Pfizer
23-25, avenue du Docteur Lannelongue
F-75668 Paris Cedex 14
Tél : (33) (0)1 58 07 30 00

Information destinée aux pharmaciens hospitaliers

<u>Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire de la spécialité importée d'Allemagne :</u>

Fluorouracil Hikma 50 mg/ml Injektionslösung
(Boite de 1 flacon de 100 ml)

Paris, le 09 octobre 2026

Madame, Monsieur, Chère Consœur et Cher Confrère,

Dans le cadre de la **tension d'approvisionnement** de la spécialité **FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Boite de 1 flacon en verre de 100 mL - Code CIP : 34009 550 902 5 0**, Pfizer, en accord avec l'ANSM, met à votre disposition, à titre exceptionnel et transitoire des unités importées d'Allemagne de la spécialité :

Fluorouracil Hikma 50 mg/ml Injektionslösung (Boite de 1 flacon de 100 ml)

Cette spécialité initialement destinée au marché allemand dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché en Allemagne par le laboratoire HIKMA.

Dans le cadre de cette importation, Pfizer prend en charge l'exploitation temporaire de cette spécialité importée, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations Qualité éventuelles.

La spécialité importée est **similaire** à la spécialité **FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Boite de 1 flacon en verre de 100 mL - Code CIP : 34009 550 902 5 0** présente sur le marché français en termes de **concentration en fluorouracile (5 000 mg/100 mL)** et de **voie d'administration (Voie Intraveineuse)**

Pfizer - Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570,00 € - PFIZER locataire-gérant de Pfizer Holding France
RCS Paris 433 623 550 - SIREN 433 623 550 - SIRET 433 623 550 00020 - N° TVA intra-communautaire : FR 73 433 623 550

Des avancées qui changent la vie des patients®

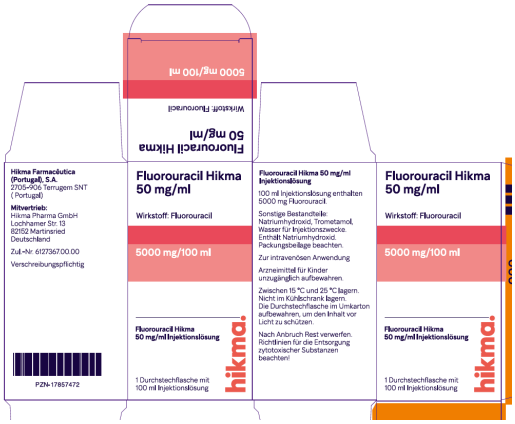
pfizer.fr

	Médicament français	Médicament initialement destiné au marché allemand
Dénomination commerciale	**FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**	**Fluorouracil Hikma 50 mg/ml Injektionslösung**
DCI	fluorouracile	fluorouracile
Concentration	50 mg/mL	50 mg/mL
Volume du flacon	100 mL	100 mL
Quantité totale de principe actif par flacon	5 000 mg	5 000 mg
Excipients	Hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables. **Excipient à effet notoire : 1 mL de solution contient entre 8,74 et 9,54 mg de sodium**	Hydroxyde de sodium, trométamol, eau pour préparations injectables. **Flacon de 100 ml solution injectable : Ce médicament contient 575 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 28,75 % de l'apport journalier maximal en sodium recommandé par l'OMS pour un adulte**.
Mode d'administration	Voie intraveineuse. Exceptionnellement, en perfusion intra-artérielle hépatique lente. En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Ne pas administrer par voie intramusculaire. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation […]. Dilutions 15 mL de solution injectable peuvent être mélangés à 250 mL de solutions suivantes : • Chlorure de sodium à 0,9 %, • Glucose à 5 %, • Glucose à 10 %, • Glucose à 2,5 % + chlorure de sodium à 0,45 %, • Solution de Ringer, • Solution de Hartmann.	Fluorouracil Hikma ne doit être administré que par voie intraveineuse […] Fluorouracil Hikma est administré par voie intraveineuse en bolus ou en perfusion (continue). Le fluorouracile Hikma peut être injecté non dilué, pour la perfusion, la dose appropriée est diluée avec 300 à 500 ml de solution saline à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

Pfizer - Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570,00 € - PFIZER locataire-gérant de Pfizer Holding France
RCS Paris 433 623 550 - SIREN 433 623 550 - SIRET 433 623 550 00020 - N° TVA intra-communautaire : FR 73 433 623 550

Des avancées qui changent la vie des patients®

pfizer.fr

	Médicament français	Médicament initialement destiné au marché allemand
Précautions particulières de conservation	**A conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C.** Ce médicament est sensible à la lumière, conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur. Une exposition à une température inférieure à 15 °C risque de provoquer l'apparition de particules, phénomène réversible par simple réchauffage du flacon (voir rubrique 6.6).	**Conservez le flacon dans l'emballage extérieur pour protéger le contenu de la lumière. Conserver entre 15 °C et 25 °C !** Ne pas conserver au réfrigérateur. S'il est stocké en dessous de 15 °C, la précipitation des cristaux est possible. Avant utilisation, il faut donc vérifier si des cristaux se sont formés. Ceux-ci peuvent être remis en solution en les chauffant à 60 °C dans un bain-marie et en les secouant vigoureusement ; La qualité du produit n'est pas affectée. Laisser refroidir à la température du corps avant l'injection.
Conditionnement primaire et secondaire	 	 

Pfizer - Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570,00 € - PFIZER locataire-gérant de Pfizer Holding France
RCS Paris 433 623 550 - SIREN 433 623 550 - SIRET 433 623 550 00020 - N° TVA intra-communautaire : FR 73 433 623 550

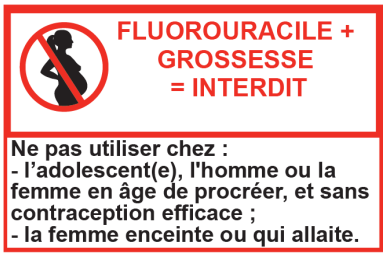
Des avancées qui changent la vie des patients®

pfizer.fr

Il est important de rappeler que la préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Les éléments du conditionnement et la notice de la spécialité importée comportent des mentions rédigées uniquement en allemand. De plus, les mentions spécifiques à la France (code CIP, conditions de prescription et de délivrance, code Datamatrix France, informations sur l'exploitant, etc.) ne figurent pas sur l'étiquetage.

Il conviendra donc de prendre connaissance du pictogramme présent sur le conditionnement de la spécialité habituellement commercialisée en France qui s'applique également à la spécialité importée :



Par ailleurs, les unités importées sont accompagnées des documents suivants :

- Le présent courrier d'information,
- Une copie du RCP de la spécialité allemande **Fluorouracil Hikma 50 mg/ml Injektionslösung** traduit en français

Vous pouvez également accéder à tout instant au RCP et à la notice de spécialité habituellement commercialisée en France **FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion** à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

Nous vous remercions de partager ces informations avec vos équipes et les professionnels de santé concernés de votre établissement.

Pfizer - Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570,00 € - PFIZER locataire-gérant de Pfizer Holding France
RCS Paris 433 623 550 - SIREN 433 623 550 - SIRET 433 623 550 00020 - N° TVA intra-communautaire : FR 73 433 623 550

Des avancées qui changent la vie des patients®

pfizer.fr

<u>Pour rappel, les indications thérapeutiques de FLUOROURACILE PFIZER 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion sont :</u>

- *Adénocarcinomes digestifs évolués.*
- *Cancers colorectaux après résection en situation adjuvante.*
- *Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes.*
- *Adénocarcinomes ovariens.*
- *Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagiennes.*

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

Pour toute question d'information médicale, ou réclamation qualité, vous pouvez nous contacter au 01 58 07 34 40 ou sur www.pfizermedicalinformation.fr.

Pour toute déclaration de cas de pharmacovigilance, vous pouvez nous contacter au 01 58 07 33 89 ou par e-mail à FRA.AEReporting@pfizer.com

Conscients des désagréments causés par cette situation, nous vous remercions pour votre compréhension et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur et Cher Confrère, l'expression de notre considération distinguée.

Franck Le Breguero
Pharmacien Responsable

Pfizer - Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570,00 € - PFIZER locataire-gérant de Pfizer Holding France
RCS Paris 433 623 550 - SIREN 433 623 550 - SIRET 433 623 550 00020 - N° TVA intra-communautaire : FR 73 433 623 550

Des avancées qui changent la vie des patients®

pfizer.fr

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluorouracile Hikma 50 mg/mL solution injectable
Substance active : 5-fluorouracile

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution injectable contient 50 mg de fluorouracile.

1 flacon de 5 mL de solution injectable contient 250 mg de fluorouracile.
1 flacon de 10 mL de solution injectable contient 500 mg de fluorouracile.
1 flacon de 20 mL de solution injectable contient 1 000 mg de fluorouracile.
1 flacon de 100 mL de solution injectable contient 5 000 mg de fluorouracile.
1 flacon de 200 mL de solution injectable contient 10 000 mg de fluorouracile.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
Solution limpide, incolore à presque incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Cancer colorectal avancé et/ou métastatique
- Chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon de stade III (T1-4 N1-2) après résection curative préalable de la tumeur primitive
- Chimiothérapie adjuvante du carcinome rectal de stade II (T3-4) et III (T1-4 N1-2) après résection curative préalable de la tumeur primitive
- Cancer gastrique avancé
- Carcinome pancréatique avancé
- Carcinome œsophagien avancé
- Cancer du sein avancé et/ou métastatique
- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif primitif
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou :
  - chez les patients naïfs de traitement présentant des tumeurs localement avancées inopérables
  - en cas de récidives locales et de métastases à distance

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fluorouracile Hikma ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans les thérapies antitumorales. Pendant la phase initiale, une hospitalisation du patient doit être envisagée.

Fluorouracile Hikma peut être administré en monochimiothérapie, dans le cadre d'une polychimiothérapie ou en association avec le folinate. Etant donné que la voie d'administration et les recommandations posologiques pour le fluorouracile (5-FU) varient fortement, seules des recommandations générales pour le 5-FU peuvent être données.
La posologie exacte est indiquée dans les protocoles de traitement qui se sont avérés efficaces dans le traitement de chaque pathologie.

Cancer colorectal avancé ou métastatique
Différents protocoles de traitement et dosages soient utilisés sans qu'une posologie optimale ait été établie.
Les schémas suivants ont été utilisés pour le traitement du cancer colorectal avancé ou métastatique chez l'adulte et la personne âgée et sont présentés comme exemples.
Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de ces associations chez l'enfant :
Protocole thérapeutique bimensuel :
Une fois toutes les deux semaines, pendant 2 jours consécutifs (jours 1 et 2 du cycle), après une perfusion intraveineuse de 200 mg/m^2 de folinate de calcium pendant 2 heures, le 5-fluorouracile est administré en bolus de 400 mg/m^2, puis en perfusion de 600 mg/m^2 pendant 22 heures.
Protocole thérapeutique hebdomadaire :
Une fois par semaine, après une perfusion intraveineuse de 500 mg/m^2 de folinate de calcium pendant 2 heures, le 5-fluorouracile 500 mg/m^2 est administré par injection IV en bolus une heure après le début de la perfusion de folinate de calcium. Un cycle comprend 6 traitements hebdomadaires suivis d'une pause de 2 semaines.
Protocoles thérapeutiques mensuels :
Pendant 5 jours consécutifs, après une injection en bolus de folinate de calcium (20 mg/m^2), le 5-fluorouracile est administré à la dose de 425 mg/m^2 par injection IV en bolus ; répétition toutes les 4 à 5 semaines.
Pendant 5 jours consécutifs, après une injection en bolus de folinate de calcium (200 mg/m^2), le 5-fluorouracile est administré à la dose de 370 mg/m^2 par injection IV en bolus ; répétition toutes les 4 semaines.
Le nombre de cycles de répétition est à la discrétion du médecin traitant et dépend de la réponse au traitement et/ou de la survenue d'effets indésirables inacceptables. Pour les protocoles thérapeutiques hebdomadaires ou mensuels, le traitement associé est habituellement administré en 6 cycles.
Modification des doses de 5-fluorouracile :
En cas d'association avec le 5-fluorouracile, une modification des doses de 5-fluorouracile et des intervalles de traitement peut être nécessaire en fonction de l'état du patient, de la réponse clinique et de la toxicité dose-limitante, comme indiqué dans l'information produit du 5-fluorouracile. Il n'est pas nécessaire de réduire la posologie du folinate de calcium.

Chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon de stade III (T1-4 N1-2) après résection curative préalable de la tumeur primitive

Les schémas posologiques suivants sont actuellement recommandés : Protocole thérapeutique hebdomadaire :

Une fois par semaine pendant 6 semaines, après une perfusion intraveineuse de folinate de calcium (500 mg/m^2 de SC) pendant 2 heures, le 5-fluorouracile est administré par voie intraveineuse en bolus à la dose de 500 mg/m^2 de SC 1 heure après le début de la perfusion de folinate de calcium. La recommandation est de 6 cycles, avec une pause de 2 semaines entre les cures. Le traitement ne doit pas durer plus d'un an, indépendamment des ajustements posologiques ou des interruptions du traitement.

Protocole thérapeutique incluant l'acide folinique à faible dose :

Pendant 5 jours consécutifs, immédiatement après l'injection en bolus de folinate de calcium (20 mg/m^2), le 5-fluorouracile est administré par voie intraveineuse en bolus à la dose de 425 mg/m^2 pendant 6 cycles au total. Les cycles de traitement sont répétés après 4 et 8 semaines, puis toutes les 5 semaines.

Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la survenue d'effets indésirables toxiques.

Interruption du traitement en cas de toxicité hématologique :

Leucocytes < 3 500 ou thrombocytes < 100 000	Interrompre le traitement jusqu'à augmentation du nombre de leucocytes (≥ 3 500) et de thrombocytes (≥ 100 000)
Leucocytes < 2 500 ou thrombocytes < 75 000	Interrompre le traitement jusqu'à augmentation du nombre de leucocytes (≥ 3 500) et de thrombocytes (≥ 100 000) pendant au moins 3 semaines

Interruption du traitement en cas de survenue d'une toxicité gastro-intestinale (GI) :

Stomatite légère à modérée et/ou diarrhée légère (2 selles/jour)	Interrompre le traitement jusqu'à normalisation
Stomatite sévère et/ou diarrhée modérée à sévère (3 à 6 selles/jour)	Interrompre le traitement jusqu'à normalisation, mais pendant au moins 3 semaines
Hémorragies gastro-intestinales, diarrhée invalidante (≥ 7 selles/jour) ± dermatite exfoliative	Arrêter le traitement !

Chimiothérapie adjuvante du carcinome rectal de stade II (T3-4) et III (T1-4 N1-2) après résection curative préalable de la tumeur primitive

Dans le cadre d'une radiochimiothérapie, le 5-fluorouracile est administré par voie intraveineuse en bolus à la dose de 500 mg/m^2 de SC les jours 1 à 5 de la première et de la 5e semaine de traitement, avant le début de la radiothérapie. Pendant la radiothérapie qui suit, le 5-fluorouracile est administré à la même dose les jours 1 à 3 de la 9e et de la 13e semaine de traitement, puis (semaines 4 et 8 après la fin de la radiothérapie) par voie intraveineuse en bolus à la dose de 450 mg/m^2 de SC les jours 1 à 5.

Carcinome pancréatique avancé
En monochimiothérapie à des doses uniques quotidiennes de 400 à 500 mg/m^2 de surface corporelle (SC) en injection IV en bolus ou de 1 000 mg/m^2 de surface corporelle (SC) en perfusion IV continue.

Cancer gastrique avancé
En monochimiothérapie ou dans le cadre d'une polychimiothérapie, à des doses uniques quotidiennes de 500 à 600 mg/m^2 de SC en en injection IV en bolus.

Carcinome œsophagien avancé
En association avec le cisplatine, le 5-fluorouracile est administré en perfusion continue pendant 24 h à la dose de 1 000 mg/m^2 de SC les jours 1 à 5 d'un cycle de traitement (répétition toutes les 3 à 4 semaines).
Se référer à la littérature concernant l'utilisation du 5-fluorouracile/cisplatine dans le cadre d'une radiochimiothérapie combinée.

Cancer du sein avancé et/ou métastatique
Dans le cadre d'une polychimiothérapie, administré par voie intraveineuse à des doses uniques quotidiennes de 500 à 600 mg/m^2 de SC (p. ex. CMF, FAC).

Traitement adjuvant du cancer du sein invasif primitif
Dans le cadre d'une polychimiothérapie, Fluorouracile Hikma est administré par voie intraveineuse à des doses uniques quotidiennes de 500 à 600 mg/m^2 de SC (p. ex. CMF, FEC, FAC).

Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou
• chez les patients naïfs de traitement présentant des tumeurs localement avancées inopérables :
dans le cadre d'une radiochimiothérapie combinée (radiothérapie plus cisplatine/5-fluorouracile), le 5-fluorouracile est administré en perfusion continue pendant 24 heures à la dose de 1 000 mg/m^2 de SC les jours 1 à 5 d'un cycle de traitement (répétition toutes les 3 à 4 semaines).

• en cas de récidives locales et de métastases à distance :
en fonction de l'état général et des comorbidités éventuelles, le 5-fluorouracile est administré en perfusion continue pendant 24 heures à la dose de 1 000 mg/m^2 de SC les jours 1 à 5 d'un cycle de traitement en association avec le cisplatine (répétition toutes les 3 semaines) ou les jours 1 à 4 d'un cycle de traitement en association avec le carboplatine (répétition toutes les 3 semaines).

Arrêt du traitement, réduction de dose
Le traitement par Fluorouracile Hikma doit être arrêté immédiatement en cas de survenue des symptômes de toxicité suivants :
- leucocytopénie (< 2 000/µL) ;
- thrombocytopénie (< 50 000/µL) ;
- stomatite, œsophagite ;
- vomissements non contrôlés par l'administration d'un antiémétique ;
- diarrhée ;
- ulcérations et hémorragies gastro-intestinales ;
- autres hémorragies ;

- troubles neurotoxiques ;
- troubles cardiotoxiques.

Après remontée du nombre de leucocytes (≥ 3 000/µL) ou de plaquettes (≥ 70 000/µL), le traitement peut être repris à une dose réduite si nécessaire (voir tableau), sauf si d'autres effets indésirables (voir rubrique 4.8) empêchent la reprise du traitement.

Leucocytes/µL	**Thrombocytes/µL**	**Dose**
> 4 000	> 100 000	100 %
3 000-4 000	70 000-100 000	75 %
2 000-3 000	50 000-70 000	50 %
< 2 000	< 50 000	ARRÊT

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique
Aucune réduction de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale. Des diminutions de la dose, allant d'un tiers à la moitié dans les cas plus sévères, doivent être envisagées uniquement en cas d'insuffisance hépatique et rénale concomitante.
Si la concentration de bilirubine dépasse 5 mg/dL, Fluorouracile Hikma ne doit être utilisé qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice-risque.

Enfants
On ne dispose pas d'expériences suffisantes concernant l'efficacité et la sécurité du 5-FU chez l'enfant.

Mode d'administration
Fluorouracile Hikma est administré par voie intraveineuse en bolus ou en perfusion (continue). Fluorouracile Hikma peut être injecté non dilué ; pour la perfusion, la dose correspondante est diluée dans 300 à 500 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

Dans le cadre d'une polychimiothérapie, respecter les directives d'utilisation correspondantes (schémas thérapeutiques, incompatibilités, résumé des caractéristiques des autres agents cytotoxiques).

Lorsque le 5-FU est administré par voie intraveineuse en association avec le folinate pour le traitement du cancer colorectal avancé, les informations suivantes doivent être prises en compte :
- Folinate de calcium : en général, le folinate de calcium ne doit pas être mélangé avec le 5-FU dans la même injection ou perfusion IV. Fluorouracile Hikma est compatible avec Ribofolin® dans les conditions décrites à la rubrique 6.2 (voir également rubrique 6.2). En tenant compte de ces conditions, Fluorouracile Hikma et Ribofolin® peuvent être mélangés dans la même perfusion IV et administrés simultanément au patient par voie intraveineuse.
- Folinate de sodium : aucune incompatibilité n'est connue entre le 5-FU et le folinate de sodium. L'administration concomitante de 5-FU et de folinate de sodium par voie intraveineuse est possible.

Durée d'administration
La durée de l'administration est déterminée par le médecin traitant. Elle dépend du protocole de traitement. Le traitement doit être arrêté en cas d'absence de réponse tumorale, de progression de la maladie et de survenue d'effets indésirables empêchant la poursuite du traitement.

4.3 Contre-indications

Fluorouracile Hikma ne doit jamais être utilisé :
- en cas d'hypersensibilité au 5-FU ou à l'un des excipients ;
- en cas de myélosuppression ;
- en cas de modifications sévères de la numération sanguine ;
- en cas de troubles sévères de la fonction hépatique ;
- en cas d'infections aiguës ;
- en cas de déficit complet connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4). Traitement récent ou concomitant par brivudine (voir rubriques 4.4 et 4.5 concernant les interactions médicamenteuses) ;
- chez les patients en mauvais état général ;
- pendant la grossesse et l'allaitement (voir également rubrique 4.6).

Aucune vaccination active ne doit être effectuée pendant le traitement par 5-FU. Le contact avec les personnes vaccinées contre la polio doit être évité.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fluorouracile Hikma doit être administré uniquement par voie intraveineuse.

Les examens suivants sont recommandés avant et pendant le traitement par Fluorouracile hikma :
- inspection quotidienne de la cavité buccale et de la gorge pour détecter les modifications de la muqueuse ;
- numération formule sanguine incluant numération différentielle des globules blancs et thrombocytes avant chaque administration de Fluorouracile Hikma ;
- tests de la fonction rénale ;
- tests de la fonction hépatique.

Cardiotoxicité
Le traitement par fluoropyrimidines a été associé à une cardiotoxicité incluant infarctus du myocarde, angor, arythmies, myocardite, choc cardiogène, mort subite, cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome de tako-tsubo) et des modifications de l'ECG (y compris, dans de très rares cas, un allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les patients recevant une perfusion continue de 5-fluorouracile que chez les patients recevant une injection en bolus. Un antécédent connu de maladie coronaire peut être un facteur de risque de certains effets indésirables cardiaques. Par conséquent, la prudence est de mise lors du traitement de patients ayant présenté des douleurs thoraciques au cours des cycles de traitement et de patients atteints d'une maladie cardiaque connue. La fonction cardiaque doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par fluorouracile. Le traitement doit être arrêté en cas de cardiotoxicité sévère.

Encéphalopathie
Depuis la commercialisation, des cas d'encéphalopathies (incluant encéphalopathie hyperammoniémique, leucoencéphalopathie, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible [PRES] et encéphalopathie de Wernicke) liés au traitement par le 5-fluorouracile ont été rapportés. Les signes et symptômes d'encéphalopathie comprennent des modifications de l'état mental, une désorientation, un coma et une ataxie. Si l'un de ces symptômes survient, le traitement doit être immédiatement interrompu et un dosage des taux sériques d'ammoniaque et de vitamine B1 doit être effectué. En cas d'élévation des taux sériques d'ammoniaque ou de carence en vitamine B1, un traitement approprié doit être instauré. Une encéphalopathie hyperammoniémique survient souvent en association avec une acidose lactique.
Le fluorouracile doit être administré avec prudence aux patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique. Les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique peuvent présenter un risque accru d'hyperammoniémie et d'encéphalopathie hyperammoniémique.

Syndrome de lyse tumorale
Des cas de syndromes de lyse tumorale liés au traitement par le fluorouracile ont été rapportés depuis la commercialisation. Les patients présentant un risque accru de syndrome de lyse tumorale (par exemple, insuffisance rénale, hyperuricémie, charge tumorale élevée, progression rapide de la maladie) doivent être étroitement surveillés. Des mesures préventives (telles que l'hydratation et la correction des taux élevés d'acide urique) doivent être envisagées.

Un retard de cicatrisation des plaies peut survenir lors de l'utilisation du 5-FU. Par conséquent, le traitement par le 5-FU doit être décalé dans le temps chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure.

En cas d'administration concomitante de Fluorouracile Hikma et d'anticoagulants oraux, le taux de prothrombine doit être étroitement surveillé.

Les lésions de la paroi intestinale nécessitent un traitement symptomatique adapté à leur sévérité, par exemple une substitution liquidienne. Une diarrhée légère peut répondre aux médicaments antidiarrhéiques. Cependant, ils ne sont pas suffisants en cas de diarrhée modérée à sévère.

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)
L'activité de la DPD détermine la vitesse du catabolisme du 5-fluorouracile (voir rubrique 5.2). Les patients présentant un déficit en DPD présentent donc un risque accru de toxicité liée aux fluoropyrimidines, telle que stomatite, diarrhée, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité.
Une toxicité due à un déficit en DPD survient généralement au cours du premier cycle de traitement ou après une augmentation de la dose.

<u>Déficit complet en DPD</u>
Un déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % des Caucasiens). Les patients souffrant d'un déficit complet en DPD présentent un risque élevé de toxicité engageant le pronostic vital ou d'issue fatale et ne doivent pas être traités par Fluorouracile Hikma (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

On estime qu'un déficit partiel en DPD touche 3 à 9 % de la population caucasienne. Les patients souffrant d'un déficit partiel en DPD présentent un risque accru de toxicité grave et pouvant engager le pronostic vital. Une dose initiale réduite doit être envisagée afin de limiter cette toxicité. Un déficit en DPD doit être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association avec d'autres mesures de routine pour réduire la dose. Une réduction de la dose initiale peut affecter l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicité grave, les doses suivantes peuvent être augmentées sous étroite surveillance.

Recherche d'un déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à un examen phénotypique et/ou génotypique avant d'instaurer le traitement par Fluorouracile Hikma, bien qu'il existe des incertitudes quant aux méthodes optimales d'évaluation avant le traitement. Les recommandations cliniques applicables doivent être prises en compte.

Une insuffisance rénale peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines d'uracile. Par conséquent, il existe un risque accru de diagnostic errroné d'un déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

Les tests de dépistage de mutations rares du gène DPYD réalisés avant le traitement permettent d'identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variants de DPYD, c.1905+1G>A [également connu sous le nom de DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3, peuvent entraîner une absence totale ou une diminution de l'activité enzymatique de la DPD. D'autres variants rares peuvent également être associés à un risque accru de toxicité sévère ou engageant le pronostic vital.

On sait que certaines mutations hétérozygotes complexes et homozygotes dans le locus du gène DPYD (par exemple, des combinaisons des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou c.1679T>G) peuvent entraîner une absence complète ou presque complète d'activité enzymatique de la DPD.

Les patients porteurs de certains variants hétérozygotes du DPYD (y compris les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) présentent un risque accru de toxicité grave lorsqu'ils sont traités par fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez les patients caucasiens est d'environ 1 %, de 1,1 % pour c.2846A>T, de 2,6 à 6,3 % pour le variant c.1236G>A/HapB3 et de 0,07 à 0,1 % pour c.1679T>G.

Les informations sur la fréquence de ces quatre variants de DPYD dans les populations autres que les Caucasiens sont limitées. On suppose actuellement que les quatre variants de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) ne sont quasiment pas présents dans les populations d'origine africaine (afro-américaine) ou asiatique.

Caractérisation phénotypique d'un déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques d'uracile (U), un substrat endogène de la DPD, avant l'instauration du traitement.

Des concentrations élevées d'uracile avant le traitement sont associées à un risque accru de toxicité. Malgré les incertitudes concernant les seuils d'uracile définissant un déficit total et un déficit partiel en DPD, un taux sanguin d'uracile ≥ 16 ng/mL et

< 150 ng/mL doit être considéré comme un indicateur d'un déficit partiel en DPD et un facteur de risque accru de toxicité liée aux fluoropyrimidines. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/mL doit être considéré comme un indicateur d'un déficit total en DPD et comme un facteur de risque de toxicité liée aux fluoropyrimidines engageant le pronostic vital ou d'issue fatale. Les taux d'uracile dans le sang doivent être interprétés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir ci-dessus « Recherche d'un déficit en DPD »).

5-fluorouracile : suivi thérapeutique pharmacologique (STP)
Le STP du 5-fluorouracile peut améliorer les résultats cliniques chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracile, en réduisant la toxicité et en augmentant l'efficacité. L'ASC doit être comprise entre 20 et 30 mg x h/L.

La brivudine ne doit pas être administrée en concomitance avec le 5-fluorouracile. Des décès liés à l'interaction entre ces deux médicaments ont été rapportés. Un délai d'attente d'au moins 4 semaines doit être observé entre la fin du traitement par brivudine et le début du traitement par 5-fluorouracile. Le traitement par brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de 5-fluorouracile (voir rubriques 4.3 et 4.5).
En cas d'administration accidentelle de brivudine chez des patients traités par 5-fluorouracile, des mesures efficaces doivent être prises pour réduire la toxicité du 5-fluorouracile. Une hospitalisation immédiate est recommandée. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour prévenir les infections systémiques et la déshydratation.

Les patients prenant simultanément de la phénytoïne et du 5-fluorouracile doivent faire l'objet d'un suivi régulier en raison d'une augmentation possible du taux plasmatique de phénytoïne.

Le 5-FU peut avoir des effets mutagènes. Il est donc recommandé aux hommes traités par le 5-FU de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent et de se renseigner sur la conservation de sperme avant de commencer le traitement en raison de la possibilité de troubles graves de la spermatogenèse. Les femmes ne doivent pas tomber enceintes au cours du traitement par 5-FU.

Polychimiothérapie
Dans le cadre d'une polychimiothérapie, il convient de se référer au résumé des caractéristiques des autres agents cytotoxiques.

5-FU/folinate
Le folinate peut augmenter le risque de toxicité du 5-fluorouracile, en particulier chez les patients âgés ou affaiblis. Les signes les plus fréquents qui peuvent être dose-limitants sont la leucopénie, la mucite, la stomatite et/ou la diarrhée. Lorsque le folinate et le 5-FU sont administrés en association, la dose de 5-FU doit être davantage réduite en cas d'apparition d'une toxicité que lorsque le 5-fluorouracile est administré seul.

Le traitement associant le 5-fluorouracile et le folinate ne doit pas être instauré ou maintenu chez les patients présentant des symptômes de toxicité gastro-intestinale, quelle qu'en soit la sévérité, et ce, jusqu'à ce que le patient ne présente plus de

symptômes. La diarrhée pouvant être un signe de toxicité gastro-intestinale, les patients présentant une diarrhée doivent être étroitement surveillés jusqu'à ce qu'ils ne présentent plus de symptômes, car une détérioration clinique rapide conduisant au décès peut survenir. En cas de diarrhée et/ou de stomatite, il est conseillé de réduire la dose de 5-FU jusqu'à disparition complète des symptômes. En particulier, les personnes âgées et les patients qui sont dans un mauvais état général en raison de leur maladie sont exposés à un risque accru de survenue de ces toxicités. Par conséquent, une prudence particulière est de mise lors du traitement de ces patients.

Chez les patients âgés et les patients ayant reçu une radiothérapie antérieure, il est recommandé de débuter le traitement avec une dose réduite de 5-FU.

Fluorouracile Hikma contient du sodium.
Flacon contenant 5 mL de solution injectable : ce médicament contient 28,75 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,44 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé chez l'adulte par l'OMS de 2 g de sodium.

Flacon contenant 10 mL de solution injectable : ce médicament contient 57,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,89 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé chez l'adulte par l'OMS de 2 g de sodium.

Flacon contenant 20 mL de solution injectable : ce médicament contient 115 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,75 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé chez l'adulte par l'OMS de 2 g de sodium.

Flacon contenant 100 mL de solution injectable : ce médicament contient 575 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 28,75 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flacon contenant 200 mL de solution injectable : ce médicament contient 1 150 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 57,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé chez l'adulte par l'OMS de 2 g de sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Brivudine : une interaction cliniquement significative entre la brivudine et les 5-fluoropyrimidines (p. ex. la capécitabine, le 5-fluorouracile, le tégafur) qui repose sur l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la brivudine a été décrite. Cette interaction, qui entraîne une toxicité accrue liée aux fluoropyrimidines, est potentiellement fatale. Par conséquent, la brivudine ne doit pas être administrée en concomitance avec le 5-fluorouracile (voir rubriques 4.3 et 4.4). Après la fin du traitement par la brivudine, un délai d'au moins 4 semaines doit être respecté avant de commencer le traitement par le 5-fluorouracile. Le traitement par brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de 5-fluorouracile.
Tout traitement qui aggrave l'état général du patient ou altère les fonctions médullaires (p. ex. autres cytostatiques) peut augmenter la toxicité du 5-FU. Le 5-FU peut augmenter la toxicité cutanée des radiothérapies.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de phénytoïne conduisant à des symptômes d'intoxication à la phénytoïne a été rapportée en cas d'administration concomitante de phénytoïne et de 5-FU (voir rubrique 4.4).

Le folinate renforce les effets et la toxicité du 5-FU. Des diarrhées graves, parfois fatales, peuvent survenir en tant que conséquence clinique de cette interaction. Une augmentation des décès de ce type a été rapportée, en particulier avec un schéma d'administration en bolus IV de 600 mg de 5-FU/m^2 de SC une fois par semaine en association avec le folinate de calcium (voir également rubrique 4.4).

La cimétidine, le métronidazole et les interférons peuvent augmenter le taux plasmatique de 5-FU. Ceci peut augmenter les effets toxiques du 5-FU.

Chez les patientes ayant reçu un diurétique thiazidique en plus du cyclophosphamide, du méthotrexate et du 5-FU, le nombre de granulocytes a diminué plus fortement qu'après les mêmes cycles de cytostatiques sans thiazide.

Des cas isolés de diminution du taux de prothrombine ont été observés chez les patients traités par warfarine et ayant reçu en plus du 5-FU seul ou en association avec le lévamisole.

Une élévation des paramètres hépatiques (phosphatase alcaline, transaminases ou bilirubine) est fréquemment observée pendant le traitement par 5-FU et lévamisole.

Les patientes atteintes d'un cancer du sein ayant reçu un traitement associant le cyclophosphamide, le méthotrexate, le 5-FU et le tamoxifène ont présenté un risque accru d'apparition d'événements thromboemboliques.

En cas d'administration concomitante de vinorelbine et de 5-FU/acide folinique, une mucite sévère d'issue fatale peut survenir.

Les méthodes de détection de la bilirubine et de l'acide 5-hydroxyindolacétique dans l'urine peuvent donner des résultats élevés ou des faux positifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le 5-FU ne doit pas être utilisé pendant la grossesse en raison de la mise en évidence d'un risque tératogène chez l'être humain. Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement par 5-FU. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace. Si une grossesse survient pendant le traitement ou si le traitement d'une patiente enceinte est absolument nécessaire, une consultation médicale sur le risque d'effets nocifs du traitement pour l'enfant doit avoir lieu.

Allaitement

Fluorouracile Hikma ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Si l'administration est absolument nécessaire pendant l'allaitement, ce dernier doit être arrêté.

Fertilité
Le 5-fluorouracile peut avoir des effets mutagènes. Il est donc recommandé aux hommes traités par 5-fluorouracile de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le 5-FU peut indirectement diminuer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de nausées, de vomissements, d'une fatigue et d'un étourdissement. Ceci vaut tout particulièrement lors d'une association avec de l'alcool. Par conséquent, il faut s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines pendant le traitement par le 5-FU.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents et les plus significatifs de Fluorouracile Hikma sont la toxicité médullaire et les symptômes gastro-intestinaux.

L'évaluation des effets indésirables est généralement basée sur les fréquences suivantes :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Infections et infestations	
Fréquent :	Infections
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	myélosuppression (leucopénies, neutropénies, thrombocytopénies), anémie, épistaxis
Fréquent :	neutropénie fébrile
Très rare :	agranulocytose, pancytopénie
Affections du système immunitaire	
Très fréquent :	immunosuppression associée à un taux d'infection élevé
Rare :	réactions allergiques généralisées pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique
Affections endocriniennes	
Fréquence indéterminée :	augmentation de la thyroxine totale (T_4) et de la triiodothyronine totale (T_3) dans le sérum sans augmentation de la T_4 libre et de la TSH et sans signes cliniques d'hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	hyperuricémie
Fréquence indéterminée :	acidose lactique, syndrome de lyse tumorale, hypertriglycéridémie, carence en vitamine B1
Affections du système nerveux	

Peu fréquent :	nystagmus, céphalées, étourdissement, symptômes parkinsoniens, signes pyramidaux, euphorie
Rare :	neuropathies périphériques (en cas d'association avec une radiothérapie)
Très rare :	troubles du goût, (leuco)encéphalopathies avec des symptômes tels que l'ataxie, les troubles de la parole, la confusion, les troubles de l'orientation, la faiblesse musculaire, l'aphasie, les convulsions ou le coma
Fréquence indéterminée :	encéphalopathie hyperammoniémique, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), encéphalopathie de Wernicke
Affections oculaires	
Peu fréquent :	larmoiement excessif, vision trouble, troubles de la motilité oculaire, névrite optique, diplopie, baisse de la vision, photophobie, conjonctivite, blépharite, ectropion cicatriciel, fibroses du canal lacrymal
Affections cardio-vasculaires	
Très fréquent :	modifications de l'ECG de type ischémie
Fréquent :	douleurs thoraciques de type angor
Peu fréquent :	arythmies cardiaques, infarctus du myocarde, myocardite, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie dilatée, choc cardiogène
Rare :	thrombophlébites
Très rare :	arrêt cardiaque, mort subite cardiaque
Fréquence indéterminée :	péricardite, cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome de tako-tsubo)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	bronchospasmes
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	effets indésirables gastro-intestinaux (pouvant engager le pronostic vital), p. ex. mucite (stomatite, œsophagite, proctite), diarrhée (aqueuse), nausées et vomissements (voir également rubrique 4.4)
Peu fréquent :	déshydratation, sepsis ainsi qu'ulcérations et hémorragies gastro-intestinales
Fréquence indéterminée :	pneumatose intestinale, entérocolite, colite (y compris colite nécrosante)
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	lésions hépatocellulaires, cholécystite non lithiasique
Très rare :	nécrose hépatique (parfois fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	alopécie, retard de cicatrisation d'une plaie, « syndrome main-pied » (voir ci-dessous) avec dysesthésie ainsi que rougeur, gonflement, douleurs et desquamation de la peau de la paume des mains et de la plante des pieds
Peu fréquent :	exanthèmes, sécheresse cutanée avec fissures, dermatite, urticaire, photosensibilité, hyperpigmentation cutanée, hyperpigmentation linéaire ou perte de pigmentation au niveau du trajet veineux, changements unguéaux (p. ex. pigmentation bleue superficielle diffuse, hyperpigmentation, dystrophie unguéale, douleurs et épaississement du lit de l'ongle, paronychie), onycholyse

Fréquence indéterminée:	lupus érythémateux cutané
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	épuisement, faiblesse générale, fatigue, avolition, fièvre
Fréquence indéterminée:	réaction locale due à une extravasation (douleurs, gonflement, érythème)

Description de certains effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique
La myélosuppression est l'un des effets indésirables dose-limitants (voir également rubriques 4.4 et 4.2).

Le degré (grade NCI I-IV) de myélosuppression dépend du mode d'administration (injection IV en bolus ou perfusion IV en continu) et de la posologie. Une neutropénie survient après chaque cycle de traitement avec une injection IV en bolus en cas de dose adéquate. Le nadir est généralement atteint entre le 9e et le 14e jour de traitement, parfois seulement le 20e jour de traitement ; des valeurs normales sont généralement obtenues après le 30e jour de traitement.

Affections cardio-vasculaires
Les effets indésirables cardiotoxiques surviennent généralement pendant ou quelques heures après le premier cycle de traitement. Les patients présentant une maladie coronarienne ou une cardiomyopathie préexistante présentent un risque accru de développer des effets indésirables cardiotoxiques.

Affections gastro-intestinales
La sévérité (grade NCI I-IV) des effets indésirables gastro-intestinaux dépend de la posologie et du mode d'administration. Dans le cas de la perfusion IV en continu, la stomatite s'avère être davantage dose-limitante que la myélosuppression.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Le « syndrome main-pied » avec dysesthésies ainsi que rougeur, gonflement, douleurs et desquamation de la peau de la paume des mains et de la plante des pieds survient *très fréquemment* après une perfusion IV en continu et *fréquemment* après des injections IV en bolus.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté au Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, site Internet : www.bfarm.de.

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage
En cas de surdosage, les effets indésirables suivants apparaissent généralement plus fréquemment :
- réactions psychiques ;

- fatigue ;
- nausées ;
- vomissements ;
- diarrhée ;
- inflammations sévères des muqueuses ;
- ulcérations et hémorragies gastro-intestinales ;
- myélosuppression (thrombocytopénie, leucocytopénie, agranulocytose).

Traitement du surdosage
En cas d'apparition de signes d'intoxication, l'administration du 5-FU doit être arrêtée immédiatement. Un traitement symptomatique doit être instauré. Une myélosuppression importante doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement consiste, le cas échéant, en un remplacement des composants sanguins manquants et en un traitement antibiotique. Le transfert du patient dans une pièce stérile peut s'avérer nécessaire.
Une surveillance hématologique doit être effectuée jusqu'à 4 semaines après un surdosage.

En cas de surdosage extrême, l'hémodialyse doit être envisagée, car le 5-FU est dialysable et peut donc être éliminé rapidement du plasma du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues de la pyrimidine, code ATC : L01BC02

Le 5-FU est un dérivé fluoré de la pyrimidine, synthétique, non antinéoplasique en lui-même. L'inhibition de la division cellulaire est assurée après métabolisation par les métabolites actifs 5-fluorouridine triphosphate (FUTP) et 5-fluorodéoxyuridine monophosphate (FdUMP).

Mécanismes d'action connus
- Blocage de la synthèse de l'ADN (inhibition de la thymidilate synthétase par le FdUMP)
- Inhibition de la synthèse de l'ARN (formation d'ARN défectueux par l'incorporation de FUTP)
- Ruptures de brin d'ADN suite à l'incorporation de fluorodéoxyuridine triphosphate (FdUMP phosphorylé) dans l'ADN

Les effets inhibiteurs se manifestent surtout dans les cellules qui grandissent rapidement et absorbent ainsi plus de 5-FU.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Demi-vie
Après administration intraveineuse de 5-FU, la demi-vie d'élimination (monophasique) est de 10 à 20 minutes et est dose-dépendante ; des demi-vies

biphasiques de respectivement 8 et 40 minutes ont été rapportées. Trois heures après l'administration, les taux plasmatiques de 5-FU ne sont plus mesurables.

Distribution
La distribution correspond à la totalité du liquide corporel. Le 5-FU traverse la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme
Environ 85 % de la dose administrée sont métabolisés. Les métabolites actifs sont le 5-fluorouridine triphosphate (FUTP) et le 5-fluorodéoxyuridine monophosphate (FdUMP), formés au niveau intracellulaire. Outre les métabolites actifs, le 5-FU est principalement métabolisé dans le foie en métabolites inactifs (principaux métabolites : 5-fluorouridine, 5-fluorodéoxyuridine) et catabolisé en uracile ; du dioxyde de carbone, de l'urée, de l'α-fluoro-ß-alanine, de l'acide α-fluoro-ß-guanidinopropionique, de l'acide α-fluoro-ß-uréidopropionique et d'autres métabolites sont également présents.

Le 5-fluorouracile est catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en dihydro-5-fluorouracile (FUH2) nettement moins toxique. L'enzyme dihydropyrimidinase clive le cycle pyrimidine en acide 5-fluorouréidopropionique (FUPA). Enfin, la ß-uréidopropionase clive le FUPA en α-fluoro-β-alanine (FBAL), qui est excrétée dans l'urine. L'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) détermine la vitesse de la réaction. Un déficit en DPD peut entraîner une augmentation de la toxicité du 5-fluorouracile (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Elimination
Quinze pour cent de la quantité administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les 6 heures, dont environ 90 % au cours de la première heure.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë
Voir rubrique 4.9.

Toxicité chronique
Le 5-FU agit principalement sur les cellules proliférantes, ce qui entraîne avant tout une myélosuppression et des lésions de la muqueuse gastro-intestinale.

Potentiel mutagène et tumorigène
Le 5-FU s'est révélé mutagène dans plusieurs tests de mutagénicité in vitro et in vivo. Un effet mutagène est suspecté chez l'être humain.

Les études effectuées chez l'animal avec le 5-FU n'ont pas mis en évidence d'effet tumorigène, mais le 5-FU appartient à une classe de substances qui laisse présager des effets tumorigènes.

Toxicité pour la reproduction
Les études de fertilité et de tératogénicité réalisées chez différentes espèces animales ont mis en évidence un potentiel embryotoxique et tératogène ainsi qu'une altération de la fertilité et du comportement de reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, trométamol, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

La solution injectable doit être diluée uniquement dans une solution physiologique ou dans une solution de glucose à 5 %.

Fluorouracile Hikma ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans une même perfusion, sauf si la compatibilité a été établie de façon satisfaisante.

Il a été démontré qu'un mélange de 100 mL de Fluorouracile Hikma (50 mg/mL) et 100 mL de Ribofolin (10 mg/ml) avec 50 mL de NaCl 0,9 %, correspondant à 5 000 mg de 5-FU (Fluorouracile Hikma*)* et 1 000 mg de folinate de calcium (Ribofolin), est physiquement et chimiquement stable pendant 25 heures dans une pompe élastomère dans des conditions proches de la réalité (pompe fonctionnant en continu à 32 °C). Aucune étude n'a été réalisée avec d'autres associations de médicaments.

Des incompatibilités entre le 5-FU et les autres substances suivantes ont été rapportées : cisplatine, cytarabine, diazépam, doxorubicine, dropéridol, filgrastim, nitrate de gallium, méthotrexate, métoclopramide, morphine, ondansétron, solutions de nutrition parentérale, vinorelbine.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Fluorouracile Hikma est exempt de conservateurs.
Pour des raisons microbiologiques, le produit doit être utilisé immédiatement. Si des quantités partielles sont prélevées dans le flacon, jeter toute fraction restante.

La durée de conservation après mélange avec une solution physiologique à 0,9 % ou une solution de glucose à 5 % est de 24 heures (conservation à température ambiante). Les mélanges doivent toujours être préparés immédiatement avant utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. A conserver entre 15 °C et 25 °C !
Ne pas mettre au réfrigérateur.
En cas de conservation en dessous de 15 °C, la précipitation de cristaux est possible. Il est donc nécessaire de vérifier avant utilisation si des cristaux se sont formés. Il est possible de les remettre en solution en chauffant à 60 °C au bain-marie et en agitant

vigoureusement ; la qualité du produit n'en sera pas compromise. Laisser revenir à température corporelle avant l'injection.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 flacon de 5 mL de solution injectable à 250 mg de fluorouracile
5 flacons de 5 mL de solution injectable à 250 mg de fluorouracile

1 flacon de 10 mL de solution injectable à 500 mg de fluorouracile
5 flacons de 10 mL de solution injectable à 500 mg de fluorouracile

1 flacon de 20 mL de solution injectable à 1 000 mg de fluorouracile
5 flacons de 20 mL de solution injectable à 1 000 mg de fluorouracile

1 flacon de 100 mL de solution injectable à 5 000 mg de fluorouracile
5 flacons de 100 mL de solution injectable à 5 000 mg de fluorouracile

1 flacon de 200 mL de solution injectable à 10 000 mg de fluorouracile
5 flacons de 200 mL de solution injectable à 10 000 mg de fluorouracile

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet tel que les seringues et les aiguilles utilisées pour la reconstitution et/ou la dilution de Fluorouracile Hikma, doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

En raison de l'effet potentiellement mutagène et carcinogène, des règles de sécurité renforcées s'appliquent au personnel soignant et aux médecins.

La solution pour perfusion doit être préparée uniquement par un personnel qualifié et dans des conditions aseptiques. L'utilisation d'une hotte à flux laminaire vertical (LAF) est recommandée. Des vêtements de protection appropriés, tels que des gants de protection, doivent être portés.

Des précautions doivent être prises afin d'éviter tout contact accidentel du médicament avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, les rincer avec une grande quantité d'eau et/ou de solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler le 5-FU.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Codistribution :
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

6127367.00.00

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation/de renouvellement: 21 décembre 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2024

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Disponible uniquement sur ordonnance