

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fluracedyl 50 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif: 5-fluorouracil.

1 ml de solution contient 50 mg de 5-fluorouracil.

Excipient(s) à effet notoire:

1 ml de solution contient 8,22 mg du sodium.

1000mg/20ml:

Ce médicament contient 164 mg de sodium par flacon.

5000mg/100ml:

Ce médicament contient 822 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion – Voie intraveineuse ou intra-artérielle (i.v./i.a.)

Solution claire, incolore à légèrement jaunâtre, pratiquement exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fluracedyl est destiné au traitement palliatif de tumeurs malignes, en premier lieu des tumeurs du rectum, du côlon et du sein. Les préparations peuvent en outre être utilisées dans les affections malignes suivantes: carcinome de l'estomac, carcinome du pancréas, carcinome primitif du foie, carcinomes de l'ovaire et de la tête et du cou.

Fluracedyl ne remplace ni les mesures chirurgicales ni d'autres mesures thérapeutiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'importance de la dose de 5-fluorouracil dépend du schéma choisi, de la présence d'autres cytostatiques, de l'utilisation de la radiothérapie et du mode d'administration.

Habituellement, la dose quotidienne totale ne dépassera 1 gramme.

a) Tumeurs colorectales

Injection en bolus jusqu'à 500 mg/m² par bolus pendant 3 à 5 jours (toutes les 4 semaines) ou à

intervalles d'une semaine.

En perfusion intraveineuse continue, jusqu'à environ 1000 mg/m² par 24 heures, pendant 4 à 5 jours.

L'importance de la dose et la durée de la perfusion dépendent du schéma choisi, de la présence d'autres cytostatiques et de l'utilisation de la radiothérapie. Avec une dose de 300 mg/m² par jour pendant 30 à 60 jours consécutifs, il n'y a presque pas de toxicité. Avec des doses plus élevées, une stomatite constitue l'effet secondaire dose-limitant.

b) Carcinome mammaire

Pour le traitement du carcinome mammaire, le 5-fluorouracil s'administre entre autres combiné au méthotrexate et au cyclophosphamide ou combiné à la doxorubicine et au cyclophosphamide.

Dans ces schémas, la posologie habituelle du 5-fluorouracil est de 400 à 600 mg/m² administrés par voie intraveineuse les jours 1 et 8, selon un cycle de 28 jours.

Dans certains schémas, le 5-fluorouracil s'administre en perfusion continue. La dose habituelle est de 1 g/m²/24 heures pendant 5 jours consécutifs toutes les 3 à 4 semaines, ou 300 mg/m²/24 heures pendant 30 à 60 jours consécutifs, avec un intervalle de 30 à 60 jours entre les cures.

c) Carcinome gastrique

La dose habituelle, généralement administrée en combinaison avec la doxorubicine et la mitomycine, est de 600 mg/m² en bolus intraveineux les jours 1, 8, 28 et 35, toutes les 8 semaines.

d) Tumeurs hépatiques

Le 5-fluorouracil s'administre sous forme d'une perfusion intra-artérielle de 24 heures, à la dose de 200 à 300 mg/m² par jour.

e) Tumeurs de la tête et du cou

En général, combiné au cisplatine, en perfusion continue à raison de 1000 mg/m² par 24 heures pendant 5 jours.

Autres indications

500 mg/m² en bolus intraveineux pendant 1 à 3 jours.

Adaptation de la dose

La dose de 5-fluorouracil doit être adaptée selon le schéma ci-dessous lorsque les leucocytes ou les thrombocytes sont réduits le premier jour du traitement; c'est la valeur la plus faible qui détermine l'importance de la dose.

% de la dose	leucocytes	thrombocytes
100	> 3500	> 125000
50	2500-3500	75000-125000
0	< 2500	< 75000

Si le nombre de leucocytes est de 2500 à 3500/mm³ et/ou le nombre de thrombocytes, de 75000 à 125000/mm³, il est préférable de ne pas administrer de cytostatiques pendant une semaine.

La cure peut être poursuivie si l'hémogramme est rétabli; si l'hémogramme n'est pas encore rétabli, on peut réduire la dose.

L'administration de 5-fluorouracil doit être arrêtée si on atteint un taux plasmatique de bilirubine supérieur à 85 µmol/l. En outre, la dose recommandée doit être réduite d'un tiers à la moitié dès le début si le patient présente un mauvais état nutritionnel ou s'il a subi une intervention chirurgicale importante dans les 30 jours précédant l'administration.

La dose doit également être réduite en cas de troubles graves de la fonction hépatique et rénale.

Mode d'administration

Voie intraveineuse ou intra-artérielle (i.v./i.a.)

Le 5-fluorouracil s'administre seul et en combinaison avec d'autres cytostatiques.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance médullaire, induite par un envahissement tumoral, des cytostatiques ou une irradiation. Lorsqu'on administre malgré tout un traitement par Fluracedyl alors qu'il y a un trouble de la fonction médullaire, à une dose plus faible, certes, on doit être attentif au fait que la seule manière d'obtenir un retour à une hématopoïèse normale consiste à détruire les cellules tumorales qui asphyxient le tissu hématopoïétique normal.
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère
- Mauvaise condition générale
- Mauvais état alimentaire
- Infections potentiellement sévères
- Déficit complet avéré en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4)
- Traitement récent ou concomitant avec la brivudine (voir rubriques 4.4 et 4.5 pour les interactions médicamenteuses).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le cytostatique 5-fluorouracil ne peut être utilisé que sous contrôle strict d'un spécialiste ayant une expérience dans le domaine oncologique.

Le traitement doit s'administrer dans un hôpital où on a l'expérience de la chimiothérapie anticancéreuse.

Les patients ayant des antécédents d'irradiation du bassin à hautes doses ou de traitement avec des agents alkylants, et ceux ayant des métastases étendues vers la moelle osseuse, doivent être traités avec extrême prudence.

Un contrôle régulier de l'hémogramme (au moins avant le début de chaque cure) est nécessaire.

Le traitement doit être arrêté si les signes suivants de toxicité surviennent:

- leucopénie
- thrombocytopénie
- stomatite, œsophagite
- vomissements rebelles, ne cédant pas aux anti-émétiques
- diarrhée
- ulcérations et saignements gastro-intestinaux
- autres saignements
- troubles neurotoxiques
- troubles cardiaques.

La dose doit être réduite de moitié chez les patients ayant subi une intervention importante dans les 30 jours précédents.

Cardiotoxicité

Une cardiotoxicité a été associée au traitement par fluoropyrimidine, notamment : infarctus du myocarde, angor, arythmies, myocardite, choc cardiogénique, mort subite, cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome de Takotsubo) et modifications électrocardiographiques (y compris de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT). Ces effets indésirables sont plus fréquents chez les patients recevant une perfusion continue de 5-fluorouracil que chez ceux recevant une injection bolus. Les antécédents de cardiopathie sont susceptibles de constituer un facteur de risque de certains effets indésirables cardiaques. La prudence est donc de mise lorsque le traitement est administré à des patients ayant présenté des douleurs thoraciques au cours de cycles de traitement, ou chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque. La fonction cardiaque doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par fluorouracil. En cas de cardiotoxicité sévère, le traitement doit être interrompu.

Encéphalopathie

Des cas d'encéphalopathies (dont l'encéphalopathie hyperammonémique, la leucoencéphalopathie, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible [SEPR], l'encéphalopathie de Wernicke) associés au traitement par 5-fluorouracile ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les signes ou symptômes de l'encéphalopathie sont une altération de l'état mental, la confusion, la désorientation, le coma ou l'ataxie. Si un patient présente l'un de ces symptômes, suspendre le traitement et mesurer immédiatement les taux sériques d'ammoniaque et de vitamine B1. En cas de taux sériques d'ammoniaque élevés ou de déficit en vitamine B1 instaurer un traitement approprié. L'encéphalopathie hyperammonémique survient souvent en même temps qu'une acidose lactique.

La prudence s'impose lorsque le fluorouracil est administré à des patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Les patients insuffisants rénaux et/ou hépatiques sont susceptibles d'être exposés à un risque accru d'hyperammonémie et d'encéphalopathie hyperammonémique.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale associés au traitement par fluorouracil ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les patients présentant un risque accru de syndrome de lyse tumorale (par exemple, présentant une insuffisance rénale, une hyperuricémie, une charge tumorale élevée, une progression rapide) doivent être étroitement surveillés. Des mesures préventives (par exemple, hydratation, correction des taux élevés d'acide urique) doivent être envisagées.

Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

L'activité de la DPD est dose-limitante dans le catabolisme du 5-fluorouracil (voir rubrique 5.2). Les patients présentant un déficit en DPD sont par conséquent exposés à un risque accru d'effets indésirables liés aux fluoropyrimidines, notamment, par exemple : stomatite, diarrhées, inflammation des muqueuses, neutropénie et neurotoxicité.

Les effets indésirables liés à un déficit en DPD surviennent généralement au cours du premier cycle de traitement ou après une augmentation de la posologie.

Déficit complet en DPD

Le déficit complet en DPD est rare (0,01 à 0,5 % de la population caucasienne). Les patients présentant un déficit complet en DPD sont exposés à un risque élevé d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale et ne doivent pas être traités par Fluracedyl (voir rubrique 4.3).

Déficit partiel en DPD

Entre 3 et 9 % de la population caucasienne présenterait un déficit partiel en DPD. Les patients présentant un déficit partiel en DPD sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves et engageant potentiellement le pronostic vital. Une dose initiale réduite devra être envisagée pour limiter ces effets indésirables.

Le déficit en DPD doit également être considéré comme un paramètre à prendre en compte en association à d'autres mesures courantes de réduction de la dose. La réduction initiale de la dose peut altérer l'efficacité du traitement. En l'absence de toxicités graves, les doses suivantes pourront être augmentées, et ce, sous surveillance attentive.

Recherche de déficit en DPD

Il est recommandé de procéder à une analyse du phénotype et/ou du génotype avant d'instaurer un traitement par Fluracedyl, malgré les incertitudes relatives aux méthodologies d'analyse avant le traitement. Les directives cliniques applicables devront être prises en compte.

Une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'uracile, conduisant à un risque accru de diagnostic erroné du déficit en DPD chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Caractérisation génotypique du déficit en DPD

La recherche de mutations rares dans le gène DPYD, préalablement au traitement, peut identifier les patients présentant un déficit en DPD.

Les quatre variants du gène DPYD, c.1905+1G>A [aussi connu sous le nom DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3 peuvent provoquer une absence complète ou une réduction de l'activité enzymatique. D'autres variants rares peuvent également être associés à un risque accru d'effets indésirables sévères ou engageant le pronostic vital.

Certaines mutations homozygotes ou hétérozygotes composites dans le locus génétique DPYD (par ex., des combinaisons des quatre variants avec au moins un allèle de c.1905+1G>A ou de c.1679T>G) sont avérées provoquer une absence complète ou pratiquement complète d'activité enzymatique de la DPD.

Les patients qui sont porteurs de certains variants de DPYD hétérozygotes (dont les variants c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont exposés à un risque accru d'effets indésirables graves lorsqu'ils sont traités par des fluoropyrimidines.

La fréquence du génotype hétérozygote c.1905+1G>A dans le gène DPYD chez des patients caucasiens est d'environ 1 %, soit 1,1 % pour le variant 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 données sur la fréquence des quatre variants du gène DPYD dans d'autres populations que la population caucasienne sont limitées. On considère actuellement que les quatre variants du gène DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T et c.1236G>A/HapB3) sont pratiquement absents dans les populations d'origine africaine, afro-américaine ou asiatique.

Caractérisation phénotypique du déficit en DPD

Pour la caractérisation phénotypique du déficit en DPD, il est recommandé de mesurer les taux plasmatiques pré-thérapeutiques d'uracile (U), le substrat endogène de la DPD.

Des concentrations élevées en uracile avant le traitement sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Malgré les incertitudes relatives aux seuils d'uracile permettant de définir un déficit partiel

en DPD, une concentration sanguine en uracile ≥ 16 ng/ml et < 150 ng/ml doit être considérée comme une indication d'un déficit partiel en DPD et être associée à un risque accru d'effets indésirables provoqués par les fluoropyrimidines. Un taux sanguin d'uracile ≥ 150 ng/ml doit être considéré comme une indication d'un déficit complet en DPD et être associé à un risque d'effets indésirables engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale provoqués par les fluoropyrimidines. Les taux sanguins d'uracile doivent être interprétés avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir « Recherche de déficit en DPD » ci-dessus).

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du 5-fluorouracil

Le STP du 5-fluorouracil peut améliorer le pronostic clinique chez les patients recevant des perfusions continues de 5-fluorouracil en réduisant les effets indésirables et en améliorant l'efficacité. L'ASC est supposée être comprise entre 20 et 30 mg x h/L.

Brivudine

La brivudine ne doit pas être administrée en association avec le 5-fluorouracil. Des cas mortels ont été rapportés suite à cette interaction médicamenteuse. Une période minimum de 4 semaines doit être respectée entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par le 5-fluorouracil. Le traitement par la brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de 5-fluorouracil (voir rubriques 4.3 et 4.5).

En cas d'administration accidentelle de brivudine à des patients traités par le 5-fluorouracil, des mesures efficaces doivent être prises pour réduire la toxicité de le 5-fluorouracil. Une hospitalisation immédiate est recommandée. Toutes les mesures doivent être prises pour prévenir les infections systémiques et la déshydratation.

Il faut éviter toute extravasation lors d'administration intraveineuse.

Il faut éviter une exposition au soleil jusqu'à 24 heures après l'arrêt de l'administration. Après l'administration de 5-fluorouracil, les parties du corps exposées au soleil peuvent présenter une hyperpigmentation.

Si l'on a renversé du 5-fluorouracil, on doit le rincer avec beaucoup d'eau.

Ce médicament contient 8,22 mg de sodium par ml.

La solution injectable de 1000mg/20ml et la solution injectable de 5000mg/100ml contiennent respectivement 164 mg et 822 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut respectivement à 8,2% et à 41,1% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. 17 mmol (391 mg) représente environ 20% de l'apport alimentaire quotidien maximal adulte recommandé par l'OMS de 2 g de sodium et est considéré comme un dosage « élevé ». Ceci est à prendre en compte par les patients suivants un régime contrôlé en sodium.

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

Lors de l'administration simultanée de 5-fluorouracil et d'une radiothérapie, les effets se renforcent mutuellement. Une adaptation de la dose peut être nécessaire.

Il peut se produire une interaction pharmacodynamique avec d'autres cytostatiques; l'activité thérapeutique et toxique en est renforcée. L'addition de cyclophosphamide, de méthotrexate et de fluorouracil au tamoxifène, semble augmenter le risque de thrombo-embolie chez les femmes post-ménopausées traitées pour un cancer du sein.

L'administration simultanée de thymidine et de 5-fluorouracil allonge la demi-vie plasmatique du 5-fluorouracil. La combinaison n'entraîne cependant pas d'augmentation de l'index thérapeutique du 5-fluorouracil.

L'administration simultanée d'acide folique à hautes doses et de 5-fluorouracil peut se traduire par une augmentation de l'effet cytotoxique du 5-fluorouracil.

L'administration simultanée d'allopurinol et de 5-fluorouracil induit une modification du profil d'effets secondaires. Bien que la combinaison d'allopurinol et de 5-fluorouracil permette d'administrer une posologie plus élevée de 5-fluorouracil, on n'a pas observé de manière univoque d'augmentation de l'effet cytotoxique du 5-fluorouracil.

L'administration simultanée de 5-fluorouracil et d'anticoagulants, de dérivés coumariniques tels que la warfarine, peut augmenter l'effet anticoagulant. Il est conseillé d'adapter la dose de l'anticoagulant, en se basant sur des déterminations fréquentes du temps de prothrombine.

L'administration simultanée de 5-fluorouracil et de cimétidine, de métronidazole ou d'interféron peut mener à une hausse des taux plasmatiques de fluorouracil et induit une augmentation du risque de toxicité du fluorouracil.

La combinaison de 5-fluorouracil et de lévamisole augmente le risque d'hépatotoxicité. Il s'agit d'une hépatotoxicité légère, asymptomatique et réversible, caractérisée par une augmentation des phosphatases alcalines et qui s'accompagne souvent de valeurs accrues des transaminases ou de la bilirubine sérique.

La vaccination à l'aide d'un vaccin vivant de patients dont l'immunocompétence est réduite à la suite d'une chimiothérapie, peut se traduire par des infections sévères et fatales. Dès lors, les vaccins vivants ne peuvent être administrés à des patients traités par chimiothérapie immunosuppressive. Après la fin de la chimiothérapie, il faut attendre au moins trois mois avant de vacciner avec un vaccin vivant.

Les thiazides peuvent augmenter l'effet de suppression médullaire provoquée par les agents antinéoplasiques.

L'utilisation simultanée de vinorelbine avec le fluorouracil peut renforcer la toxicité du fluorouracil au niveau des muqueuses.

Brivudine

Une interaction médicamenteuse cliniquement significative entre la brivudine et les fluoropyrimidines (par ex capécitabine, 5-Fluorouracil, tegafur) a été décrite. Elle résulte de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par la brivudine. Cette interaction, qui peut entraîner l'augmentation de la toxicité fluoropyrimidinique est potentiellement fatale. En conséquence, la brivudine ne doit pas être administrée en même temps que le 5-fluorouracil (voir rubriques 4.3 et 4.4). Une période minimum de 4 semaines doit être observée entre la fin du traitement par la brivudine et le début du traitement par le 5-fluorouracil. Le traitement par brivudine peut être instauré 24 heures après la dernière dose de 5-fluorouracil.

Tests de laboratoire:

- l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique peut augmenter
- une augmentation de la bilirubine sérique peut se produire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du risque génotoxique du fluorouracil (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par fluorouracil.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser une méthode de contraception efficace et de ne pas procréer pendant le traitement et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement par fluorouracil.

Grossesse

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes, mais des anomalies fœtales et des fausses couches ont été rapportées.

Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend le médicament, la patiente doit être pleinement informée du risque potentiel pour le fœtus et un conseil génétique est recommandé. Le fluorouracil ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Fluracedyl est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la rubrique 4.3). On ignore si Fluracedyl ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Fluracedyl.

Fertilité

Il est conseillé aux hommes traités par fluorouracil de demander conseil sur la conservation du sperme avant le traitement, car le traitement au fluorouracil peut entraîner une infertilité irréversible.

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

On ne dispose pas d'information concernant l'effet du 5-fluorouracil sur l'aptitude à conduire des véhicules ni à utiliser des machines.

S'il se produit une fatigue sévère comme effet secondaire, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines sont contre-indiquées.

4.8 Effets indésirables

Infections et infestations

Très fréquent ($\geq 1/10$) : infections

Affections hématologiques et du système lymphatique

Une hématotoxicité est fréquente. Après injection intraveineuse, les leucocytes diminuent jusqu'à un niveau minimum en 9 à 20 jours. Les thrombocytes diminuent jusqu'à un minimum en 7 à 17 jours. Une thrombocytopénie est moins fréquente qu'une leucopénie et il s'avère qu'elle se rétablit moins vite. En général, on retrouve des valeurs normales dans les 30 jours. En outre, il peut également se produire une anémie ou une agranulocytose et une pancytopenie.

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : neutropénie fébrile

La sévérité de l'hématotoxicité est moins importante après la perfusion qu'après l'injection de 5-fluorouracil.

Affections du système immunitaire

On a signalé des réactions anaphylactiques et une immunosuppression.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Anorexie, hyperuricémie

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : acidose lactique, syndrome de lyse tumorale, hypertriglycémie, déficit en vitamine B1.

Affections du système nerveux

Les effets secondaires neurologiques sont rares, mais leur fréquence augmente lors d'utilisation de doses élevées de 5-fluorouracil ou lors de traitement quotidien intensif.

On a observé une ataxie cérébelleuse. Celle-ci peut se maintenir pendant plusieurs semaines après l'arrêt du médicament. Une désorientation, une confusion, une euphorie, de l'ataxie, un nystagmus, des céphalées et des vertiges ont été signalés chez des patients traités par 5-fluorouracil. On a également décrit une leucoencéphalopathie, avec les symptômes suivants: ataxie, troubles de l'élocution, confusion, perte de mémoire, faiblesse musculaire, aphasie, démarche titubante, convulsions et coma. Dans de très Rares, il peut se produire une neuropathie périphérique.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : encéphalopathie hyperammonémique, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), encéphalopathie de Wernicke.

Affections oculaires

Il peut se produire une toxicité oculaire, surtout une conjonctivite aiguë et chronique. Une hypersécrétion lacrymale et une sténose du canal lacrymal ont été observées, ainsi qu'une photophobie, une vision trouble, une diplopie et d'autres troubles de la vision.

Affections cardiaques

Très rare (<1/10 000) : arrêt cardiaque

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : péricardite, cardiomyopathie provoquée par le stress (syndrome de Takotsubo).

Affections vasculaires

On a signalé de rares cas de douleur précordiale et de modifications ECG transitoires. Une ischémie cardiaque et une angine de poitrine ont été observées chez de rares patients traités par 5-fluorouracil. On a rapporté de rares cas d'infarctus du myocarde, de myocardite, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme cardiaque, de cardiomyopathie dilatatrice et de choc cardiogénique.

Rougir.

On a également observé de rares cas de thrombophlébite.

Affections gastro-intestinales

Une toxicité gastro-intestinale est également fréquente: stomatite, nausées, vomissements et diarrhée. Une stomatite est souvent le premier signe de toxicité. La diarrhée se produit souvent après la stomatite. Les antiémétiques atténuent les nausées et les vomissements consécutifs à un traitement par Fluracedyl, tandis que des antidiarrhéiques peuvent être administrés pour combattre la diarrhée.

Moins fréquemment, on a observé des hémorragies à divers endroits, mais surtout au niveau du tube digestif. Ulcère gastro-intestinal.

On a incidemment observé une pharyngite et une œsophagite.

Une mucosite avec ulcération est plus fréquente après administration intra-artérielle ou après utilisation de doses élevées, notamment d'une perfusion continue. On a rapporté de rares cas de proctite.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : pneumatose intestinale, entérocolite, colite (y compris la colite nécrosante).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Il se produit une toxicité dermatologique. On observe régulièrement une dermatite se présentant sous la forme d'une éruption cutanée maculopapulaire au niveau des extrémités, ainsi qu'une alopecie. Ces effets secondaires sont habituellement réversibles. On a parfois rapporté des modifications des ongles. La pigmentation des territoires cutanés préalablement irradiés et des veines utilisées pour l'administration intraveineuse augmente sous l'influence du soleil.

L'administration de 5-fluorouracil est associée à un syndrome palmoplantaire, caractérisé par le fait que les paumes des mains et les plantes des pieds sont douloureuses, érythémateuses et gonflées à divers degrés. Il peut également se produire des picotements, une sensibilité et une desquamation. Ces phénomènes diminuent progressivement dans les 5 à 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement. L'administration de pyridoxine orale prévient ou améliore les symptômes.

On a décrit des réactions allergiques de nature dermatologique, ainsi qu'une peau sèche et des crevasses cutanées.

Urticaire.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : lupus érythémateux cutané.

Affections des organes de reproduction et du sein

Le 5-fluorouracil s'est avéré tératogène dans les tests chez l'animal.

Chez l'être humain, il faut tenir compte de la possibilité que le 5-fluorouracil influence la fertilité. Il peut se produire une azoospermie et une aménorrhée.

Dans certains systèmes de test, le 5-fluorouracil est mutagène. Des études animales d'importance limitée ne révèlent pas de carcinogénicité. On ne dispose pas de données suffisantes concernant la carcinogénicité chez l'être humain.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : Il peut se produire des réactions allergiques généralisées, réaction localisée provoquée par l'extravasation (douleur, gonflement, érythème).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Epistaxis, douleurs thoraciques.

Affections hépatobiliaires

Cholécystite, toxicité hépatique

D'autres effets secondaires moins fréquents sont notamment: fièvre, fatigue, hypotension, extravasation, asthénie et nécrose du cartilage nasal.

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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes de surdosage comportent un ou plusieurs effets secondaires de nature sévère. Lors de traitement prolongé, les effets toxiques se manifestent davantage.

Traitement

Une hémodialyse peut être utilisée pour éliminer le 5-fluorouracil. Si nécessaire, il convient de prendre des mesures supportives générales et d'administrer une transfusion sanguine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: cytostatiques – antimétabolites – dérivés pyrimidiniques
Code ATC: L01B C02

Le 5-fluorouracil fait partie des antimétabolites. C'est un antagoniste de la pyrimidine, dont il se forme deux métabolites actifs dans le corps: le 5-fluorodésoxyuridine-5'-phosphate (5-FdUMP) qui se lie à la thymidilate synthétase et qui inhibe la synthèse de l'ADN, et le 5-fluorouridine-5'-triphosphate (5-FUTP), qui est incorporé dans l'ARNr, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse de l'ARN. Une résistance peut se produire, vraisemblablement du fait, notamment, du catabolisme accéléré du 5-fluorouracil, d'une diminution des enzymes qui transforment le 5-fluorouracil en nucléotides et d'une diminution de l'affinité de la thymidilate synthétase pour le 5-FdUMP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution:

Le 5-fluorouracil se distribue dans tout l'organisme, y compris dans le cerveau.

Liaison aux protéines:

Environ 10% du 5-fluorouracil présent dans le plasma sont faiblement liés aux protéines plasmatiques.

Pénétration dans la moelle osseuse:

Le 5-fluorouracil pénètre dans la moelle osseuse.

Pénétration dans le liquide céphalo-rachidien:

Le 5-fluorouracil pénètre de façon modérée dans le système nerveux central; le degré de pénétration s'avère dépendant de la vitesse d'administration et de la dose administrée, un allongement de la durée de perfusion entraînant une forte diminution de la pénétration dans le liquide céphalo-rachidien.

Passage à travers le placenta:

Le 5-fluorouracil traverse le placenta.

Biotransformation:

Le 5-fluorouracil est anabolisé dans les tissus en 5-fluorouridine et en 5-fluorodésoxyuridine. Le 5-fluorouracil est catabolisé par l'enzyme dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en dihydro-5-fluorouracil (FUH2), qui est bien moins toxique. La dihydropyrimidinase coupe le cycle pyrimidique pour produire de l'acide 5-fluoro-uréido-propionique (FUPA). Enfin, la β -uréido-propionase coupe le FUPA pour produire l' α -fluoro- β -alanine (FBAL) qui est éliminée dans l'urine. L'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) constitue l'étape limitant la vitesse du processus. Un déficit en DPD peut entraîner une augmentation de la toxicité du 5-fluorouracil (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Elimination:

La demi-vie plasmatique du 5-fluorouracil est d'environ 10 minutes, avec probablement une demi-vie terminale d'environ deux heures.

Après administration intraveineuse unique, moins de 10 à 15% du 5-fluorouracil sont éliminés sous forme inchangée dans l'urine dans les 6 heures; plus de 90% sont éliminés au cours de la première heure. Après perfusion intraveineuse de 5-fluorouracil pendant 96 heures, il n'y a pas plus de 3% du 5-fluorouracil qui est éliminés dans l'urine sous forme inchangée. Après perfusion hépatique intra-artérielle, au moins 50% du 5-fluorouracil sont métabolisés pendant le premier passage hépatique. Une partie est éliminée par la respiration, surtout sous forme de CO₂.

Le 5-fluorouracil est également faiblement éliminé par le liquide lacrymal et la salive. Un trouble de la fonction rénale et/ou hépatique peut se traduire par une augmentation de la demi-vie d'élimination du 5-fluorouracil.

5.3 Données de sécurité préclinique

Potentiel mutagène

Un effet mutagène positif a été observé lors du test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris et, à des concentrations élevées, le fluorouracil a produit des ruptures des chromosomes dans les fibroblastes de hamster *in vitro*.

Une mutagénicité du fluorouracil a été mise en évidence pour certaines souches de *Salmonella typhimurium* uniquement, et pour *Saccharomyces Cerevisiae*.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène du fluorouracil ; cependant, au cours de plusieurs études effectuées chez l'animal sur une durée allant jusqu'à un an, avec administration orale ou intraveineuse, aucun signe de cancérogénicité n'a été observé. Le risque de cancérogénicité chez l'être humain n'est pas connu.

Effets sur la fertilité et la reproduction

Le fluorouracil n'a pas fait l'objet d'études adéquates pour déterminer ses effets sur la fertilité et la reproduction. Après administration intrapéritonéale de 125 ou 250 mg/kg chez des rats mâles, des aberrations chromosomiques et des modifications de l'organisation chromosomique des spermatogonies ont été observées ; la différenciation des spermatogonies a également été inhibée, entraînant une infertilité temporaire. Après administration intrapéritonéale de doses hebdomadaires de 25 ou 50 mg/kg pendant 3 semaines durant la phase pré-ovulatoire chez des rates femelles, l'incidence des accouplements fertiles a été significativement réduite. Lors d'une étude limitée chez le lapin, l'administration d'une dose unique de 25 mg/kg ou de doses quotidiennes de 5 mg/kg pendant 5 jours n'a eu aucun effet sur l'ovulation. Les médicaments qui inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, comme le fluorouracil, peuvent avoir des effets délétères sur la gamétogenèse.

Tératogénicité

Le fluorouracil peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes.

Une tératogénicité du fluorouracil a été mise en évidence chez les animaux. Les doses tératogènes chez l'animal correspondent à plus de 1 à 3 fois la dose maximale recommandée pour un usage thérapeutique chez l'être humain. Les malformations fœtales observées comprenaient des fentes palatines, des anomalies squelettiques et des déformations des appendices, pattes et queues.

Effets sur le développement prénatal et postnatal

Les effets du fluorouracil sur le développement périnatal et postnatal n'ont pas été étudiés chez l'animal. Cependant, il a été montré que le fluorouracil traverse le placenta et pénètre la circulation fœtale chez le rat. L'administration de fluorouracil a conduit à des résorptions et à une augmentation de la létalité embryonnaire chez le rat. Chez le singe, les doses supérieures à 40 mg/kg administrées à la mère ont conduit à des avortements spontanés pour tous les embryons exposés au fluorouracil. Les médicaments qui inhibent la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, comme le fluorouracil, peuvent avoir des effets délétères sur le développement prénatal et postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium – acide chlorhydrique dilué – eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Des solutions mixtes de 5-fluorouracil et de méthotrexate sont déconseillées.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°C – 25°C), à l'abri de la lumière.

Lorsqu'on utilise Fluracedyl solution pour injection avec un système de perfusion continue, il faut tenir compte du fait que le liquide injectable ne contient pas de conservateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacons en verre contenant 20 ml = 1000 mg.

Emballages de 1 / 10 / 100 flacons.

Flacons en verre contenant 100 ml = 5000 mg.

Emballages de 1 / 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est possible de dissoudre le précipité présent dans la solution en le chauffant à 35°C.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

En Belgique :

Fluracedyl 50mg/ml, solution injectable, flacon de 20 ml : BE161061

Fluracedyl 50mg/ml, solution injectable, flacon de 100 ml: BE201126

Au Luxembourg :

Fluracedyl 50 mg/ml, solution injectable, flacon de 20 ml : 2006010008

- 0420442 (1 x 20 ml)
- 0420456 (10 x 20 ml)
- 0420473 (100 x 20 ml)

Fluracedyl 50 mg/ml, solution injectable, flacon de 100 ml : 2006010007

- 0420425 (1 x 100 ml)
- 0420439 (10 x 100 ml)

Médicament soumis à prescription médicale.

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

A. Date de la première autorisation : 13/02/1995

Fluracedyl 50mg/ml, solution injectable, flacon de 20 ml : 26/03/93

Fluracedyl 50mg/ml, solution injectable, flacon de 100 ml : 22/03/99

B. Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de la dernière mise à jour du RCP : 06/2026

Date d'approbation AFMPS : 06/2026