale (i.p.) à des souris pendant 1, 2, 3 ou 4 jours consécutifs. Des analyses hématologiques, histologiques et biochimiques ont été réalisées sur des groupes de 5 souris pour chaque schéma posologique et chaque dose 1, 3, 6, 10, 14 et 21 jours après le traitement.

La DL₁₀ pour les doses quotidiennes administrées pendant 1, 2, 3 et 4 jours a été de 200, 162, 61 et 39 mg/kg/dose, respectivement.

La numération réticulocytaire a révélé une suppression de la production de moelle dans les 2 jours suivant la dose initiale, suivie par un retour à la normale dans un délai proportionnel à la dose. Le nombre d'érythrocytes a atteint son point le plus bas 10 jours après le traitement. On a observé une leucopénie périphérique caractérisée par une granulocytopenie et une lymphopénie. La gravité et le temps de rétablissement de ces manifestations ont varié en fonction de la dose.

Le traitement par le fluorouracile a également modifié les rapports myéloïdes:érythroïdes (M:E). Le rapport M:E a été plus élevé que la normale le 1^{er} jour du traitement, mais est revenu à la normale le 6^e jour environ, ce qui témoigne d'une reprise de la prolifération des érythroïdes et des myéloïdes.

Une perte de poids proportionnelle à la dose variant de 6 à 22 % a atteint son point le plus bas le 3^e jour, peu importe le schéma posologique. Tous les survivants avaient repris le poids perdu au 21^e jour.

Les effets chimiques cliniques ont été négligeables.

Les lésions du tractus gastro-intestinal ont été les lésions associées au médicament observées le plus fréquemment dans les analyses histologiques. Une seule dose de fluorouracile a causé une variation légère et transitoire de l'épithélium intestinal le 3^e jour. Après 3 doses séquentielles, l'étendue et la gravité de l'hyperplasie épithéliale et de l'atrophie villositaire dans l'intestin grêle ont permis d'établir clairement que la toxicité était proportionnelle à la dose. Des lésions ont été observées chez 0, 20, 40, 80 et 100 % des animaux ayant reçu des doses de 0, 33, 66, 134 et 200 mg/kg de fluorouracile, respectivement, en 3 prises quotidiennes séquentielles.

Études sur les effets cardiaques

L'examen à thorax ouvert de cobayes anesthésiés a révélé des modifications de l'ECG évocatrices d'une ischémie après l'administration de fluorouracile par voie intraveineuse. L'incidence des anomalies à l'ECG après 3 heures a été de 100 % chez 7 animaux ayant reçu 60 mg/kg de fluorouracile, comparativement à 44 % (4 animaux sur 9) chez ceux ayant reçu une dose de 30 mg/kg. Aux doses de 10 à 20 mg/kg, aucune modification de l'ECG n'a été observée. Une baisse des composés phosphates à haute énergie du myocarde ventriculaire a été observée lors d'analyses biochimiques des tissus, témoignant d'une interférence dans le cycle des acides tricarboxyliques associée au médicament.

Toxicité sur la reproduction

L'effet tératogène du fluorouracile a été étudié chez des embryons de poulet durant les 4 premiers jours de leur développement. L'injection du médicament dans le sac vitellin a entraîné des anomalies du développement spécifiques et reproductibles qui ont varié en fonction du moment de l'injection.

Des effets tératogènes ont également été observés chez des foetus de hamster après l'administration par voie intramusculaire d'une seule dose de fluorouracile (3 à 9 mg) à la mère entre le 8^e et le 11^e jour de gestation. Le taux de malformation a été proportionnel à la dose et au

moment de l'administration du médicament. À mesure que l'organogenèse progressait, des doses plus élevées de fluorouracile ont été nécessaires pour produire une malformation chez les embryons. Le taux de malformation global le plus élevé a été observé le 9^e jour (78 %). Le fluorouracile a été hautement toxique pour les embryons entre le 8^e et le 11^e jour de gestation, et les taux de résorption ont été élevés du 9^e au 11^e jour.

On a administré à des souris albinos gravides 40 mg/kg de fluorouracile par voie intrapéritonéale au 10^e jour de la gestation, ce qui a causé un taux de mortalité des embryons de 96,3 % et un taux de malformation de 100 % chez les foetus survivants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbusk, S.G. **Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and leucovorin for the treatment of colorectal cancer.** 1989. *Cancer* 63:1036.
2. Arriagada, R. et Rutqvist, L.E. **Adjuvant chemotherapy in early breast cancer and incidence of new primary malignancies.** 1991. *Lancet* August 31, Vol. 338:535.
3. Benz, C., Cadman, E. *et al.* **Tamoxifen and 5-fluorouracil in breast cancer: Cytotoxic synergism *in vitro*.** 1983. *Cancer Res.* 43:5298.
4. Boumah, C.E. *et al.* **Purine and pyrimidine analogues irreversibly prevent passage of lymphocytes from the G₁ to the S-phase of the cell cycle.** 1984. *Can. J. Biochem. Cell. Biol.* 62:280.
5. Buzdar, A. U., Kau, S.W., Smith, T.L. et Hortobagyi, G.N. **Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer.** 1989. *Am. J. Clin. Oncol.* 12: 123.
6. Buroker, T.R., Moertel, C.G. *et al.* **A controlled evaluation of recent approaches to biochemical modulation or enhancement of 5-fluorouracil therapy in colorectal carcinoma.** 1985. *J. Clin. Oncol.* 3(12):1624.
7. Collins, J.M., Dedrick, R.L. *et al.* **Nonlinear pharmacokinetic models for 5-fluorouracil in man: Intravenous and intraperitoneal routes.** 1980. *Clin. Pharmacol. Ther.* 28(2):235.
8. Cullinan, S.A., Moertel, C.G. *et al.* **A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma.** 1985. *JAMA* 253:2061.
9. DeWys, W.D., Bauer, M. *et al.* **Comparative trial of adriamycin and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer.** 1977. *Cancer Treat. Rep.* 61(2):325.
10. Elias, L. et Crissman, H.A. **Interferon effects upon the adenocarcinoma 38 and HL-60 cell lines: Antiproliferative responses and synergistic interactions with halogenated pyrimidine antimetabolites.** 1988. *Cancer Res.* 48:4868.
11. Enck, R.E. **Mallory-Weiss lesion following cancer chemotherapy.** 1977. *The Lancet* 2:927.
12. Erlichman, C., Fine, S., Wong, A. et Eihakim, T. **A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma.** 1988. *J. Clin. Oncol.* 6:469.

13. Escudier, B., Conscience, G. *et al.* **Cardiotoxicité du 5-fluorouracile. À propos d'un nouveau cas.** 1985. *Arch. Mal. Coeur* 78(10):1579.
14. Fisher, B., Redmond, C., Wickerham, L. *et al.* **Systemic therapy in patients with node-negative breast cancer.** 1989. *Ann. Int. Med.* 111:703.
15. Forastiere, A.A., Natale, R.B., Takasugi, B.J. *et al.* **A phase I-II trial of carboplatin and 5-fluorouracil combination chemotherapy in advanced carcinoma of the head and neck.** 1987. *J. Clin. Oncol.* 5:190.
16. Fraile, R.J. *et al.* **Pharmacokinetics of 5-fluorouracil administered orally, by rapid intravenous and by slow infusion.** 1980. *Cancer Res.* 40:2223.
17. Gastrointestinal Tumor Study Group. **Adjuvant therapy of colon cancer - results of a prospectively randomized trial.** 1984. *New Eng. J. Med.* 310:737.
18. Glazer, R.I. *et al.* **In vitro translation of messenger RNA following exposure of human colon carcinoma cells in culture to 5-fluorouracil and 5-fluorouridine.** 1982. *Mol. Pharmacol.* 23:540.
19. Glimelius, B., Ginman, C., Graffman, S. *et al.* **Sequential methotrexate-5FUleucovorin (MFL) in advanced colorectal cancer.** *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1986. 22:295.
20. Greer, W.L. *et al.* **DNA strand breaks in murine lymphocytes: Induction by purine and pyrimidine analogues.** 1983. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 115(3):834.
21. Grem, J., Shoemaker, L., Petrelli, N. et Douglass, H.O. **Severe life-threatening toxicities observed in study using leucovorin with 5-fluorouracil.** 1987. *J. Clin. Oncol.* 10:1704.
22. Haim, N., Cohen, Y. *et al.* **Treatment of advanced carcinoma with 5-fluorouracil adrimaycin, and mitomycin C (FAM).** 1982. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 8:277.
23. Hartmann, L., Marschke, R.F., Schaid, D.J. et Ingle, J.N. **Systemic adjuvant therapy in women with resected node-negative breast cancer.** 1991. *Mayo Clin. Proc.* 66:805.
24. Israel, L., Breau, J.L. et Aguilera, J. **High-dose cyclophosphamide and high-dose 5-fluorouracil. A new first-line regimen for advanced breast cancer.** 1984. *Cancer* 53:1655.
25. Kanzawa, F. *et al.* **Influence of duration of exposure to 5-fluorouracil on antiproliferating activity against cultured murine lymphoma cells.** 1981. *Br. J. Cancer* 4:757.

26. Keyomarsi, K. et Moran, R.G. **Mechanism of the cytotoxic synergism of fluoropyrimidines and folinic acid in mouse leukemic cells.** 1988. *J. Biol. Chem.* 28:14402.
27. Kobayashi, S. et Hoshino, T. **Combined cytotoxic effect of low-dose 5-fluorouracil and hydroxyurea on 9L cells *in vitro*.** 1983. *Cancer Res.* 43:5309.
28. Leyva, A., van Groeningen, C.J. *et al.* **Phase I and pharmacokinetic studies of high-dose uridine intended for rescue from 5-fluorouracil toxicity.** 1984. *Cancer Res.* 44:5928.
29. Lichtman, S.M., Budman, D., Bosworth, J. *et al.* **Adjuvant therapy of stage II breast cancer treated with CMFVP, radiation therapy and VATH following lumpectomy.** 1991. *Am. J. Clin. Oncol.* 14:317.
30. Lynch, G., Kemeny, N. *et al.* **Phase I evaluation and pharmacokinetic study of weekly IV thymidine and 5-FU in patients with advanced colorectal carcinoma.** 1985. *Cancer Treat. Rep.* 69(2):179.
31. Machover, D., Goldschmidt, E., Chollet, P. *et al.* **Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-fluorouracil and high-dose folinic acid.** 1986. *J. Clin. Oncol.* 4:685.
32. Nordman, E. *et al.* **The influence of 5-fluorouracil on cellular and humoral immunity in cancer patients.** 1978. *Cancer* 41:64.
33. Olver, I.N., Dalley, D., Woods, R. *et al.* **Carboplatin and continuous infusion 5-fluorouracil for advanced head and neck cancer.** 1989. *Eur. J. Clin. Oncol.* 25:173.
34. Petrelli, N., Douglass, H.O., Herrera, L. *et al.* **The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial.** 1989. *J. Clin. Oncol.* 10:1419.
35. Poon, M.A., O'Connell, M.J., Moertel, C.G. *et al.* **Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma.** 1989. *J. Clin. Oncol.* 7:1407.
36. Rominger, C.J., Gelber, R.D. *et al.* **Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrence following colorectal surgery.** 1985. *Am. J. Clin. Oncol.* 8:118.
37. Saltz, L. **Drug treatment of colorectal cancer: current status.** 1991. *Drugs* 42:616.

38. Shah, R.M. *et al.* **Teratological evaluation of 5-fluorouracil and 5-bromo-2-deoxyuridine on hamster fetuses.** 1978. *J. Embryol. Exp. Morph.* 43:47.
39. Skaldo, R.G. *et al.* **The effect of 5-fluorouracil on 3H nucleoside incorporation into the DNA of mouse embryos and maternal tissues.** 1978. *Exp. Mol. Path.* 29:303.
40. The United States Pharmacopeia 35 NF 30. Monographs: Fluorouracil Injection.
41. Tormey, D.C., Gray, R., Gilchrist, K. *et al.* **Adjuvant chemohormonal therapy with cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, and prednisone (CMFP) or CMFP plus tamoxifen compared with CMF for premenopausal breast cancer patients.** 1990. *Cancer* 65:200.
42. Valone, F.H., Friedman, M.A., Wittlinger, P.S. *et al.* **Treatment of patients with advanced colorectal carcinomas with fluorouracil alone, high-dose leucovorin plus fluorouracil, or sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin; A randomized trial of the Northern California Oncology Group.** 1989. *J. Clin. Oncol.* 7:1427.
43. Wolmark, N., Fisher, B., Rockette, H. *et al.* **Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: Results from NSABP protocol C-01.** *J. Nat. Cancer Inst.*, 1988. 80:30.
44. Fluorouracil Injection USP Product Monograph, October 12, 2017, Control No. 209961, Pfizer Canada Inc.

Dernière révision: 14 Décembre, 2017