

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**FLUOROURACILE INJECTABLE USP**

50 mg / mL

(5 g / 100 mL)

Solution stérile

Agent antinéoplasique

Accord Healthcare Inc.
3535 Boul. St-Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date de révision :
30 octobre 2019

Numéro de contrôle : 232735

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

^{Pr}FLUOROURACILE INJECTABLE USP

50 mg / mL

(5 g / 100 mL)

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.

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le fluorouracile semble posséder deux mécanismes 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 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 éliminé rapidement dans le plasma (demi-vie d'environ 10 à 20 minutes) et distribué dans l'ensemble des tissus de l'organisme, y compris dans le liquide céphalo-rachidien et les épanchements malins, avec un volume de distribution équivalent à la totalité de l'eau corporelle. Les concentrations plasmatiques chutent en-dessous des taux mesurables dans les 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 montré 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 actifs, le 5-fluorouridine monophosphate et le 5-fluorodésoxyuridine monophosphate dans la cellule cible. 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-béta-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 USAGES CLINIQUES

1. Fluorouracile Injectable USP (5-fluorouracil) est indiqué dans le traitement palliatif du cancer du côlon et du rectum, du cancer du sein, le traitement du cancer de l'estomac, du pancréas, de la prostate, de l'ovaire, de la vessie, 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 épirubicine; 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 hexaméthylmélatamine, cyclophosphamide et doxorubicine.

Aucune étude effectuée jusqu'à présent sur le fluorouracile n'a démontré 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. Fluorouracile Injectable USP 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 indiquent des taux de réaction améliorée ainsi qu'une augmentation globale de la survie sans maladie, pour 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 sémustine 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 et 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, méthotrexate et 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. Un schéma composé de fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) comme chimiothérapie adjuvante s'est également révélé efficace, malgré le risque de cardiotoxicité lié à la doxorubicine.

Fluorouracile Injectable USP n'est pas destiné à un usage prophylactique.

CONTRE-INDICATIONS

- Fluorouracile Injectable USP est contre-indiqué chez les malades affaiblis, souffrant de malnutrition, ou montrant une dépression de la fonction de la moelle osseuse suite à une radiothérapie ou à un traitement comprenant d'autres agents antinéoplasiques, ou encore présentant des infections potentiellement graves, ou ayant une hypersensibilité connue au médicament.
- Fluorouracile injectable USP ne doit pas être administré dans les 4 semaines suivant un traitement par de la brivudine, de la sorivudine ou un analogue chimiquement apparenté de ces médicaments. La brivudine, la sorivudine et leurs analogues sont des inhibiteurs puissants de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), une enzyme qui dégrade le fluorouracile (*voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses*).
- **Fluorouracile injectable USP est contre-indiqué chez les patients présentant une absence complète connue d'activité de la DPD. Il faut envisager d'effectuer un test de dépistage de la diminution de l'activité de la DPD avant le traitement, selon les disponibilités locales et les lignes directrices en vigueur (*voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Épreuves de laboratoire*).**

MISES EN GARDE

Il est recommandé que le fluorouracile soit administré par un médecin expérimenté dans

l'utilisation des 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 myélodépresseur, ainsi qu'aux patients présentant un envahissement métastatique important de la moelle osseuse, ou une insuffisance rénale ou hépatique. Les infections figurent parmi les conséquences cliniques d'une dépression médullaire sévère. Les infections d'origine virale, bactérienne, fongique ou parasitaire, qu'elles soient localisées ou générales, peuvent être associées à l'utilisation du fluorouracile seul ou en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Ces infections peuvent être légères, mais également sévères et parfois mortelles.

Le traitement par le fluorouracile peut potentialiser la nécrose causée par la radiothérapie.

Il est arrivé qu'une toxicité sévère (p. ex., stomatite, diarrhée, neutropénie et neurotoxicité) associée au fluorouracile soit attribuée à une diminution de l'activité de la DPD. Une issue fatale a été signalée dans certains cas. L'absence de cette enzyme catabolique semble causer une prolongation de la clairance du fluorouracile. Il faut porter une attention particulière à l'activité de la DPD au moment d'évaluer les patients présentant des effets toxiques liés au fluorouracile. Aucune dose ne s'est avérée sans danger pour les patients présentant une absence complète d'activité de la DPD.

Les patients prenant de la phénytoïne en même temps que le fluorouracile doivent être soumis à des tests réguliers en raison du risque de concentration plasmatique élevée de la phénytoïne (voir la section **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

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 myélodépresseur, augmente la toxicité du fluorouracile.

Certains patients peuvent présenter des réactions de photosensibilité après l'administration de fluorouracile. Il est recommandé d'avertir les patients d'éviter une exposition prolongée au soleil.

Des cas, parfois mortels, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients traités par le fluorouracile dans le cadre d'un traitement d'association (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Affections épidermiques et dermiques**).

Grossesse et effets sur la reproduction

Étant donné les 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.

Les risques mutagènes n'ayant pas été évalués, les effets possibles chez les hommes et les femmes devront être envisagés.

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 au fluorouracile ne devraient pas allaiter.

Effets immunosuppresseurs / Sensibilité accrue aux infections

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, y compris le fluorouracile, peut provoquer des infections graves, voire mortelles. La vaccination avec un vaccin vivant doit être évitée chez les patients recevant du fluorouracile. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés; cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

Cardiaque

Des cas de choc cardiaque, d'insuffisance cardiaque, de cardiomyopathie, de myocardite, d'angine de poitrine, d'anomalies de l'ECG, d'infarctus du myocarde et de péricardite ont été rapportés après l'administration de fluorouracil. Il convient donc de prêter attention aux patients qui ressentent une douleur à la poitrine pendant le traitement et aux patients ayant des antécédents de maladie cardiaque.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le fluorouracile est un médicament cytotoxique présentant une étroite marge de sécurité. Les patients doivent en être avertis et s'attendre à des effets toxiques.

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 $< 3\ 500 / \text{mm}^3$) ou chute rapide du nombre de leucocytes
- Granulocytopénie (inférieure à $1\ 500 / \text{mm}^3$)
- Thrombocytopénie (plaquettes $< 100\ 000 / \text{mm}^3$)

Le traitement au fluorouracile ne doit reprendre que lorsque ces symptômes sont disparus.

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

Interactions médicamenteuses

La brivudine, la sorivudine ou les analogues chimiquement apparentés de ces médicaments inhibent la DPD de façon irréversible, ce qui entraîne une augmentation significative de l'exposition au fluorouracile. Il peut en résulter une intensification des effets toxiques liés à la fluoropyrimidine et une issue potentiellement fatale. Par conséquent, il convient d'administrer un autre traitement antiviral ou de respecter un intervalle d'au moins 4 semaines entre l'administration de brivudine, de sorivudine ou d'un de leurs analogues et le commencement d'un traitement par le fluorouracile (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Si un analogue nucléosidique inhibant l'activité de la DPD est administré accidentellement à un patient traité par du fluorouracile, il convient de prendre des mesures efficaces pour atténuer les effets toxiques du fluorouracile. Une hospitalisation immédiate est recommandée.

Diverses purines et pyrimidines et divers antimétabolites ont montré 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. Mélangé au méthotrexate, le fluorouracile 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 ayant servi à injecter le fluorouracile avant l'administration de cytarabine, de méthotrexate, de doxorubicine, d'épirubicine ou de diazépam.

Un traitement de plusieurs semaines par la cimétidine avant l'instauration d'un traitement par le fluorouracile peut accroître la concentration plasmatique de fluorouracile. Cet effet est probablement attribuable à l'inhibition des enzymes hépatiques et à la diminution du débit sanguin hépatique. Il faut user de prudence si le patient reçoit du fluorouracile et de la cimétidine en concomitance; certains cas ayant connu une issue fatale ont été signalés.

Le métronidazole peut accroître la toxicité du fluorouracile; le mode d'action présumé est la diminution de la clairance du fluorouracile par le métronidazole. L'administration concomitante de ces deux médicaments doit être évitée; certains cas ayant connu une issue fatale ont été signalés.

Le taux de phénytoïne doit être surveillé régulièrement chez les patients prenant du fluorouracile et il peut être nécessaire de réduire la posologie de la phénytoïne. Une toxicité associée à des

concentrations plasmatiques élevées de phénytoïne a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de phénytoïne avec du fluorouracile ou de ses analogues. Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse avec la phénytoïne n'a été réalisée, mais le mécanisme de cette interaction est supposé être une inhibition de l'isoenzyme CYP2C9 par le fluorouracil.

Une augmentation des valeurs du RIN et des épisodes hémorragiques occasionnels ont été signalés chez des patients recevant en concomitance de la warfarine et du fluorouracile (ou l'un de ses analogues). Dans les cas qui ont été répertoriés, le fluorouracile était généralement administré en association avec d'autres agents antinéoplasiques. Chez un patient qui reçoit du fluorouracile, il convient d'évaluer régulièrement si la réponse anticoagulante à un traitement par la warfarine ou un autre dérivé de la coumarine est adéquate; certains cas ayant connu une issue fatale ont été signalés.

Épreuves de laboratoire

On signale une augmentation du taux sérique de thyroxine totale (TT4) et de triiodothyronine totale (TT3) chez les patients euthyroïdiens souffrant de 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.

Il faut envisager d'effectuer un test de dépistage de la diminution de l'activité de la DPD avant le traitement, selon les disponibilités locales et les lignes directrices en vigueur (voir MISES EN GARDE).

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).

Affections épidermiques et dermiques

Des cas, parfois mortels, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse sont survenus chez des patients traités par le fluorouracile conjointement avec d'autres agents qui ont été associés à ces troubles. Un rôle contributif du fluorouracile dans la survenue de ces troubles ne peut pas être exclu.

Infections et infestations

Infection, septicémie, choc septique, septicémie neutropénique, pneumonie, surinfection, infection des voies urinaires, infection liée au dispositif, cellulite. Certains cas de septicémie et de choc septique ayant connu une issue fatale ont été signalés.

Effets hématologiques

La dépression médullaire accompagne presque uniformément une cure adéquate au fluorouracile. Des fléchissements du nombre de leucocytes sont d'abord observés entre le neuvième et le quatorzième jour après la première dose, le nadir étant atteint pendant la troisième semaine, bien que la dépression maximale puisse parfois être retardée jusqu'au 25^e jour. Au bout du trentième jour, le nombre de leucocytes est généralement revenu à la normale. Une thrombocytopénie, une

granulocytopénie et une pancytopénie peuvent aussi se produire. Certains cas de granulocytopénie et de pancytopénie ayant connu une issue fatale ont été signalés.

Un syndrome hémolytique-urémique léger, exacerbé par les transfusions sanguines, accompagne généralement un traitement à long terme associant le fluorouracile et la mitomycine C.

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique, hypersensibilité. Certains patients ayant reçu plusieurs chimiothérapies ont connu une issue fatale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Déshydratation

Affections psychiatriques

Confusion, désorientation, humeur euphorique

Affections vasculaires

Hémorragie, thrombophlébite. Certains cas d'hémorragie ayant connu une issue fatale ont été signalés.

Effets gastro-intestinaux

L'anorexie et les nausées sont parmi les premiers symptômes indésirables que l'on retrouve 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 signes avertisseurs confirmant qu'une dose suffisante a été administrée. L'oesophagite a aussi été rapportée. Le syndrome de Mallory-Weiss a été observé après l'administration intraveineuse de fluorouracile en chimiothérapie d'association. Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcère gastro-intestinal et de méléna ont été signalés. Certains cas d'hémorragie gastro-intestinale ayant connu une issue fatale ont été signalés.

Effets dermatologiques

L'alopécie et la dermatite sont observées dans un grand nombre de cas. Il faut prévenir les patients que cette réaction est liée au 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 au traitement symptomatique. Une déshydratation de l'épiderme et des crevasses ont également été observées.

L'administration de fluorouracile a été associée à l'apparition du syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, également appelé syndrome mains-pieds. Le fluorouracile en perfusion continue peut augmenter l'incidence et la gravité de l'érythrodysesthésie palmo-plantaire. Ce syndrome a été caractérisé par une sensation de picotement dans les mains et les pieds, qui peut évoluer au cours des prochains jours en douleur au moment de tenir un objet ou de marcher. La paume des mains et la plante des pieds deviennent symétriquement enflées et érythémateuses avec une sensibilité des phalanges distales, éventuellement accompagnée d'une desquamation. L'interruption du traitement est suivie d'une résolution progressive sur 5 à 7 jours. La supplémentation de la chimiothérapie avec de la pyridoxine par voie orale a été rapportée pour

prévenir ou résoudre ces symptômes.

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

Effets neurologiques

Quelques cas sporadiques de leucoencéphalopathie ont été rapportés avec l'apparition de divers symptômes neurologiques, tels que diminution de la vigilance, agitation et déficit de mémoire en désorientation. Habituellement, la leucoencéphalopathie est résolue favorablement quelques jours après l'arrêt du fluorouracile. Des cas de céphalée et de nystagmus ont été signalés.

Affections oculaires

Des cas de photophobie, de déficience visuelle et de dacryosténose acquise ont été signalés.

Effets cardiaques

Choc cardiaque, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, yocardite, de péricardite, angine de poitrine, anomalies de l'ECG et des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés après l'administration de fluorouracile. Il convient donc de prêter attention aux patients qui ressentent une douleur à la poitrine pendant le traitement et aux patients ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Autres effets secondaires

On a signalé des douleurs dans la poitrine, dont la gravité va de l'angine bénigne aux douleurs constrictives indifférenciables de celles causées par l'infarctus du myocarde. Ces symptômes peuvent réapparaître si l'on administre des doses subséquentes de fluorouracile. Des cas de pyrexie ont été signalés.

Moins de un pour cent des patients traités au fluorouracile souffrent d'ataxie ou présentent d'autres manifestations du syndrome cérébelleux aigu dues à la neurotoxicité du médicament. Toutefois, la fréquence augmente lorsqu'on administre de fortes doses ou que l'on instaure des schémas quotidiens intensifs. La dysfonction 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 au fluorouracile et persistant tout au long du traitement, a aussi été observé.

Examens

Electrocardiogram change; some fatal outcomes have been reported.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne 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 au fluorouracile sans délai en cas de stomatite, d'oesopharyngite, de leucopénie ou de fléchissement rapide du nombre de leucocytes, de thrombocytopenie, de vomissements opiniâtres, de diarrhée, d'ulcère et de saignement gastro-intestinaux, 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. Le triacétate d'uridine est un antidote spécifique utilisé pour le traitement du surdosage ou des effets toxiques sévères précoces du 5-fluorouracile. Il doit être administré dans les 96 heures suivant la fin de la perfusion de 5-fluorouracile. S'il est impossible d'obtenir du triacétate d'uridine, il faut procéder à la prise en charge des symptômes et à un traitement de soutien. 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 une antibiothérapie appropriée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Critère de sélection des cas

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

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

Posologie et mode d'administration généralement recommandés

On peut administrer Fluorouracile Injectable USP (5-fluorouracil) par injection intraveineuse ou par perfusion intraveineuse, en prenant soin d'éviter l'extravasation. Il n'est pas nécessaire de diluer la solution de Fluorouracile Injectable USP (5-fluorouracil) dans le cas d'une injection intraveineuse 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 œdème, à un 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 réaction 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.

Traitement initial

(Voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**). La dose quotidienne ne doit 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 consécutifs et répéter tous les 28 jours. Chez les sujets à mauvais risque, injecter de 6 à 10 mg / kg (250 à 400 mg / m²) quotidiennement pendant 5 jours et répéter tous les 28 jours. Lorsque le fluorouracile est utilisé en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, divers horaires posologiques peuvent être suivis, dont une seule dose par cure, une dose au jour 1 et au jour 8, et 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 une « cure ». Le traitement doit être interrompu sans délai dès l'apparition des premiers signes d'intoxication énumérés dans la rubrique **PRÉCAUTIONS**.

La perfusion est légèrement moins toxique. On recommande d'administrer quotidiennement des solutions de Fluorouracile Injectable USP (5-fluorouracil) diluées (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES : Dilution pour perfusion intraveineuse**) par perfusion intraveineuse lente pendant 4 heures. Les posologies devraient être de 12 mg / kg ou 480 mg / m² par jour, pour la plupart des patients (maximum 800 mg / jour), ou de 6 mg / kg ou 240 mg / m² par jour pour les patients à mauvais risque (maximum 400 mg / jour). Répéter chaque jour jusqu'à l'apparition des premiers effets secondaires 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 il n'y a pas eu de signes de toxicité grave ou lorsque les signes de toxicité du traitement initial ont disparu, le traitement sera repris selon l'un ou l'autre des schémas suivants :

- A. Répéter la dose du traitement initial, en commençant 28 jours après le début de la cure précédente.
- B. 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 à la cure précédente, et être ajustée en conséquence. Certains patients ont reçu de 9 à 45 cures 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 au 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 maximum tolérée lorsqu'il est employé seul) provoquait occasionnellement un taux de toxicité inacceptable. 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, méthotrexate et 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, méthotrexate et 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 cures de cyclophosphamide à raison de 100 mg / m² administré par voie orale aux jours 1 à 14, de méthotrexate à raison de 40 mg / m² par voie intraveineuse aux jours 1 et 8, et de 5-fluorouracile à raison de 600 mg / m² par voie intraveineuse aux 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.

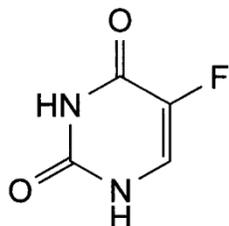
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Fluorouracile (5-FU), Ph. Eur / USP

Dénomination chimique : 5-Fluoropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione

Formule développée :



Formule moléculaire : C₄H₃FN₂O₂

Poids moléculaire : 130,08 g/mol

Description : Le fluorouracile est une poudre cristalline de couleur blanche à blanchâtre. Il est peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool (96%).

Composition : Fluorouracile Injectable USP (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 et de l'acide chlorhydrique ont été ajoutés pour l'ajustement du pH à une valeur comprise entre 8,6 et 9,4.

Recommandations pour la stabilité et l'entreposage

Entreposer les flacons de Fluorouracile Injectable USP (50 mg / mL) non ouverts à une température se situant entre 15°C et 25°C. Protéger de la lumière, de la chaleur et du gel.

Le produit est disponible dans un flacon en verre transparent. Il est recommandé que le flacon reste dans le carton jusqu'à son utilisation. Le flacon de Fluorouracile Injectable USP doit être inspecté avant utilisation pour y rechercher des dommages et des signes visibles de fuites. Si le flacon présente des signes de rupture ou de fuite, ne l'utilisez pas. Incinérer le paquet non ouvert.

Bien que la solution puisse devenir jaune pâle durant l'entreposage, l'efficacité 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

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'admixture 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 voie intraveineuse, Fluorouracile Injectable USP (50 mg / mL) peut être dilué avec du dextrose à 5 % injectable en sacs ou en flacons de polyéthylène 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 Injectable USP (50 mg / mL) ne doit pas être mélangé directement avec d'autres agents chimiothérapeutiques ou des produits d'addition intraveineuse.

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 POUR LA MANIPULATION DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

On recommande de suivre les précautions 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 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 (eau de Javel) 5% permet de neutraliser le fluorouracile.
4. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement le fluorouracile doit se soumettre à un examen hématologique bi-annuel.

Stabilité du produit et risques 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 qui serait causée 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 Injectable USP (50 mg / mL) est offert en flacons unique grand format pour pharmacies de 5 g / 100 mL de solution stérile, sans agent de conservation.

PHARMACOLOGIE

Études de cultures cellulaires

Le mécanisme de cytotoxicité produit par le fluorouracile est associé à l'effet direct de l'ARN et de l'ADN selon la lignée des cellules tumorales. Le pré-traitement des lymphocytes de souris avec le fluorouracile a empêché ces cellules de passer de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, inhibant ainsi la réplication de leur ADN et provoquant une rupture extensive du brin d'ADN.

Des concentrations non-toxiques étaient capables de synchroniser et d'augmenter la fraction de cellules dans la phase S, phase sensible au médicament. L'intensification de la cytotoxicité du fluorouracile a été démontrée dans les cellules Hela synchronisées par la méthode du double blocage de la thymidine et traitées avec le médicament pendant la phase de réplication de l'ADN. L'activité anti-tumorale du médicament augmente avec le temps d'exposition. La phosphorylation métabolique du fluorouracile était plus rapide dans le tissu tumoral que dans le tissu normal.

Études animales

Chez les rats ayant reçu un côlon transplanté avec tumeur, une perfusion intraveineuse de 7 jours de fluorouracile (25 à 35 mg / kg / jour) a produit une réduction de 30 à 70% de la tumeur tandis que des injections quotidiennes de bolus intraveineux du médicament (25 mg / kg / jour) pendant 7 jours a produit de 80 à 100% de guérison sans toxicité apparente du médicament. Une corrélation concentration-effet a été observée durant le la perfusion sur 7 jours du fluorouracile, où la vitesse de guérison a augmenté de 30 à 80% lorsque la concentration d'état d'équilibre du médicament a été augmenté de 136 ng / mL, pour une dose de 25 mg / kg / jour, à 240 ng / mL pour une dose de 35 mg / kg / jour. L'augmentation subséquente à 331 ng/mL, pour 50 mg / kg / jour, a entraîné une toxicité sévère au médicament. Aux doses utilisées, la répartition du fluorouracile a été décrite par une cinétique non-linéaire, étant donné que la clairance sanguine dépend de la route d'administration ainsi que du débit de perfusion, avec une clairance augmentant avec un faible débit d'administration du médicament.

Études cliniques

Aucun effet définitif du fluorouracile sur les fonctions immunitaires de 12 patients atteints de cancer disséminé n'a été observé, comme en témoigne le nombre de cellules T ou B, le fonctionnement des cellules B, les taux sériques d'immunoglobuline ou le titrage des anticorps ABO. Cependant, le médicament semblait affecter la fonction des cellules T.

TOXICITÉ

Toxicité aiguë

<u>Espèces</u>	<u>Nombre</u>	<u>Voie</u> <u>d'administration</u>	<u>DL 50 moyenne</u>	<u>Sexe</u>
Souris	3 à 6	I.P	340 mg /kg	F
Cochon d'inde	5	IV	25.5 mg / kg	M

Toxicité subaiguë

Des souris ont reçu des injections I.P. de 33, 66, 134 et 200 mg / kg de fluorouracile quotidiennement pendant 1, 2, 3 ou 4 jours consécutifs. Des groupes de cinq souris de chaque programme et de chaque dose ont été évalués au niveau hématologique, histologique et biochimique les jours 1, 3, 6, 10, 14 et 21 post-traitement.

La DL₁₀ pour les doses quotidiennes séquentielles de 1, 2, 3 et 4 étaient de 200, 162, 61 et 39 mg / kg / dose, respectivement

Le nombre de réticulocytes a révélé une suppression de la production de la moelle dans les 2 jours suivant la dose initiale, suivi par un délai dose-dépendant pour le retour au nombre normal de réticulocytes. Un nadir érythrocytaire s'est produit au 10^e jour suivant le traitement. La leucopénie périphérique a été caractérisée par une granulocytopenie et une lymphopénie. La sévérité et le temps de récupération étaient liés à la dose.

Le ratio myéloïde / érythroïde (M/E) a été affecté par le traitement au fluorouracil. Le ratio M/E était plus élevé que la normale au jour 1 du traitement, mais inversé après 6 jours, indiquant la reprise de la prolifération myéloïde et érythroïde.

Une perte de poids corporel, dépendante de la dose, de 6 à 22%, a atteint un nadir au jour 3 et était indépendante du programme. Tous les survivants ont récupéré leur poids perdu au 21^e jour.

Les effets de la chimie cliniques n'ont pas été remarqués.

La lésion du tractus gastro-intestinal était la lésion dépendante du médicament la plus constante révélée suite à l'examen histologique. Une dose unique de fluorouracile a produit un épisode transitoire de changement épithélial intestinal léger au jour 3. Après trois doses séquentielles, la toxicité était nettement dépendante de la dose, manifestée par l'étendue et la sévérité de l'hyperplasie épithéliale et l'atrophie villarienne dans l'intestin grêle. Les lésions ont été observées chez 0, 20, 40, 80 et 100% des animaux recevant respectivement 0, 33, 66, 134 et 200 mg / kg de

fluorouracile en trois doses quotidiennes séquentielles.

Études cardiaques

Des cochons d'inde anesthésiés ont montré des changements d'ECG indiquant une ischémie après l'administration intraveineuse de fluorouracile. L'incidence de l'anomalie de l'ECG à 3 heures chez 7 animaux administrés à raison de 60 mg / kg était de 100%, tandis que celle des animaux ayant reçu 30 mg / kg était de 44% (quatre des neuf animaux). Avec 10 à 20 mg / kg, les changements de l'ECG n'ont pas été observés. Un appauvrissement des composés de phosphate à haute énergie du myocarde ventriculaire observés à partir d'études de biochimie tissulaire, reflète l'interférence liée au médicament dans le cycle de l'acide tricarboxylique.

Toxicité reproductrice

L'effet tératogène du fluorouracil a été étudié chez des embryons de poulet durant les 4 premiers jours du développement. L'injection du sac vitellin du médicament a produit des anomalies développementales spécifiques et reproductibles, qui ont varié avec le temps d'injection.

Les effets tératogènes ont été observés chez les foetus de hamster lorsque la mère a reçu une injection unique de fluorouracile (3 à 9 mg) entre les jours 8 et 11 de la gestation. Le taux de malformation était lié à la dose et au temps d'administration du médicament. À mesure que l'organogénèse évoluait, des doses plus élevées de fluorouracile étaient nécessaires pour produire des embryons mal formés. Le taux de malformation global était le plus élevé le jour 9 (78%). Le fluorouracile était très toxique pour l'embryon entre les jours 8 et 11 de la gestation avec des taux de résorption élevés aux jours 9 à 11.

Des souris albinos en gestation ont reçu 40 mg / kg de fluorouracile I.P. au jour 10 de la gestation, produisant 96,3% de létalité embryonnaire et 100% de malformations fœtales survivantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbuck, S.G. **Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and leucovorin for the treatment of colorectal cancer.** 1989. Cancer 63:1036.
2. Arriagada, R. and 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. and 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. and 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., and 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. **Cardiotoxicite du 5 fluorouracile. A 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 - 5FU - leucovorin (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. and 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 adrimycin, and mitomycin C (FAM).** 1982. Cancer Chemother. Pharmacol. 8:277.
23. Hartmann, L., Marschke, R.F., Schaid, D.J., and 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. and 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. and 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. and 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 11 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. Panetta J, **Clinical Overview Fluorouracil (5-FU) + Phenytoin Interaction.** Safety & Risk Management, Pfizer Canada Inc. 6 décembre 2006.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Saltz, L. **Drug treatment of colorectal cancer: current status.** 1991. Drugs 42:616.
 39. 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.
 40. 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.
 41. The United States Pharmacopeia 35 NF 30. Monographs: Fluorouracil Injection.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. Fluorouracil Injection USP, Product Monograph. Pfizer Canada SRI. 7 août 2019, Control No. 227813.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Fluorouracile Injectable USP, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ; ou en téléphonant le promoteur, Accord Healthcare Inc à 1-866-296-0354.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St-Charles, Suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision: le 30 octobre 2019