

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

^{Pr}FLUOROURACILE INJECTABLE

Solution stérile

Pour voie intraveineuse

250 mg /5 mL, 500 mg /10 mL, 1 g /20 mL, 5 g /100 mL,(50 mg / mL)

Norme du fabricant

Agent antinéoplasique

Partenaires Médicaux Génériques Inc.
1500, chemin Don Mills, Suite 711
Toronto, Ontario
M3B 3K4

Date d'approbation :
2026-06-26

Numéro de contrôle : 303730

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

2 Contre-indications	2026-06
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	2026-06
7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme - Déficience en enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)	2026-06
7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire	2026-06
7 Mises en garde et précautions, Système immunitaire - Réactions cutanées	2026-02
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive - Contraception féminine	2026-02
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive - Contraception masculine	2026-02

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1 Indications	5
1.1 Pédiatrie	5
1.2 Gériatrie	5
2 Contre-indications.....	5
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	6
4 Posologie et administration.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	9

4.4	Administration	9
5	Surdose.....	9
6	Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	10
7	Mises en garde et précautions	10
	Généralités.....	10
	Cancérogenèse et génotoxicité	11
	Appareil cardiovasculaire.....	11
	Système endocrinien et métabolisme	11
	Appareil digestif	12
	Système sanguin et lymphatique.....	12
	Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.....	12
	Système immunitaire	12
	Surveillance et examens de laboratoire	12
	Système nerveux.....	12
	Fonction rénale	13
	Santé reproductive	13
7.1	Populations particulières	13
7.1.1	Grossesse	13
7.1.2	Allaitement.....	13
7.1.3	Enfants et adolescents.....	14
7.1.4	Personnes âgées	14
8	Effets indésirables	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
9	Interactions médicamenteuses	15
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	16

10	Pharmacologie clinique	17
10.1	Mode d'action.....	17
10.3	Pharmacocinétique	18
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	18
12	Particularités de manipulation du produit	18
Partie 2 : Renseignements scientifiques		20
13	Renseignements pharmaceutiques	20
14	Études cliniques	21
15	Microbiologie	21
16	Toxicologie non clinique	22
17	Monographies de référence.....	24
Renseignements destinés aux patient·e·s.....		25

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Le Fluorouracile injectable (5-fluorouracile) est indiqué :

- dans le traitement palliatif du cancer colorectal et du cancer du sein, ainsi que dans le traitement du cancer de l'estomac, du pancréas, de la prostate, de l'ovaire, de la vessie et de la tête et du cou, soit en monothérapie, soit en association avec une radiothérapie et/ou d'autres agents chimiothérapeutiques.
- en tant que traitement adjuvant dans le cancer colorectal et le cancer du sein

Le Fluorouracile injectable n'est pas destiné à un usage prophylactique.

1.2 Pédiatrie

Pédiatrie (≤ 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.3 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 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 présentent une hypersensibilité au 5-fluorouracile.
- Le Fluorouracile injectable 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 [9 Interactions médicamenteuses, 9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Le Fluorouracile injectable 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 [7 Mises en garde et précautions](#)).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- **Réactions cutanées sévères** : Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), certains fatals, ont été rapportés chez des patients recevant du fluorouracile en thérapie combinée.
- **La toxicité sévère (par exemple, stomatite, diarrhée, neutropénie et neurotoxicité) associée au 5-fluorouracile a été attribuée à un déficit d'activité de la DPD**, une enzyme impliquée dans la dégradation de la fluorouracile. Des décès ont été signalés. Le dépistage du déficit en DPD devrait être envisagé avant le traitement, en fonction de la disponibilité locale et des directives actuelles (voir [7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme](#)).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

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

- 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 3000/mm³ ou plus,
- Un décompte des granulocytes de 1500/mm³ ou plus et une numération plaquettaire de 80 000/mm³ ou plus.
- Fonctions rénale et hépatique adéquates.

Le Fluorouracile injectable (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 le Fluorouracile injectable est administré par injection intraveineuse directe.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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.

Le 5-fluorouracile est un médicament hautement toxique avec une marge de sécurité étroite.

Une réponse thérapeutique est peu susceptible de se produire sans quelques preuves de toxicité. Les patients doivent être informés des effets toxiques attendus, en particulier des manifestations buccales (voir [8 Effets indésirables](#)).

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

Les schémas posologiques suivants peuvent être utilisés :

Posologie recommandée

Traitement initial

La posologie quotidienne ne doit généralement pas dépasser 800 mg. Chez les patients à bon pronostic, une dose de 12 mg/kg (500 mg/m²) est administrée par injection une fois par jour pendant 5 jours, et ce traitement est répété tous les 28 jours. Chez les patients à mauvais pronostic, une dose de 6 à 10 mg/kg (250 à 400 mg/m²) est administrée une fois par jour pendant 5 jours, et ce traitement est répété tous les 28 jours. En cas d'utilisation en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, divers schémas posologiques peuvent être utilisés, notamment une dose unique par cycle, une dose le jour 1 et le jour 8, ou une administration quotidienne pendant 4 ou 5 jours. La dose administrée varie en fonction du schéma thérapeutique utilisé. Une séquence de 1 à 5 injections constitue un « cycle de traitement ».

L'administration par perfusion peut entraîner une toxicité légèrement moindre. Des solutions diluées (voir [4 Posologie et administration](#)) de Fluorouracile injectable peuvent être administrées chaque jour par perfusion intraveineuse, sur une période de 4 heures. Les posologies doivent 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 haut risque (maximum 400 mg/jour). Ces perfusions doivent être poursuivies quotidiennement jusqu'à l'apparition d'effets indésirables gastro-intestinaux, ce qui survient généralement après 8 à 15 jours.

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

Traitement d'entretien

Lorsque la toxicité n'a pas posé de problème, ou une fois que les signes de toxicité apparus lors du traitement initial ont disparu, le traitement doit être poursuivi selon l'un des schémas posologiques suivants :

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

La posologie du médicament doit tenir compte de la réaction du patient au traitement précédent et être ajustée en conséquence. Certains patients ont reçu entre 9 et 45 cycles de traitement sur des périodes allant de 12 à 60 mois.

Le fluorouracile et l'association fluorouracile/leucovorine en traitement adjuvant du cancer du côlon

L'association fluorouracile-leucovorine a été comparée au fluorouracile en monothérapie dans plusieurs essais cliniques portant sur le traitement adjuvant du cancer colorectal. Le fluorouracile en monothérapie a été administré à une dose d'environ 530 mg/m²/semaine, tandis que l'association fluorouracile-leucovorine (200 à 500 mg/m²/jour) a été administrée à une dose d'environ 462 mg/m²/semaine.

Lorsqu'il est utilisé avec la leucovorine, le fluorouracile administré à la dose maximale tolérée en monothérapie a parfois entraîné une toxicité inacceptable. Néanmoins, des doses plus faibles de

fluorouracile, lorsqu'elles sont associées à la leucovorine, ont montré des taux de réponse plus élevés que le fluorouracile seul.

Traitement par cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracile (CMF) en tant que traitement adjuvant du cancer du sein.

Il a été démontré (statistiquement) que la chimiothérapie adjuvante associée à une mastectomie radicale ou modifiée dans le cancer du sein précoce protège contre l'apparition de nouvelles tumeurs primaires. Le protocole chimiothérapeutique le plus courant est celui à base de cyclophosphamide, de méthotrexate et de 5-fluorouracile (CMF) chez les patientes présentant des récepteurs d'œstrogènes négatifs, avec l'ajout de tamoxifène chez les patientes présentant des récepteurs d'œstrogènes positifs.

Un schéma posologique et un calendrier CMF typiques comprennent 12 cycles de cyclophosphamide à 100 mg/m² par voie orale les jours 1 à 14, de méthotrexate à 40 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 et 8, et de 5-fluorouracile à 600 mg/m² par voie intraveineuse les jours 1 et 8. Le tamoxifène, à raison de 10 mg deux fois par jour par voie orale, est ajouté chez les patientes présentant des ganglions positifs.

Réduction de la posologie en traitement combiné

Lorsque le Fluorouracile injectable est associé à d'autres cytostatiques présentant un profil de toxicité similaire ou à une radiothérapie, la posologie recommandée doit être réduite en conséquence.

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 Fluorouracile injectable 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:

- Stomatite, mucosite ou œsophagite importante, diarrhées ou vomissements sévères, ou développement d'ulcères ou de saignements gastro-intestinaux.
- Leucopénie (décompte leucocytaire sous 3000/mm³), thrombocytopénie (numération plaquettaire sous 80 000/mm³) ou granulocytopénie (sous 1500/mm³).
- Toxicité du système nerveux central ou périphérique, incluant l'ataxie et les tremblements.
- Toxicité cardiaque.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Dilution

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

Le Fluorouracile injectable (50 mg/mL) pour perfusion intraveineuse peut être dilué dans des poches ou flacons à perfusion en plastique, jusqu'à une concentration finale de 2 mg/mL dans une solution de dextrose pour injection à 5 %. La solution doit être diluée juste avant l'administration et utilisée dans les 24 heures. Toute solution inutilisée après ce délai doit être jetée afin d'éviter tout risque de contamination microbienne.

4.4 Administration

Instructions pour la distribution à partir d'un flacon grand format pour pharmacies

L'utilisation des flacons grand format pour pharmacies est réservée aux hôpitaux disposant d'un programme reconnu de préparation de solutions intraveineuses. Le flacon grand format pour pharmacies est destiné à une seule ponction, à des distributions multiples et à un usage intraveineux uniquement. La distribution à partir du flacon de gros de pharmacie doit être effectuée dès que possible, de préférence dans les 8 heures suivant l'ouverture initiale.

Le Fluorouracile injectable (50 mg/mL) ne doit pas être mélangé directement avec d'autres agents chimiothérapeutiques ou additifs intraveineux.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, les mélanges intraveineux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle visant à vérifier leur clarté, l'absence de particules, de précipités, de décoloration et de fuites avant l'administration, lorsque la solution et le récipient le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, des précipités, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

5 Surdose

Les symptômes principaux d'une surdose sont : nausées, vomissements, diarrhées, stomatite, œsophagopharyngite, ulcérations et saignements gastro-intestinaux, hémorragies de n'importe quel site et hypoplasie de la moelle osseuse (incluant la thrombocytopénie, la leucopénie et l'agranulocytose). Le triacétate d'uridine est un antidote spécifique utilisé dans le traitement du surdosage de 5-fluorouracile ou des effets indésirables graves à apparition précoce. Il doit être administré dans les 96 heures suivant la fin de la perfusion de 5-fluorouracile. En l'absence de triacétate d'uridine, le traitement est symptomatique et de soutien. 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution, 50 mg/mL	Eau pour injection, hydroxyde de sodium.

Le Fluorouracile injectable (50 mg/mL) est une solution stérile de fluorouracile à 50 mg/mL dans de l'eau pour préparations injectables, sans agent de conservation. Le pH de la solution est ajusté à une valeur comprise entre 8,5 et 9,3 à l'aide d'hydroxyde de sodium.

Le Fluorouracile injectable est disponible sous les formes suivantes :

250 mg/5 ml, 500 mg/10 ml, 1 g/20 ml et 5 g/100 ml, sous forme de solution stérile sans agent de conservation en flacons grand format pour pharmacies (emballages individuels).

L'utilisation des flacons grand format pour pharmacies est réservée aux hôpitaux disposant d'un programme reconnu de préparation de mélanges intraveineux. Le flacon grand format pour pharmacies est destiné à une seule ponction, à des distributions multiples et à un usage intraveineux uniquement.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

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

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 faible risque.

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 qui 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.

Cancérogenèse et génotoxicité

Des résultats mutagènes positifs ont été observés lors des tests habituels de dépistage de mutagénicité (voir [16 Toxicologie non clinique, Génotoxicité](#)).

Les femmes en âge de procréer devraient être conseillées d'éviter de tomber enceintes pendant le traitement par le 5-fluorouracile (voir [7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières](#)). Il est conseillé aux hommes de ne pas avoir d'enfants pendant le traitement.

Appareil cardiovasculaire

Le 5-fluorouracile peut provoquer une ischémie myocardique, de l'angine, des douleurs précordiales, des arythmies cardiaques, de l'ischémie et une insuffisance cardiaque. En cas de toxicité cardiaque, la poursuite du traitement par le 5-fluorouracile n'est pas recommandée.

Système endocrinien et métabolisme

Déficiences en enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

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

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 présentant certaines variantes hétérozygotes du gène DPYD (p. ex., la variante DPYD*2A) qui peuvent entraîner une déficience partielle en DPD ont montré un risque accru de toxicité sévère lorsqu'ils sont traités avec de la 5-fluorouracile. Pour les patients présentant une déficience partielle en DPD où les bénéfices de la 5-fluorouracile sont jugés supérieurs aux risques (en tenant compte de l'adéquation d'un schéma thérapeutique alternatif de chimiothérapie non fluoropyrimidine), ces patients doivent être traités avec une extrême prudence, en commençant par une réduction substantielle de la dose et un suivi fréquent et un ajustement de la dose en fonction de la toxicité.

Le dépistage de la carence en DPD devrait être effectué, en fonction de la disponibilité locale et des recommandations actuelles, avant d'initier le traitement par le Fluorouracile injectable, à moins que le traitement immédiat soit nécessaire.

Chez les patients présentant une déficience en DPD non reconnue traités avec du 5-fluorouracile ainsi que chez les patients qui testent négatifs pour des variations spécifiques du gène DPYD, des toxicités mettant la vie en danger se manifestant sous forme de surdose aiguë peuvent survenir. En cas de toxicité aiguë de grade 2 à 4, le traitement doit être immédiatement interrompu. L'interruption permanente doit être envisagée en fonction de l'évaluation clinique de l'apparition, de la durée et de la gravité des toxicités observées (voir [4 Posologie et administration](#)).

Appareil digestif

Diarrhée

Le 5-fluorouracile peut provoquer de graves diarrhées ou vomissements, ou des ulcères gastro-intestinaux ou des saignements. La diarrhée répond généralement aux agents antidiarrhéiques (voir [4 Posologie et administration](#)). En cas de toxicité gastro-intestinale sévère, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement par le 5-fluorouracile.

Système sanguin et lymphatique

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/mm³ avec une granulocytopenie marquée (moins de 1000/mm³), il est recommandé que le patient soit étroitement suivi et que l'on considère une antibiothérapie prophylactique. Pendant le traitement d'entretien, des formules sanguines avant chaque série de traitements sont suffisantes.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés lors de l'administration de 5-fluorouracile (voir [Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Système immunitaire

Réactions cutanées

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 [8 Effets indésirables, Peau](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

- Le dépistage de la carence en DPD devrait être effectué, en fonction de la disponibilité locale et des recommandations actuelles, avant d'initier le traitement par le Fluorouracile injectable, à moins que le traitement immédiat soit nécessaire (voir [7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme](#)).
- Les patients doivent être soigneusement surveillés pour détecter tout signe de toxicité (voir [4 Posologie et administration](#)).
- Les patients souffrant de diarrhée sévère doivent être surveillés pour des symptômes de déshydratation (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil digestif](#)).
- Les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale doivent être soigneusement surveillés lors de l'administration de 5-fluorouracile (voir [7 Mises en garde et précautions; 4 Posologie et administration, Insuffisance hépatique](#)).
- Un test de grossesse est recommandé pour les femmes en âge de procréer avant le début du traitement par 5-fluorouracile (voir [7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières](#)).

Système nerveux

Le fluorouracile peut causer une toxicité neurologique comprenant ataxie, dysarthrie, nystagmus, désorientation, céphalée, confusion, euphorie, syndrome cérébelleux aigu (qui peut persister après l'arrêt du traitement). Dysfonctionnement extrapyramidal ou cortical (généralement réversible). Des cas isolés de leucoencéphalopathie ont également été rapportés. En cas de toxicité neurologique, la poursuite du traitement par le fluorouracile n'est pas recommandée.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

En raison de l'altération de la fonction de la moelle osseuse dans l'azotémie, secondaire à une insuffisance rénale, un ajustement de la dose de 5-fluorouracile est recommandé (voir section [4 Posologie et administration](#)).

Santé reproductive

- **Fertilité**

Sur la base des preuves provenant d'études animales, le 5-fluorouracile peut nuire à la fertilité des femmes et des hommes en âge de procréer (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

- **Contraception féminine**

Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées d'éviter de devenir enceintes pendant le traitement par le 5-fluorouracile et de bénéficier d'une consultation appropriée si elles n'utilisent pas actuellement de contraceptifs. Une méthode contraceptive efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de 5-fluorouracile. Si la patiente devient enceinte pendant le traitement par le 5-fluorouracile, les dangers potentiels pour le fœtus doivent être expliqués. Des tests de grossesse sont recommandés pour les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par le 5-fluorouracile (voir [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

- **Contraception masculine**

Les patients masculins ayant des partenaires féminines ayant un potentiel reproductif devraient utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après la dernière dose de 5-fluorouracile.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 [16 Toxicologie non clinique, Tératologie](#)). Donc, ce médicament ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants et adolescents

Pédiatrie (≤ 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des stomatites, des mucosites et des œsophagopharyngites (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'alopécie et de dermatite peuvent être observés en nombre substantiel. Les patients devraient être avisés de la possibilité d'alopécie. Puisque l'alopécie 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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, une nécrose hépatique fatale, ont été observées.

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

Gastro-intestinal : Ulcérations et saignements gastro-intestinaux.

Neurologique : 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 leucoencéphalopathie ont aussi été rapportés.

Ophtalmique : Changements visuels; photophobie; dérangements et larmoiements 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.

Peau : Sécheresse de la peau; formation de rhagades; photosensibilité manifestée par de l'érythème ou une pigmentation accrue de la peau; syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome des mains et des pieds), se manifeste par des picotements dans les mains et des pieds suivis de douleur, d'érythème et d'enflure. Le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire 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.

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.

9 Interactions médicamenteuses

9.4 Interactions médicament-médicament

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 [2 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.

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 côlon 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.

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.

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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens 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.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le fluorouracile (5-fluorouracile) est un antimétabolite de type pyrimidine fluorée dont la structure est similaire à l'uracile, une des bases nécessaires à la croissance et la division cellulaire.

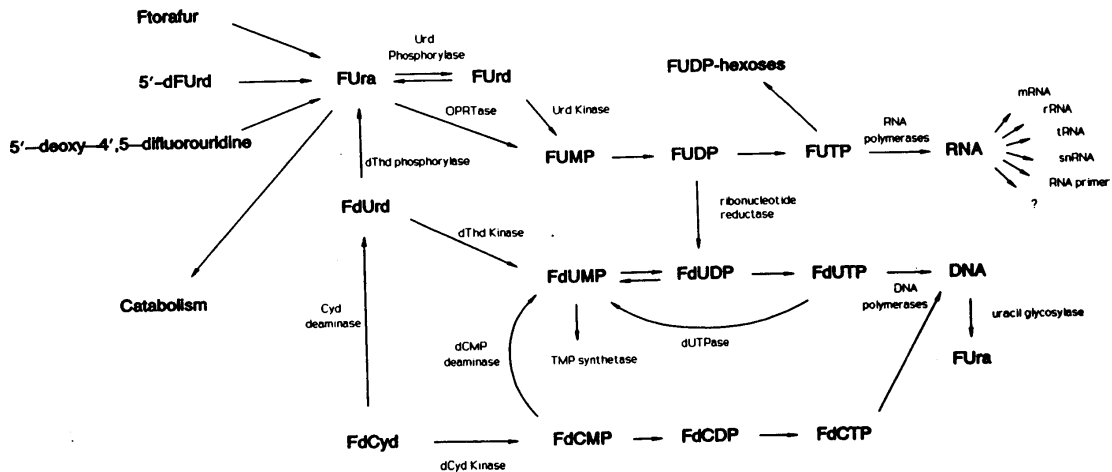


Figure 1

Son utilité relève du fait que certaines tumeurs utilisent préférentiellement l'uracile pour la biosynthèse des acides nucléiques. Dans les cellules, le 5-fluorouracile est métabolisé en 5-fluorouridine triphosphate (F-UTP), en 2-déoxyfluorouridine monophosphate (dF-UMP), et en 2-déoxyfluorouridine triphosphate (dF-UTP) à des concentrations suffisantes pour causer de la cytotoxicité en ciblant l'ADN et l'ARN (voir [Figure 1](#)). Le dF-UMP est la forme cytotoxique intracellulaire du 5-fluorouracile. Il entre en compétition avec le d-UMP (désoxyuridine 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'humain. Il y a aussi eu occasionnellement des cas de régression des tumeurs.

10.3 Pharmacocinétique

L'état d'équilibre de la concentration plasmatique du 5-fluorouracile après une dose en IV bolus de 400-600 mg/m² (10-15 mg/kg) varie entre 0,1 et 1,0 mM. Suivant une perfusion continue de 1100 mg/m²/jour, des concentrations plasmatiques entre 0,5 et 2,5 mcM sont observées. Le 5-fluorouracile pénètre facilement la barrière hémato-encéphalique et des concentrations dans le LCS de l'ordre d'environ 7 mcM 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 IV. 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 IV. 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 (p. 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.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 et 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière et du gel.

Le produit est conditionné dans un flacon en verre blanc. Il est recommandé de conserver le flacon dans son emballage jusqu'au moment de l'utilisation. Avant utilisation, il convient de vérifier que le flacon de Fluorouracile injectable ne présente pas de dommages ni de signes visibles de fuite. En cas de signes de bris ou de fuite du flacon, ne pas utiliser le produit. Incinérer l'emballage non ouvert.

Bien que la solution de Le Fluorouracile injectable (5- fluorouracile) puisse se décolorer légèrement durant l'entreposage, cela n'altère en rien la teneur et l'innocuité du médicament. Il est déconseillé d'utiliser une solution très colorée, car une couleur plus intense est le signe d'une dégradation.

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.

La distribution à partir du flacon de grand format pour pharmacies doit être effectuée dès que possible, de préférence dans les 8 heures suivant l'ouverture initiale.

12 Particularités de manipulation du produit

Le fluorouracile (5-fluorouracile) doit être administré par des personnes expérimentées dans l'utilisation de la thérapie antinéoplasique. Le fluorouracile est à la fois un irritant et un médicament hautement toxique. Le personnel professionnel administrant le 5-fluorouracile doit faire preuve d'une

attention particulière pour prévenir les déversements et le contact avec le médicament. En cas de contact avec la peau, la zone doit être soigneusement lavée avec du savon et de l'eau froide et le matériel utilisé pour le nettoyage doit être éliminé par incinération. En cas de contact avec les yeux, irriguez immédiatement avec de l'eau et contactez un médecin. En cas d'inhalation ou d'ingestion, demandez une attention médicale immédiate.

1. Comme pour tous les agents antinéoplasiques, le personnel manipulant ces agents devrait porter des gants en chlorure de polyvinyle, des lunettes protectrices, une blouse et un masque jetables, et devrait travailler sous une hotte à flux laminaire vertical.
2. Le 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.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Nom propre : Fluorouracile (5-FU)

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_3FN_2O_2$; 130,1 g/mol

Formule de structure :

Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre cristalline, presque inodore, blanche à presque blanche. Le point de fusion est 280-284 °C.

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

14 Études cliniques

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 Microbiologie

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 thymidylique, une réaction importante dans la synthèse de l'ADN.

Humains

Chez l'humain, 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 thymidylique 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'humain, 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.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

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.)			
	IV	SC	IP	PO
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 aigüe 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	SC
Rats	6-12	14	SC
Lapins	2,5	30	SC
Chiens	3-12 ^a	65 ^b	SC

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.

Cancérogénicité

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 durée avec du 5-fluorouracile. On a

administré du 5-fluorouracile IP 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 IV 33 mg/kg de poids corporel pour 52 semaines, suivi d'observations pour le reste de leur vie, sans aucune preuve de carcinogénèse.

Génotoxicité

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*.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 ou de 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 postimplantation, 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'humain. 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.

17 Monographies de référence

1. Fluorouracile Injectable USP, solution, 50 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 227813, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI. (07 août 2019)
2. Injection de fluorouracile, solution, 50 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 290778, monographie de produit, Sandoz Canada Inc. 8 mai 2025

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **FLUOROURACILE INJECTABLE**

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Fluorouracile injectable**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Fluorouracile injectable**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves de Fluorouracile injectable comprennent :

- **Réactions cutanées sévères** : cela inclut le syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] et la nécrolyse épidermique toxique [NET]. Certains cas ont été mortels.
- **Toxicité sévère, y compris la mort, chez les patients qui n'ont pas une enzyme appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)**. Si vous manquez de cette enzyme, vous ne devez pas prendre Fluorouracile injectable. Votre professionnel de santé pourrait vérifier si vous avez cette enzyme avant que vous ne preniez Fluorouracile injectable.

Voir le tableau des **Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard** ci-dessous pour plus d'informations.

À quoi sert le Fluorouracile injectable :

- Le Fluorouracile injectable est utilisé chez les adultes pour la prise en charge palliative des cancers suivants : côlon et rectum, sein, estomac, pancréas, prostate, ovaires, vessie, tête et cou.
 - Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres traitements, tels que la radiothérapie ou d'autres traitements anticancéreux.
 - La prise en charge palliative signifie qu'elle peut aider à soulager vos symptômes mais ne guérira pas votre maladie.
- Le Fluorouracile injectable en solution injectable est utilisé chez l'adulte après d'autres traitements pour aider à prévenir la réapparition d'un cancer colorectal ou d'un cancer du sein.

Comment fonctionne le Fluorouracile injectable :

Le Fluorouracile injectable est un agent antinéoplasique qui contient l'ingrédient médicamenteux fluorouracile (5-fluorouracile). Ces médicaments interfèrent avec la croissance des cellules qui se divisent rapidement dans le corps, y compris les cellules cancéreuses. Ils empêchent la croissance des cellules cancéreuses et les tuent.

Les ingrédients de Fluorouracile injectable sont :

Ingrédient médicamenteux : fluorouracile (5-fluorouracile)

Ingrédients non médicinaux : hydroxyde de sodium, eau pour injection

Le Fluorouracile injectable se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution ; 250 mg/5 mL, 500 mg/10 mL, 1 g/20 mL and 5 g/100 mL (50 mg / mL)

N'utilisez pas le Fluorouracile injectable dans les cas suivants :

- vous êtes enceinte
- vous avez un statut nutritionnel pauvre
- vous êtes atteint d'une hypoplasie médullaire sévère
- vous êtes atteint d'une infection potentiellement grave
- vous présentez une hypersensibilité au Fluorouracile injectable, au fluorouracile (5 fluorouracile) ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Fluorouracile injectable
- vous êtes présentement traité, ou avez été traité au cours des 4 dernières semaines, avec de la brivudine, de la sorivudine ou un médicament similaire, utilisé pour traiter l'infection virale de l'herpès zoster (varicelle ou zona)
- on vous a dit que vous n'avez pas une enzyme appelée dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser le Fluorouracile injectable, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez récemment subi une chirurgie majeure
- si vous avez reçu de hautes doses d'irradiation dans des régions contenant de la moelle osseuse (pelvis, colonne vertébrale, côtes, etc.)
- si vous avez été traité avec d'autres agents myélogépresseurs
- si vous avez des tumeurs dans votre moelle osseuse qui se sont propagées à partir d'autres endroits de votre corps (métastatiques)
- si vous êtes atteint d'insuffisance rénale ou hépatique
- si vous prévoyez devenir enceinte
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter

Autres mises en garde :

- **Fertilité :** Le Fluorouracile injectable peut altérer la fertilité chez les patients masculins et féminins.
- **Patientes féminines :**
 - Vous ne devriez pas tomber enceinte pendant que vous prenez le Fluorouracile injectable. Cela pourrait nuire à votre enfant à naître.
 - Avant de commencer à prendre le Fluorouracile injectable, il est recommandé de faire un test de grossesse pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.
 - Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous prenez le Fluorouracile injectable et pendant six mois après l'avoir arrêtée. Parlez à votre professionnel de santé des méthodes de contraception efficaces.
 - Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez le Fluorouracile injectable. On ne sait pas si cela passe dans le lait maternel. Parlez à votre professionnel de santé des moyens de nourrir votre bébé pendant le traitement.

- **Patients masculins :**
 - Vous ne devriez pas engendrer un enfant pendant que vous prenez le Fluorouracile injectable.
 - Si votre partenaire féminine est en âge de procréer, vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant que vous prenez le Fluorouracile injectable et pendant 3 mois après l'avoir arrêtée. Parlez à votre professionnel de santé des méthodes de contraception efficaces pour vous et votre partenaire.
- **Tests sanguins et suivi :**
 - Le Fluorouracile injectable peut affecter vos taux de cellules sanguines, en particulier votre niveau de globules blancs. Il peut également provoquer une toxicité et des effets secondaires associés. Pour cette raison, votre professionnel de santé effectuera des prises de sang fréquentes, surtout lorsque vous commencerez à prendre le Fluorouracile injectable, et vous surveillera pour d'autres effets secondaires. Ils pourraient modifier, réduire ou arrêter votre dose pendant une période donnée en fonction des résultats de vos analyses de sang ou si d'autres effets secondaires apparaissent.
 - Le Fluorouracile injectable peut affecter les résultats de certains tests urinaires. Si vous devez passer des tests urinaires, informez le professionnel de santé qui effectue le test que vous prenez du Fluorouracile injectable.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec le Fluorouracile injectable :

- médicaments utilisés pour traiter certaines infections virales comme la varicelle ou le zona, comme la brivudine, la sorivudine
- la leucovorine (acide folinique), un médicament utilisé pour prévenir les effets nocifs des médicaments de chimiothérapie contre le cancer
- 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
- la cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et l'indigestion acide
- le métronidazole, un médicament antibiotique et antiparasitaire utilisé pour traiter les infections
- un médicament anticoagulant, comme la warfarine et d'autres médicaments coumariniques

Comment utiliser Le Fluorouracile injectable :

- Le Fluorouracile injectable vous sera administré dans un établissement de santé.
- Le Fluorouracile injectable vous sera administré directement dans une veine (par voie intraveineuse) par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des médicaments contre le cancer.

Dose habituelle :

Votre professionnel de santé décidera de la dose et de la durée du traitement qui vous conviennent en fonction de votre poids ou de votre surface corporelle et de l'affection traitée.

Surdose :

Les symptômes principaux d'une surdose sont les suivants :

- nausées
- vomissements
- diarrhées
- inflammation de la bouche, de la langue et de la gorge (stomatite)
- inflammation de l'œsophage
- ulcérations et saignements gastro-intestinaux (vomissements de sang ou sang dans les selles)
- saignement inhabituel provenant de n'importe quelle partie du corps (hémorragie)
- hypoplasie de la moelle osseuse (incluant la thrombocytopénie, la leucopénie et l'agranulocytose).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Fluorouracile injectable, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Parlez à votre professionnel de la santé si vous soupçonnez une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation du Fluorouracile injectable :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez le Fluorouracile injectable. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- perte d'appétit
- perte de cheveux
- éruption cutanée, irritation
- sécheresse de la peau
- irritation oculaire, problèmes de vision
- changements au niveau des ongles, y compris la perte des ongles
- céphalée

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Diarrhée		✓	
Nausée		✓	
Vomissement		✓	
Leucopénie / neutropénie (diminution des globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes grippaux		✓	

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Stomatite (inflammation de la bouche, de la gorge et de la langue) : lésions, ulcères, rougeur, douleur ou gonflement de la bouche y compris à l'intérieur, de la langue ou de la gorge, problèmes pour manger		√	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) (éruption cutanée sévère) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnés de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles et de glandes enflées			√
Rare			
Suppression de la moelle osseuse (une grande diminution de la production de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes par la moelle osseuse) : saignements, ecchymoses, saignements de nez, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection			√
Infection : toux, fièvre, frissons, douleur lors de la miction, mal de gorge		√	
Problèmes cardiaques : douleur thoracique, rythme cardiaque anormal, évanouissement, cœur		√	

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
qui saute un battement, essoufflement, gonflement des chevilles ou des jambes, faiblesse			
Saignement gastrointestinal : douleur à l'estomac, vomissements de sang, sang dans les selles, selles noires ou de couleur goudron.		✓	
Problèmes hépatiques : douleur abdominale, urine foncée, fatigue, selles de couleur claire, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		✓	
Toxicité du système nerveux : manque de coordination ou d'équilibre, tremblements, troubles de la parole, désorientation, maux de tête, confusion, faiblesse, mouvements oculaires rapides et incontrôlés, perte de la vue, changements de personnalité ou d'humeur			✓
Syndrome mains-pieds : picotements, engourdissements, douleur, gonflement, rougeur ou ampoules des paumes des mains ou des plantes des pieds		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Le Fluorouracile injectable sera conservé par votre professionnel de santé.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur le Fluorouracile injectable :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant <http://www.gmprx.com> ou peut être obtenu en téléphonant au 416-444-4467.

Le présent feuillet a été rédigé par Partenaires Médicaux Génériques Inc.

Date d'approbation : 2026-06-26