

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

P INJECTION DE FLUOROURACILE

5-fluorouracile Ph.Eur.

50 mg/mL Injection USP

Agent Antinéoplasique

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC
J4B 7K8

Date de Révision: 3 avril 2012

Numéro de contrôle de Soumission: 145218

intracellulaire du 5-fluorouracile. Il entre en compétition avec le d-UMP (déoxyuridine monophosphate), qui est le substrat naturel du site catalytique de l'enzyme thymidylate synthétase (une enzyme clé dans la synthèse de l'ADN), en formant un complexe covalent avec l'enzyme qui sera incapable d'effectuer sa réaction catalytique normale, soit la conversion du d-UMP en d-TMP. La présence de folates réduits comme cofacteurs est requise afin d'assurer une bonne liaison entre le dF-UMP et le thymidylate synthétase. L'acide folinique (leucovorine), métabolisé en 5,10-méthylène-tétrahydroptéroylglutamine (un folate réduit), peut moduler l'effet antinéoplasique du 5-fluorouracile en favorisant la formation et la stabilisation du complexe ternaire entre le dF-UMP et le thymidylate synthétase. De cette façon, la leucovorine produit un effet synergique avec le 5-fluorouracile dans une thérapie.

De plus, le 5-fluorouracile entrave le mécanisme d'action de l'ARN en incorporant du F-UTP dans les ribonucléotides, formant ainsi de l'ARN «frauduleuse». L'incorporation dans l'ARN a été associée à de la toxicité et a des répercussions majeures sur la maturation moléculaire et les fonctions de l'ARN.

En entravant la formation d'ADN et d'ARN, le 5-fluorouracile provoque un déséquilibre dans la croissance et la mort cellulaire. Les conséquences de la carence en ADN et ARN sont plus marquées chez les cellules à division rapide et les cellules qui absorbent le 5-fluorouracile rapidement.

Bien qu'il n'y ait pas de preuve que le 5-fluorouracile prolonge la survie en général, l'efficacité du médicament a été démontrée par le soulagement de la douleur et autres symptômes dans certains types de tumeurs malignes chez l'homme. Il y a aussi eu occasionnellement des cas de régression des tumeurs.

L'état d'équilibre de la concentration plasmatique du 5-fluorouracile après une dose en i.v. bolus de 400-600 mg/m² (10-15 mg/kg) varie entre 0,1 et 1,0 mM. Suivant une perfusion continue de 1 100 mg/m²/jour, des concentrations plasmatiques entre 0,5 et 2,5 µM sont observées. Le 5-fluorouracile pénètre facilement la barrière hémato-encéphalique et des concentrations dans le LCS de l'ordre d'environ 7 µM sont atteintes 30 minutes après l'administration intraveineuse. Le volume de distribution du 5-fluorouracile varie entre 0,1 et 0,4 L/kg. La demi-vie d'élimination est de 6-20 minutes et est proportionnelle à la dose administrée. Aucune drogue intacte ne peut être décelée dans le plasma 3 heures après l'injection i.v. Pour les doses en bolus, la clairance plasmatique du 5-fluorouracile est de 0,5 à 1,4 L/min. Les valeurs de clairance sont de 10 à 60 fois plus importantes suivant l'infusion i.v. Cette non-linéarité témoigne vraisemblablement de la saturation d'un processus métabolique ou de transport lorsque les concentrations en médicament sont plus élevées. La liaison aux protéines plasmatiques du 5-fluorouracile est de 10%.

Le métabolisme du 5-fluorouracile se produit principalement au niveau du foie et donne lieu à des produits de dégradation (ex. ; dioxyde de carbone, urée, alpha-fluoro-bêta-alanine) qui sont inactifs. Approximativement 15% de la dose est excrétée inchangée dans l'urine en 6 heures, dont plus de 90% de cette portion excrétée inchangée l'est dans la première heure; 60 à 80% est excrété en gaz carbonique respiratoire en 8 à 12 heures.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'Injection de Fluorouracile (5-fluorouracile) est indiqué dans la prise en charge palliative du cancer du sein, du colon, du rectum, de l'estomac et du pancréas. En clinique, le 5-fluorouracile est souvent combiné à d'autres agents cytotoxiques tels le méthotrexate, la cyclophosphamide, la cisplatine, la vincristine, la mitomycine, l'adriamycine, le lévamisole et l'interféron alpha-2a; ou encore à des médicaments pouvant augmenter son effet létal sur les cellules tumorales comme la leucovorine calcique.

Diverses combinaisons de 5-fluorouracile/interféron ou de 5-fluorouracile/leucovorine/interféron sont aussi utilisées en pratique.

L'Injection de Fluorouracile ne remplace pas la chirurgie ou les autres formes de thérapie reconnues et devrait être utilisé seulement lorsque ces mesures ne sont pas possibles ou si celles-ci ont été essayées sans succès.

CONTRE-INDICATIONS

La thérapie au fluorouracile (5-fluorouracile) est contre-indiquée chez les femmes enceintes, les patients ayant un statut nutritionnel pauvre, ceux qui sont atteints d'une hypoplasie médullaire sévère, atteints d'infections potentiellement sérieuses, ou qui présentant une hypersensibilité au 5-fluorouracile.

MISES EN GARDE

Le fluorouracile (5-fluorouracile) ne devrait être administré que par, ou sous la supervision de, un médecin qualifié expérimenté en chimiothérapie antinéoplasique et familier avec l'utilisation d'antimétabolites puissants.

Ce médicament devrait être utilisé avec d'extrêmes précautions chez les patients qui ont récemment subi une chirurgie majeure ; ceux qui ont reçu de hautes doses d'irradiation dans des régions contenant de la moelle osseuse (pelvis, colonne vertébrale, côtes, etc.) ou ont fait usage précédemment d'agents chimiothérapeutiques myélodépresseurs ; ceux qui ont une atteinte étendue de la moelle osseuse par des tumeurs métastatiques ; ou ceux qui sont atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Bien que la toxicité sévère soit plus propice à se développer chez les patients débilisés, des cas de décès peuvent survenir occasionnellement même chez des patients en relativement bonne condition.

Le 5-fluorouracile devrait être utilisé avec beaucoup de précautions chez les patients qui ont une déficience, réelle ou soupçonnée, de l'enzyme dihydropyrimidine déhydrogénase, puisque ces patients sont plus à risque de développer des symptômes de toxicité.

Utilisation pendant la Grossesse: Bien qu'on ne sache pas si le 5-fluorouracile traverse le placenta humain ou non, il a été démontré qu'il traverse le placenta du rat et qu'il pénètre dans la circulation fœtale de ce rongeur. Des résultats tératogènes positifs ont été observés chez les animaux. (voir TOXICOLOGIE, Tératologie). Donc, ce médicament ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse.

Mères qui allaitent: On ne sait pas si le 5-fluorouracile est excrété dans le lait maternel. Puisque le 5-fluorouracile inhibe la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, les mères ne devraient pas allaiter pendant leur traitement avec ce médicament.

Mutagénèse: Des résultats mutagènes positifs ont été observés lors des tests habituels de dépistage de mutagénicité. (voir TOXICOLOGIE, Mutagénicité).

Interactions Médicamenteuses – Traitement par Association Médicamenteuse

La leucovorine (acide folinique) et le 5-fluorouracile sont utilisés ensemble de routine dans le traitement du cancer colorectal. Le synergisme produit par la combinaison du 5-fluorouracile et de la leucovorine peut être expliqué par leur biochimie. La leucovorine est métabolisée en folate réduit, qui est un cofacteur nécessaire à l'inhibition maximale du thymidylate synthétase par le dF-UMP, le métabolite actif du 5-fluorouracile. Des études faites sur des lignées cellulaires cancéreuses in vitro ont confirmé cet effet et plusieurs études cliniques ont démontré qu'il pourrait y avoir une certaine hausse des bénéfices thérapeutiques en fournissant une source de folates réduits.

Des études cliniques ont été effectuées en utilisant une administration séquentielle de méthotrexate/fluorouracile pour les cancers de la tête et du cou, du sein et colorectal. Il a été démontré que le méthotrexate augmente l'efficacité du 5-fluorouracile contre les cellules cancéreuses in vitro et in vivo. L'ordre d'administration est important. L'administration du méthotrexate suivie du 5-fluorouracile donne une interaction synergique. La modulation biochimique peut être expliquée à la fois par des effets sur la synthèse de l'ARN et de l'ADN ainsi qu'en facilitant la capture du 5-fluorouracile. Dans le traitement du cancer du colon métastatique, l'importance de l'intervalle de temps entre l'exposition au méthotrexate et au 5-fluorouracile a été démontrée. Lorsque les administrations des deux agents sont espacées de 24 heures, versus un intervalle de 1 heure, le taux de réponse, le temps d'évolution et la survie sont significativement améliorés. Par contre, des tumeurs différentes peuvent répondre différemment aux changements des temps d'intervalle entre le méthotrexate et le 5-fluorouracile.

Les traitements, quels qu'ils soient, qui ajoutent au stress du patient, qui interfèrent avec sa nutrition ou qui causent l'hypoplasie médullaire peuvent augmenter la toxicité du 5-fluorouracile.

Lorsque le 5-fluorouracile est combiné à d'autres agents antinéoplasiques (tels que le méthotrexate, la cyclophosphamide, la cisplatine, la vincristine, la mitomycine, l'adriamycine, le lévamisole ou l'interféron alpha-2a) et à la leucovorine, des interactions médicamenteuses qui augmentent son efficacité et/ou sa toxicité ont été rapportées. On a rapporté un syndrome hémolytique et urémique à la suite d'une utilisation prolongée d'une combinaison de 5-fluorouracile et de mitomycine.

PRÉCAUTIONS

Le fluorouracile (5-fluorouracile) devrait être administré par quelqu'un d'expérimenté en thérapie antinéoplasique. Le fluorouracile est un irritant et un médicament hautement toxique. Le personnel professionnel qui administre le 5-fluorouracile devrait être prudent afin d'éviter les éclaboussures et les contacts avec le médicament. En cas de contact avec la peau, la région atteinte devrait être lavée vigoureusement avec du savon et de l'eau froide et le matériel utilisé pour nettoyer devrait être détruit par incinération. Dans le cas où le médicament entre en contact avec les yeux, irriguer immédiatement avec de l'eau et consulter un médecin. Si inhalé ou ingéré, consulter immédiatement un médecin. (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Instructions Spéciales**).

Le 5-fluorouracile est un médicament hautement toxique ayant une marge de sécurité étroite. Les patients devraient donc être supervisés de près. Le traitement devrait être ajusté adéquatement ou discontinué si:

- Une stomatite, mucosite ou œsophagite importante, des diarrhées ou vomissements sévères, ou des ulcères ou saignements gastro-intestinaux se développe(nt).
- Leucopénie (décompte leucocytaire sous $3\ 000/\text{mm}^3$), thrombocytopénie (numération plaquettaire sous $80\ 000/\text{mm}^3$), ou granulocytopenie (sous $1\ 500/\text{mm}^3$).
- Toxicité du système nerveux central ou périphérique, incluant l'ataxie et les tremblements.
- Toxicité cardiaque.

Il est peu probable d'obtenir une réponse thérapeutique sans certains signes de toxicité. Les patients devraient être informés des effets toxiques attendus, particulièrement des manifestations orales. (voir Effets Indésirables).

Puisqu'il est possible de développer une leucopénie, des formules sanguines fréquentes (tous les deux ou trois jours) sont essentielles durant la thérapie initiale. Si le décompte tombe, il est recommandé d'obtenir un leucogramme à chaque hémogramme. Si le décompte est de moins de $1\ 500/\text{mm}^3$ avec une granulocytopenie marquée (moins de $1\ 000/\text{mm}^3$), il est recommandé que le patient soit étroitement suivi et que l'on considère une antibiothérapie prophylactique. Pendant la thérapie de maintenance, des formules sanguines avant chaque série de traitements sont suffisantes.

Dans les cas de toxicité sévère au niveau gastro-intestinal, cardiaque ou neurologique, le traitement en continu avec du 5-fluorouracile n'est pas recommandé.

Des effets hématologiques sévères, des hémorragies gastro-intestinales et même des décès peuvent survenir à la suite de l'usage du 5-fluorouracile malgré la sélection méticuleuse des patients et les ajustements posologiques prudents, mais la toxicité sévère est plus fréquente chez les patients à haut risque.

Interactions avec les Résultats de Laboratoire

Les résultats des tests pour la bilirubine (indice ictérique) et pour l'acide hydroxy-5-indole-acétique peuvent être augmentés ou donner un faux positif.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des stomatites, des mucosites et des oesophagopharyngites (qui peuvent conduire à de l'escarrification et de l'ulcération), des diarrhées, de l'anorexie, des nausées et des vomissements sont souvent observés lors d'une thérapie avec du Fluorouracile (5-fluorouracile). Des réactions allergiques incluant l'anaphylaxie, les bronchospasmes, l'urticaire et le prurit ont aussi été rapportées. Si un choc anaphylactique se produit, les contre-mesures habituelles devraient être prises. La diarrhée répond habituellement bien aux agents antidiarrhéiques. Les nausées et vomissements non-contrôlés peuvent être traités avec des agents antiémétiques.

Une leucopénie avec neutropénie suit généralement chaque série de traitement adéquat au 5-fluorouracile. Les décomptes de globules blancs les plus bas sont communément observés entre le 9^e et le 14^e jour après la première dose, bien que la dépression maximale puisse occasionnellement se produire jusqu'à 20 jours plus tard. Aux alentours du 30^e jour, les décomptes reviennent habituellement dans les normales. Des cas de pancytopénie, d'agranulocytose, d'anémie, d'anémie hémolytique et de thrombocytopénie ont déjà aussi été rapportés. À cause de l'immunosuppression, des infections (parfois sévères) peuvent se développer chez les patients traités au 5-fluorouracile.

Des cas d'alopecie et de dermatite peuvent être observés en nombre substantiel. Les patients devraient être avisés de la possibilité d'alopecie. Puisque l'alopecie est rapportée comme étant réversible, il ne semble pas que des mesures spéciales soient indiquées. Les dermatites les plus souvent observées sont des éruptions prurigineuses maculopapuleuses apparaissant surtout au niveau des extrémités et quelques fois au niveau du tronc. Elles sont généralement réversibles et sont sensibles au traitement symptomatique.

Autres Effets Indésirables

Cardiovasculaire: Ischémie myocardique, angine, précordialgie, arythmies cardiaques, ischémie and insuffisance cardiaque menant rarement au décès.

Gastro-intestinal:

Ulcérations et saignements gastro-intestinaux.

Système nerveux central: Ataxie, dysarthrie, nystagmus, désorientation, céphalée, confusion, euphorie, syndrome cérébelleux aigu (peut persister suivant l'arrêt du traitement). Dysfonctions extrapyramidales ou corticales (habituellement réversibles). Des cas isolés de leuco-encéphalopathie ont aussi été rapportés.

Dermatologique: Sécheresse de la peau; formation de rhagades; photosensibilité manifestée par de l'érythème ou une pigmentation accrue de la peau; syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome des mains et des pieds), se manifesté par des picotements des mains et des pieds suivis de douleur, d'érythème et d'enflure. Le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire se résout graduellement 5 à 7 jours après l'interruption du traitement. Ce syndrome peut être traité avec l'administration concomitante orale de pyridoxine, à raison de 100 à 150 mg par jour.

Ophtalmique: Changements visuels; photophobie; dérangements et larmolements oculomoteurs, névrite optique. La sténose des canaux excréteurs de la glande lacrymale (fibrose canaliculaire) associée à l'administration prolongée de fluorouracile a été rapportée comme étant rare. Cette condition est réversible advenant la réduction ou l'arrêt temporaire du traitement au 5-fluorouracile, mais peut à l'occasion nécessiter une intervention chirurgicale.

Autres : Thrombophlébite, épistaxis, changements au niveau des ongles (incluant leur perte), douleur à la poitrine, pigmentation des veines. Des lésions hépatocellulaires et, dans certains cas très rares, de la nécrose hépatique fatale ont été observées.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES 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 www.santecanada.gc.ca/medeffet

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

- par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701D

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 MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

Les symptômes principaux d'une surdose sont les suivants: nausées, vomissements, diarrhées, stomatite, oesophagopharyngite, ulcérations et saignements gastro-intestinaux, hémorragies de n'importe quel site et hypoplasie de la moelle osseuse (incluant la thrombocytopenie, la leucopénie et l'agranulocytose). Il n'existe pas de thérapie antidotique spécifique. Les patients qui ont été exposés à une surdose de fluorouracile (5-fluorouracile) devraient être sous surveillance hématologique en effectuant régulièrement des leucocytémies, des leucogrammes, et des numérations des plaquettes. Si des anomalies surviennent, une thérapie symptomatique

appropriée devrait être employée. Les contre-mesures adéquates sont : le retrait du médicament ou une réduction de la dose et, selon les symptômes, des transfusions sanguines, des infusions de leucocytes ou de plaquettes ou une thérapie anti-infectieuse. Les nausées, les vomissements et les diarrhées peuvent être contrôlés par une thérapie appropriée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Critères pour la sélection des patients : Afin d'envisager un traitement avec l'Injection de Fluorouracile (5-fluorouracile), un patient potentiel doit répondre aux critères suivants :

1. Aucun antécédent de forte irradiation aux principales régions contenant de la moelle osseuse. Une fonction adéquate de la moelle osseuse, c.-à-d., une leucocytémie de $3\ 000/\text{mm}^3$ ou plus, un décompte des granulocytes de $1\ 500/\text{mm}^3$ ou plus et une numération plaquettaire de $80\ 000/\text{mm}^3$ ou plus.
2. Fonctions rénale et hépatique adéquates.

L'Injection de Fluorouracile (5-fluorouracile) ne devrait être administré qu'en intraveineux, et des précautions devraient être prises afin d'éviter l'extravasation. Aucune dilution de la solution n'est requise lorsque l'Injection de Fluorouracile est administré par injection intraveineuse directe.

Dans la plupart des cas, la dose devrait être basée sur le poids réel du patient ou sur sa surface corporelle réelle. Par contre, si le patient est obèse ou s'il y a eu un gain pondéral factice dû à de l'œdème, des ascites ou d'autres formes de rétention liquidienne, le poids idéal ou la surface corporelle idéale devraient être utilisés. À la suite d'une perte de poids majeure, la dose de 5-fluorouracile devrait être réduite.

Il est recommandé d'évaluer soigneusement chaque patient avant le traitement afin d'estimer avec le plus d'exactitude possible la dose initiale optimale d' Injection de Fluorouracile. De même, la durée du traitement doit être déterminée par un spécialiste, basée sur le type et l'évolution de la maladie.

Dosage: Les schémas posologiques suivants peuvent être utilisés.

Recommandations Générales

Injection IV

1. $800\ \text{mg}/\text{m}^2$ (19 mg/kg) en une seule dose.
2. $480\ \text{mg}/\text{m}^2$ (12 mg/kg) par jour aux jours 1, 2, 3, 4 suivis de $240\ \text{mg}/\text{m}^2$ (6 mg/kg) par jour aux jours 6, 8, 10 et 12. Répéter la séquence chaque 30 jours.
3. $300\text{-}450\ \text{mg}/\text{m}^2$ (7-11 mg/kg) par jour pendant 5 jours. Répéter chaque 4 semaines.
4. $400\text{-}480\ \text{mg}/\text{m}^2$ (10-12 mg/kg) ou $500\text{-}600\ \text{mg}/\text{m}^2$ (12-15 mg/kg) par semaine.

Infusion IV

L'administration par infusion peut donner lieu à légèrement moins de toxicité. L'Injection de Fluorouracile peut être diluée dans 300 à 500 mL de solution de dextrose 5%.

1. 480 mg/m² (12 mg/kg) sur une période de 4 heures par jour jusqu'à ce que des signes de toxicité apparaissent, habituellement en 8 à 15 jours.
2. 1 000-2 000 mg/m² (24-49 mg/kg) sur une période de 24 heures par jour pour 5 jours.
Répéter chaque 4 semaines.

Thérapie combinée avec de l'acide folinique

Injection IV de 370-400 mg/m² (9-10 mg/kg) pendant 5 jours plus de l'acide folinique 200-500 mg/m² (5-12 mg/kg) pendant 5 jours. Répéter chaque 4 semaines.

Le patient doit être surveillé pour déceler les signes de toxicité. Le traitement médicamenteux devrait être ajusté de façon appropriée ou cessé si des signes de toxicité tels que des saignements gastro-intestinaux se manifestent.

Recommandations pour les Patients à Haut Risque

Pour les patients à haut risque, les schémas posologiques suivants peuvent être utilisés:

Injection IV

240 mg/m² (6 mg/kg) par jour aux jours 1, 2, 3 suivis de 120 mg/m² (3 mg/kg) par jour aux jours 5, 7, 9. Répéter la séquence chaque 30 jours.

Infusion IV

240 mg/m² (6 mg/kg) sur une période de 4 heures par jour jusqu'à ce que des signes de toxicité apparaissent, habituellement en 8 à 15 jours.

Insuffisance Rénale:

Dû à l'affaiblissement des fonctions de la moelle osseuse en présence d'azotémie, secondaire à l'insuffisance rénale, un ajustement posologique approprié au degré de l'insuffisance rénale et à la réaction individuelle du patient au Injection de Fluorouracile est recommandé.

Insuffisance Hépatique:

Puisque le 5-fluorouracile est métabolisé principalement au niveau du foie, une réduction des doses devrait être considérée en présence de fonctions hépatiques altérées.

Note: La réaction du patient au dernier traitement devrait être prise en considération lorsque l'on détermine la dose. Certains patients ont reçu de 9 à 45 séries de traitement sur des périodes allant de 12 à 60 mois.

Des formules sanguines fréquentes (tous les deux ou trois jours) sont essentielles durant la thérapie initiale. Pendant la thérapie de maintenance, des formules sanguines avant chaque série de traitements sont suffisantes.

Le traitement devrait être ajusté adéquatement ou discontinué dès qu'un de ces signes de toxicité apparaît:

- Une stomatite, mucosite ou œsophagite importante, diarrhées ou vomissements sévères, ou développement d'ulcères ou saignements gastro-intestinaux.
- Leucopénie (décompte leucocytaire sous 3 000/mm³), thrombocytopénie (numération plaquettaire sous 80 000/mm³), ou granulocytopénie (sous 1 500/mm³).
- Toxicité du système nerveux central ou périphérique, incluant l'ataxie et les tremblements.
- Toxicité cardiaque.

Réduction des Doses en Thérapie Combinée:

Lorsque l'Injection de Fluorouracile est combiné à d'autres agents cytostatiques qui ont un profil de toxicité similaire ou à de la radiothérapie, les doses recommandées devraient être réduites en conséquence.

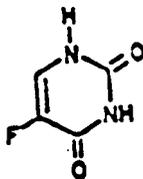
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance Pharmaceutique:

Dénomination Commune: Fluorouracile Ph.Eur.

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

Formule Développée:



Formule Moléculaire: $C_4H_3FN_2O_2$

Poids Moléculaire: 130.08

Forme Physique: Poudre cristalline, presque inodore, blanche à presque blanche

Solubilité: Modérément soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, presque insoluble dans le chloroforme et l'éther.

COMPOSITION

Le fluorouracile contient 50 mg de fluorouracile par mL d'eau pour injection; de l'hydroxyde de sodium est ajouté afin de solubiliser le composé et d'ajuster le pH à approximativement 9,2.

STABILITE ET CONSERVATION : RECOMMANDATIONS

Conserver entre 15 et 30°C. Ne pas congeler ou réfrigérer.

Bien que la solution d'Injection de Fluorouracile (5- fluorouracile) puisse se décolorer légèrement durant l'entreposage, cela n'altère en rien la teneur et l'innocuité du médicament, qui seront maintenus jusqu'à la date de péremption.

Si un précipité se forme durant l'entreposage, resolubiliser en chauffant à 60°C en agitant vigoureusement ; laisser refroidir jusqu'à la température corporelle avant d'utiliser.

Dilution:

Aucune dilution de la solution n'est requise lorsque l'Injection de Fluorouracile est administré par injection intraveineuse directe.

L'Injection de Fluorouracile peut être diluée dans 300 à 500 mL de dextrose 5% et administrée par infusion sur une période de 4 ou 24 heures (voir Posologie et Mode d'Administration). Les infusions préparées avec une solution de dextrose 5% devraient être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation.

Instructions Spéciales:

1. Comme pour tous les agents antinéoplasiques, le personnel manipulant ces agents devrait porter des gants de chlorure de polyvinyle, des lunettes protectrices, une blouse et un masque jetable et devrait travailler sous une hotte à flux laminaire vertical.
2. Le 5-fluorouracile est un irritant et un médicament hautement toxique. Le personnel professionnel qui administre des agents antinéoplasiques devrait être prudent afin d'éviter les éclaboussures et les contacts avec le médicament. En cas de contact avec la peau, la région atteinte devrait être lavée vigoureusement avec du savon et de l'eau. Dans le cas où le médicament entre en contact avec les yeux, irriguer immédiatement avec de l'eau et consulter un médecin. Si inhalé ou ingéré, consulter immédiatement un médecin.
3. Puisque le 5-fluorouracile est fréquemment absorbé par les surfaces de verre régulières, un verre silanisé devrait être utilisé lorsque le 5-fluorouracile est administré. Tout le matériel qui est entré en contact avec des agents cytotoxiques, notamment les aiguilles, les seringues, les ampoules ou fioles ouvertes, les gants en chlorure de polyvinyle, les blouses, les masques ainsi que le matériel utilisé pour nettoyer, devrait être mis à part et incinéré à 1000 °C ou plus. Si l'incinération n'est pas possible, ajouter de l'eau de javel (solution d'hypochlorite de sodium) ou une solution d'hydroxyde de sodium à 0,1 molaire et placer le contenant scellé dans un site d'enfouissement sanitaire.
4. Le personnel participant régulièrement à la préparation et la manipulation d'agents cytotoxiques devrait passer des tests sanguins bisannuels.

PRÉSENTATION

L'Injection de Fluorouracile est offerte en:

Fioles à usage unique de 10 mL contenant 500 mg de fluorouracile, emballages de 5 fioles.

Fioles format pharmacie de 100 mL contenant 5 000 mg fluorouracile, emballages de 1 fiole.

Bouchons SANS LATEX : les bouchons ne contiennent pas de caoutchouc naturel sec.

PHARMACOLOGIE

Animaux

Le 5-fluorouracile possède un large éventail d'activité contre la majorité des tumeurs qui peuvent être greffées, de types épithéliales et mésenchymateuses sous formes solides et

ascitiques, chez les souris, les rats et les hamsters. Des exemples de ces tumeurs qui peuvent être greffées incluent : carcinosarcome de Flexner-Jobling, carcinosarcome Walker 256, tumeur ascitique de Yoshida, chloroleucémie de Shay, sarcome 180, carcinome ascitique d'Ehrlich, leucémie L-1210, E0771, adénocarcinome mammaire 755 et sarcome A-1. Le 5-fluorouracile est inefficace contre les tumeurs mammaires spontanées, le carcinome épidermoïde humain, le mélanome Harding-Passey, la leucémie myéloïde Db 1490, et les souches résistantes au 5-fluorouracile de carcinome d'Ehrlich et de leucémie L-1210.

Cultures de tissus

Le 5-fluorouracile inhibe la croissance de cellules Hela et H. Ep. #1, ces deux dernières étant des souches épithélioïdes dérivées de carcinomes cervicaux humains, en culture tissulaire. La concentration minimale active afin d'inhiber la croissance de cellules Hela varie de 0,1 à 1,0 mcg/mL, tout dépendant du milieu de culture utilisé dans l'étude. Pour les cellules H. Ep. #1, la concentration minimale inhibitrice est de 1,0 mcg/mL.

Micro-organismes

Le 5-fluorouracile est un inhibiteur puissant de la croissance des bactéries *Lactobacillus leichmannii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* et *Streptococcus faecalis*, et de la levure, *Saccharomyces carlsbergensis*. Le mode d'action du 5-fluorouracile chez ces micro-organismes semble être lié à la conversion du médicament en acide 5-fluoro-2'-désoxyuridylique, un inhibiteur irréversible puissant de l'enzyme thymidylate synthétase, le catalyseur requis pour la méthylation transformant l'acide désoxyuridylique en acide thymidilique, une réaction importante dans la synthèse de l'ADN.

Humains

Chez l'homme, les effets biochimiques du 5-fluorouracile sur le processus anabolique sont:

1. Inhibition de l'incorporation de l'uracile et de l'acide orotique lors de la synthèse de l'ARN, en empêchant ainsi sa synthèse.
2. Synthèse d'ARN anormale due à l'incorporation de 5-fluorouracile dans la molécule.
3. Inhibition de la méthylation de l'acide désoxyuridylique, inhibant ainsi sa conversion en acide thymidilique et, par conséquent, la synthèse de l'ADN.

Le 5-fluorouracile est converti en fluorouridine et ensuite en fluorouridine mono-, di-, et triphosphate. Le 5-fluorouridine monophosphate est ensuite réduit en 5-fluoro-2'-désoxyuridine monophosphate, le nucléotide létal apparent, qui inhibe l'enzyme thymidylate synthétase requise pour la synthèse de l'ADN. L'inhibition de la synthèse de l'ADN est considérée comme étant principalement responsable de l'activité antinéoplasique du 5-fluorouracile chez l'homme, puisque les concentrations inhibant la synthèse de l'ADN permettent la synthèse de l'ARN.

Le processus catabolique du 5-fluorouracile est analogue à celui de l'uracile, donnant les produits de dégradation suivants: dihydrofluoro-uracile, acide alpha-fluoro-bêta-uréidopropionique, acide alpha-fluoro-bêta-guanidopropionique, alpha-fluoro-bêta-alanine, urée et CO₂.

TOXICOLOGIE

Toxicité à Court Terme

Ci-dessous sont énumérées des valeurs de DL₅₀ du 5-fluorouracile chez différentes espèces via différentes voies d'administration:

Espèces	DL ₅₀ (mg/kg ± E.T.)			
	i.v.	s.c.	i.p.	p.o.
Souris	340 ± 17	> 250	> 500	266 ± 25
Rats	165 ± 26	--	230	303 ± 51
Lapins	27 ± 5,1	--	--	24 ± 1,9
Chiens	31,5 ± 3,8	--	--	29 ± 3,1

La toxicité du 5-fluorouracile diffère de façon marquée entre les espèces. Les chiens, les chats et les lapins présentent une intoxication aiguë qui ressemble à un empoisonnement au fluoroacétate. Des convulsions sont observées chez les chats et les chiens tandis que de l'insuffisance cardiaque apparaît chez les lapins. Les souris, les rats et les singes tolèrent mieux le 5-fluorouracile que les chiens, les chats et les lapins.

Toxicité à Long Terme

Un dosage excessif de 5-fluorouracile chez la souris, le rat et le singe produit une intoxication chronique caractérisée par une hypoplasie de la moelle osseuse et des lésions aux cellules de la muqueuse gastro-intestinale. Les dommages à la moelle osseuse causés par la surdose sont réversibles à l'arrêt du 5-fluorouracile.

Les doses approximatives tolérées pour de différentes périodes de temps chez différentes espèces sont décrites dans le tableau ci-dessous:

Espèces	Dose (mg/kg/jour)	Nb. De jours	Voie d'Administration
Souris	25	14	s.c.
Rats	6-12	14	s.c.
Lapins	2,5	30	s.c.
Chiens	3-12 ^a	65 ^b	s.c.

- a) Un singe sur trois recevant 12 mg/kg/jour a subi de la toxicité sévère et a dû être sacrifié après 6 semaines de traitement.
- b) Les doses ont été données cinq jours/semaine pour 13 semaines consécutives.

Carcinogénèse:

Des études chez les animaux ont démontré une incidence plus élevée de certaines tumeurs chez les souris, mais pas chez les rats, après des traitements de longue haleine avec du 5-fluorouracile. On a administré du 5-fluorouracile i.p. à raison de 30 mg/kg de poids corporel une fois par semaine chez cinquante mâles et cinquante femelles souris BALB/C afin de tester la carcinogénèse du 5-fluorouracile. On a observé une hausse significative de tumeurs pulmonaires chez les deux sexes et de tumeurs du système phagocytaire mononucléé chez les souris femelles.

Aucune preuve de carcinogénèse n'a été rapportée chez quatre groupes de rats Fischer chez qui on a administré du 5-fluorouracile par intubation gastrique 5 fois par semaine pour 52 semaines, à des doses de 3,0, 1,0, 0,01 et 0,3 mg/animal par jour, suivi d'une période d'observation de 6 mois. Dans une autre étude, des rats BR46 mâles ont reçu hebdomadairement en injection i.v. 33 mg/kg de poids corporel pour 52 semaines, suivi d'observations pour le reste de leur vie, sans aucune preuve de carcinogénèse.

Mutagénèse

Une transformation oncogénique a été induite in vitro par du 5-fluorouracile sur des fibroblastes d'embryon de souris, mais la relation entre l'oncogénèse et la mutagénèse n'est pas claire. Le 5-fluorouracile est mutagène pour plusieurs souches de *Salmonella typhimurium*, incluant TA 1535, TA 1537 et TA 1538, et pour *Saccharomyces cerevisiae*, bien qu'aucune preuve de mutagénèse n'ait été trouvée pour les souches TA 92, TA 98 et TA 100 de *Salmonella typhimurium*. Un effet positif a été observé lors du test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris.

À des concentrations très élevées, le 5-fluorouracile a produit une rupture des chromosomes dans des fibroblastes de hamster in vitro.

Reproduction

Le 5-fluorouracile n'a pas été étudié adéquatement chez les animaux afin de permettre une évaluation de ses effets sur la fertilité et la performance reproductrice en général. Par contre, il a été montré que des doses de 125 or 250 mg/kg, administrées de façon intrapéritonéale, induisent des aberrations chromosomiques et des changements dans l'organisation chromosomique des spermatogonies chez les rats. La différenciation des spermatogonies aussi était inhibée par le 5-fluorouracile, résultant en une infertilité transitoire. Par contre, lors d'études faites avec une souche de souris qui est sensible aux inductions d'anomalies aux têtes de spermatozoïdes suite à une exposition à divers mutagènes et cancérigènes chimiques, le 5-fluorouracile n'a produit aucune anomalie à des doses orales allant jusqu'à 80 mg/kg/jour. Chez les rats femelles, le 5-fluorouracile, administré de façon intrapéritonéale à des doses hebdomadaires de 25 ou 50 mg/kg pour trois semaines pendant la phase folliculaire de l'oogenèse, a réduit de manière significative l'incidence des accouplements fertiles, a retardé le développement des embryons pré- et post-implantation, a augmenté l'incidence de létalité pré-implantation et a induit des anomalies chromosomiques chez ces embryons. Dans une étude limitée faite sur des lapins, une dose unique de 25 mg/kg de 5-fluorouracile ou 5 doses journalières de 5 mg/kg n'ont eu aucun effet sur l'ovulation, n'ont pas paru avoir d'effet sur l'implantation et n'ont eu qu'un effet limité pour provoquer la destruction du zygote. On pourrait s'attendre à ce que des agents tels que le 5-fluorouracile, qui interfèrent avec la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, puissent avoir des effets néfastes sur la gamétogénèse.

Tératologie

Le 5-fluorouracile est tératogène chez les animaux de laboratoire. Le 5-fluorouracile a montré une tératogénicité maximale lorsque donné en injection intrapéritonéale à des souris en dose unique de 10 à 40 mg/kg au jour 10 ou 12 de la gestation. De manière similaire, des doses intrapéritonéales de 12 à 37 mg/kg données à des rats entre les jours 9 et 12 de la gestation et des

doses intramusculaires de 3 à 9 mg données à des hamsters entre les jours 8 et 11 de la gestation étaient tératogènes. Des malformations telles que des fentes palatines, des anomalies squelettiques et des appendices, pattes et queues déformés ont été observées. Les doses tératogènes chez l'animal sont de 1 à 3 fois la dose maximale recommandée pour utilisation thérapeutique chez l'homme. Chez les singes, des doses divisées de 40 mg/kg données entre les jours 20 et 24 de la gestation n'étaient pas tératogènes.

Les effets du 5-fluorouracile sur le développement péri- et post-natal n'ont pas été étudiés chez les animaux. Par contre, il a été démontré que le 5-fluorouracile traverse le placenta et entre dans la circulation fœtale chez le rat. L'administration de 5-fluorouracile a eu pour résultat plus de résorptions et de létalité embryonnaire chez le rat. Chez le singe, des doses maternelles de plus de 40 mg/kg ont donné lieu à des avortements de tous les embryons exposés au 5-fluorouracile. On pourrait s'attendre à ce que des agents qui inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, puissent avoir des effets néfastes sur le développement péri- et post-natal.

RÉFÉRENCES

Pharmacologie

Mode d'Action:

1. Boccardo F, Canobbio L. I. 5-fluorouracil, twenty-five years later. An appraisal. *Chemioterapia* 1983;2(2):88-96.
2. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989;4:215-37.
3. Parker WB, Cheng YC. Metabolism of action of 5-fluorouracil. *Pharmac Ther* 1990;48:381-95.

Pharmacocinétique:

1. Almersjö OE, et al. Pharmacokinetic studies of 5-fluorouracil after oral and intravenous administration in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980;46:329-36.
2. Ardalan B, Glazer R. An update on the biochemistry of 5-fluorouracil. *Cancer Treat Rev* 1981;8:157-67.
3. Bernadou J, et al. Complete urinary excretion profile of 5-fluorouracil during a six-day chemotherapeutic schedule, as resolved by ¹⁹F nuclear magnetic resonance. *Clin Chem* 1985;31:846-8.
4. Cano JP, et al. Determination of 5-fluorouracil in plasma by GC/MS using an internal standard. Applications to pharmacokinetics. *Bull Cancer* 1979;66:67-74.
5. Chabner BA. Pyrimidine antagonists. In: Chabner BA, ed. *Pharmacologic principles of cancer treatment*. Philadelphia: NB Saunders, 1982:183-212.
6. Collins JM, et al. Nonlinear pharmacokinetic models for 5-fluorouracil in man: intravenous and intraperitoneal routes. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:235-46.
7. Finch RE, et al. Plasma levels of 5-fluorouracil after oral and intravenous administration in cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:613-7.
8. Fraile RJ, Baker LH, Buroker TR, et al. Pharmacokinetics of 5-FU administered orally, by rapid intravenous and by slow infusion. *Cancer Res* 1980;40:2223-8.
9. Sadee W, Wang CG. Research review: pharmacokinetics of 5-fluorouracil: inter-relationship with biochemical kinetics in monitoring therapy. *Clin Pharmacokinet* 1977;2:437-50.

Utilisation Thérapeutique

Cancer Gastro-intestinal:

1. Arbuck SG. Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and leucovorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1989;63(6 Suppl):1036-44. (I11:I-2621)
2. Madajewicz S, Avvento L. Clinical trials with 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with gastrointestinal malignancies. *J Chemother* 1990;2 Suppl 1:33-7. (K22:K-6765)

Cancer du sein:

1. Chang AYC, Most C, Pandya KJ. Continuous intravenous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of refractory breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12:453-5. (I46:I-11518)

Cancer du Pancréas:

1. Tajiri H, Yoshimori M, Okazaki N, et al. Phase II study of continuous venous infusion of 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Oncology* 1991;48:18-21. (L08:L-2315)

Cancer Tête et Cou:

1. Dreyfuss A, Clark J, Fallon B, et al. Continuous infusion cisplatin, 5-FU and high dose leucovorin (PFL) as induction chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. In: Rubinstein E, et al, eds. Recent advances in chemotherapy, anticancer section. Proceedings of the 16th International Congress of Chemotherapy; 1989; Jerusalem, Israel. Tel Aviv: E Lewin-Epstein, 1989:826.1-3. (K22:K-6727)
2. Vokes EE, Choi KE, Schilsky RL, et al. Cisplatin, fluorouracil and high-dose leucovorin for recurrent or metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:618-26. (H17:H-4355)

Perfusion Intraveineuse Continue

1. Hansen RM, Quebbemann E, Anderson T. 5-fluorouracil by protracted venous infusion. A review of current progress. *Oncology* 1989;46:245-50.
2. Lokich JJ, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-32.

Thérapie en Combinaison

Leucovorine:

1. Palmieri G, Gridelli C, Airoma G, et al. Clinical trial with 5-fluorouracil and leucovorin. *J Chemother* 1990;(2 Suppl 1):41-6. (K22:K-6767)
2. Rustum YM. Biochemical rationale for the 5-fluorouracil leucovorin combination and update of clinical experience. *J Chemother* 1990;(2 Suppl 1):5-11. (K22:K-6761)

Méthotrexate:

1. Bruckner HW, Cohen J. Methotrexate/5-FU in gastrointestinal and other cancers. *Semin Oncol* 1983;10(2 Suppl 2):32-9.
2. Marsh JC, Bertino JR, Katz KH, et al. The influence of drug interval on the effect of methotrexate and fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:371-80.

`Roferon'-A:

1. Wadler S. Clinical studies of 5-FU and Roferon-A in combination. In: Trends in interferon research. Proceedings of an interferon workshop; 1989 Oct 21; Florence, Italy. 1989:17-20. (K42:K-12307)
2. Wadler S, Schwartz E. Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies: a review. *Cancer Res* 1990 15;50:3473-86.

Adriamycine:

1. Berken A, Greenblatt MN, Rosenthal DS, et al. High frequency low dose multiple drug chemotherapy in advanced metastatic breast cancer. *Cancer* 1982;49:2231-3.
2. Raschko JW, Johnson EA, Veno W, et al. Continuous infusion of 5-fluorouracil with bolus adriamycin and mitomycin and low dose cisplatin (FAMP) in the treatment of metastatic gastric carcinoma: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer Invest* 1991;9:49-51. (L29:L-8373)

Innocuité

1. Crocker J, Jones EL. Haemolytic uraemic syndrome complicating long-term mitomycin C and 5-fluorouracil therapy for gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1983;36:24-9.

2. Fabian CJ, et al. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990;8:57-63.
3. Folb, PI. Cytostatic and immunosuppressive drugs. In: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*. New York: Elsevier, 1988;47:945.
4. Gradishar WJ, et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol* 1990;1:409-14.
5. Jolivet J, et al. Microangiopathic hemolytic anemia, renal failure and non cardiogenic pulmonary edema: a chemotherapy induced syndrome. *Cancer Treat Rep* 1983;67:429-34.