

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФТОРАФУР®

(FTORAFUR®)

Склад:

діюча речовина: tegafurum;

1 капсула тверда містить 400 мг тегафуру;

допоміжна речовина: кислота стеаринова;

капсула:

корпус: хіноліновий жовтий (E 104), заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), желатин;

кришечка: пунцовий 4R (E 124), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули. Корпус капсул жовтого кольору, кришечка оранжевого кольору. Вміст капсул – порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Аналоги піримідину.

Код АТХ L01B C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Тевафур та його натрієва сіль мають протипухлинну дію і за біологічними ознаками багато в чому нагадують 5-фторурацил. Тевафур можна розглядати як транспортну форму 5-фторурацилу, що утворюється в організмі внаслідок активації тевафуру мікросомальними ферментами печінки. Метаболіт довго циркулює в організмі, забезпечуючи таким чином високу ефективність препарату.

У процесі метаболізму 5-фторурацилу утворюється 5-фтор-2'-дезоксидеоксиуридин-5'-монофосфат,

який значно зменшує активність тимідилсинтетази. У таких умовах утворюється дефіцит тимідин-5'-монофосфату [який можна вважати специфічним попередником дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК)], що зупиняє процес поділу клітин, у тому числі злоякісних. До того ж, інший метаболіт 5-фторурацил-5-фторуридин-5'-трифосфат включається до ланцюга рибонуклеїнової кислоти (РНК) та заміщує урацил, що супроводжується також і порушеннями дії РНК. Тегафур спричиняє більш виражені порушення біосинтезу, ніж 5-фторурацил. Це вказує на те, що тегафур діє не тільки як транспортна форма 5-фторурацилу, а й самостійно. В основі цитостатичного ефекту тегафуру лежить його здатність втручатися у метаболізм РНК пухлинних клітин (з невеликою проліферацією), які повільно зростають. До таких пухлин належать аденокарциноми травного тракту.

Найкращі результати отримані при застосуванні тегафуру для лікування пухлин шлунково-кишкового тракту (шлунка, товстої і прямої кишки) та раку молочної залози. Тривалість ремісії у більшості хворих на рак шлунка становить 1,5-2 місяці. Тривалість ремісії у випадку раку прямої та товстої кишки становить 5-8 місяців; при раку молочної залози – 10-19 місяців.

Тевафур має позитивний лікувальний ефект у випадках злоякісних пухлин жовчовивідних протоків, підшлункової залози, сечовивідної системи, а також при шкірній лімфомі та дифузному нейродерміті.

Тевафур ефективний у комплексній терапії раку шийки матки [в поєднанні з променевою терапією та хіміотерапією (цисплатин, кселода та лаферон)].

В експериментах на тваринах виявлена висока протипухлинна ефективність тегафуру. Більшу чутливість до тегафуру виявили у багатьох експериментальних пухлинах (наприклад, пухлини молочної залози, саркоми 180, карциносаркоми Вокера, меланоми Гардинга – Пассі). Тегафуру властива сильна протипухлинна дія щодо лейкемії L-1210, гемацитобластозу Ла та лімфолейкозу, в той час як лімфосаркома Плїса, саркома Єнсена, карцинома НК і аденокарцинома 755 менш чутливі. Лейкемія Р-388, L-5178, легенева карцинома Люїса, меланома В16 та саркома 45 резистентні до тегафуру.

Лікарський засіб має також протизапальну та аналгетичну дію, зменшує свербіж.

Фармакокінетика.

В основі фармакокінетичних властивостей тегафуру лежить його висока ліпофільність (у 250 разів перевищує ліпофільність 5-фторурацилу).

Всмоктування: при прийомі всередину тегафур швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ), максимальної концентрації досягає через 3 години та виявляється в крові щонайменше протягом 24 годин після його одноразового введення.

Розподіл: препарат швидко проходить крізь біологічні мембрани та поширюється по всьому організму, у тому числі і в тканину мозку. Біодоступність тегафуру у травному тракті у 3 рази більша, ніж у 5-фторурацилу.

Біодоступність перорально та внутрішньовенно застосованого тегафуру схожа (площа під кривою концентрації та часу відповідно 668 та 510 нг/мл/год).

Метаболізм та виведення: тегафур метаболізується у печінці з утворенням метаболітів, серед яких центральне місце займає фармакологічно активний 5-фторурацил. Виділення 5-фторурацилу з молекули тегафуру залежить від дози та виду введення; концентрація у плазмі крові 0,1-1 мг/мл зберігається протягом 48-96 годин. Біоактивація здійснюється не тільки в печінці, а й може носити і локальний характер у пухлинній тканині, що відрізняється

підвищеним вмістом цитозольних гідролітичних ферментів.

Тегафур головним чином виводиться з організму з сечею і тільки 0,8 % – з фекаліями. В експериментах доведено, що у сечі 60 % припадає на незмінений тегафур, 10 % – на 5-фторурацил та всього 5 % – на активні метаболіти тегафуру. Через 12 годин відбувається значне зменшення кількості активної речовини, тому рекомендується застосовувати тегафур з інтервалом 12 годин.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Пацієнтам літнього віку тегафур слід застосовувати з обережністю у зв'язку з можливим порушенням діяльності печінки, нирок і серця, а також з можливою наявністю супутніх захворювань.

Для дітей і підлітків безпека та ефективність застосування тегафуру не встановлена.

У пацієнтів з порушенням функцій нирок та/або печінки при застосуванні тегафуру слід контролювати діяльність цих органів. При тяжкій нирковій та/або печінкової недостатності тегафур застосовувати не слід.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак товстої та прямої кишки, шлунка, молочної залози, рак шийки матки, шкірні лімфоми.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу;
- встановлений повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ «Особливості застосування»);
- термінальна стадія хвороби;
- гострі профузні кровотечі;
- тяжкі функціональні порушення печінки та/або нирок;
- лейкопенія (менше $3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія (менше $100 \times 10^9/\text{л}$) та анемія (рівень гемоглобіну менше 30 од.);
- недавнє лікування бривудином або одночасний прийом бривудину (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Висока ефективність та відносно добра переносимість дозволяє включати тегафур у схеми комбінованої терапії. У випадку комбінованої хіміотерапії тегафур з успіхом заміщує 5-фторурацил.

Комбінована хіміотерапія більш ефективна для тих пацієнтів, які до цього не отримували специфічне лікування тегафуром. У результаті комбінованої хіміотерапії неоперабельні пухлини можуть стати операбельними, до того ж під час довготривалої ремісії метастази регресують.

Цитостатичній дії тегафуру сприяють урацил, тимідин, метотрексат, цисплатин, Н-(фосфатацетил)-Л-аспарагінова кислота, лейковорин, тамоксифен та інші протипухлинні препарати, у яких немає перехресної резистентності до тегафуру.

Лейковорин

Комбінація тегафуру з лейковорином забезпечує у пацієнтів, хворих на рак шлунково-кишкового тракту, більшу ефективність терапії та кращу переносимість побічних явищ.

Неспецифічні імуномодулятори та засоби, які підвищують захисні властивості організму

Одночасне застосування тегафуру, неспецифічних імуномодуляторів та засобів, які підвищують захисні властивості організму (левомізолу, інтерферону), чинить сприятливу дію.

Променева терапія

У певних умовах тегафур можна застосовувати як допоміжний засіб при променевій терапії. Найкращі результати від терапії отримані у пацієнтів з невеликими обмеженими пухлинами шлунка та прямої кишки.

Фенітоїн

При одночасному застосуванні тегафуру та фенітоїну може посилюватися дія фенітоїну.

Тевафур не можна одночасно застосовувати з протівірусним препаратом соривудином та його хімічним аналогом бривудином, оскільки ці речовини збільшують токсичність тегафуру.

Бривудин

Описана клінічно значуща взаємодія між бривудином і фторпіримідинами (наприклад, капецитабін, 5-фторурацил, тегафур), що виникає в результаті інгібування дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) бривудином. Ця взаємодія може призвести до значного підвищення токсичності фторпіримідину і до летального наслідку. Отже, бривудин не можна одночасно призначати з тегафуром (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Застосування тегафуру можливо не раніше ніж через 4 тижні після закінчення лікування бривудином. Лікування бривудином слід починати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози тегафуру.

Варфарин

Одночасне застосування тегафуру та кумаринів (варфарин) може посилити антикоагулянтний ефект варфарину, тому у пацієнтів, які застосовують тегафур та варфарин, слід регулярно контролювати протромбіновий час або МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

Філграстин

Одночасне застосування філграстиму та тегафуру може посилити тяжкість нейтропенії.

Метронідазол

Метронідазол може збільшити ризик розвитку токсичних ефектів тегафуру.

Тевафур, який є цитотоксичним препаратом, не можна призначати одночасно з клозапіном (ризик розвитку агранулоцитозу).

Особливості застосування.

При призначенні тегафуру слід звертати особливу увагу на пацієнтів з порушеннями функцій кровотворення, печінки та нирок, метаболізму глюкози, з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, зі схильністю до геморагій, інфекційних захворювань. Регулярно слід контролювати картину крові, функціональний стан печінки та нирок. При тривалому застосуванні лікарського засобу його побічна дія посилюється.

Частим побічним явищем застосування тегафуру є діарея. За пацієнтами з вираженою діареєю слід ретельно наглядати і призначати рідину та електролітно-замісну терапію для запобігання можливого летального зневоднення.

Запаморочення, нудота та блювання зменшуються при фракціюванні добової дози. При розвитку серйозних побічних ефектів необхідно припинити застосування препарату.

Слід мати на увазі, що препарат пригнічує репродуктивну функцію пацієнта.

Бривудин

Бривудин не можна призначати одночасно з тегафуром. Повідомлялося про летальні випадки при сумісному прийомі цих лікарських засобів. Слід дотримуватися як мінімум чотиритижневого інтервалу між закінченням терапії бривудином і початком лікування тегафуром. Лікування бривудином слід починати не раніше ніж через 24 години після прийому останньої дози тегафуру (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). При випадковому застосуванні бривудину пацієнтам, які отримують лікування тегафуром, слід вжити ефективних заходів для зниження токсичності тегафуру. Рекомендується негайна госпіталізація. Необхідно вжити всіх заходів, щоб запобігти системним інфекціям і дегідратації.

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД)

Активність ДПД є чинником, що обмежує швидкість катаболічної реакції 5-фторурацилу (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнти з дефіцитом ДПД мають підвищений ризик токсичності, що пов'язаний із фторпіримідинами, включаючи стоматит, діарею, запалення слизових оболонок, нейтропенію і нейротоксичність.

Токсичність, обумовлена дефіцитом ДПД, зазвичай проявляється в першому циклі лікування або після збільшення дози.

Повний дефіцит ДПД

Повний дефіцит активності ДПД зустрічається рідко (0,01–0,5 % у представників європеоїдної раси). Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають підвищений ризик загрозливої для життя або летальної токсичності, тому лікування Фторафуром® для цієї групи пацієнтів протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Частковий дефіцит ДПД

Встановлено, що частковий дефіцит ДПД мають 3–9 % представників європеоїдної раси. Пацієнти з частковою недостатністю активності ДПД мають підвищений ризик важкої і потенційно небезпечної для життя токсичності. Щоб уникнути розвитку серйозної токсичності у цих пацієнтів, слід розглянути можливість зниження початкової дози лікарського засобу.

Дефіцит активності ДПД необхідно розглядати як параметр, який слід враховувати в поєднанні з іншими стандартними заходами щодо зниження дози. Зниження початкової дози може вплинути на ефективність лікування. При відсутності серйозної токсичності наступні дози можуть бути збільшені під ретельним контролем.

Дослідження на дефіцит ДПД

Незважаючи на невизначеність щодо оптимальних методик тестування перед лікуванням, рекомендується фенотипування і генотипування до початку лікування Фторафуром®. Слід враховувати відповідні клінічні рекомендації.

Генотипові характеристики дефіциту ДПД

Тестування перед лікуванням на мутації в локусі гена DPYD дозволяє виявити пацієнтів з дефіцитом ДПД.

Чотири варіанти гена DPYD: с.1905 1G>A [також відомий як DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3 — можуть викликати повну або часткову відсутність ДПД-ферментативної активності. Інші рідкісні варіанти також можуть провокувати розвиток важкої або загрозливої для життя токсичності.

Відомо, що пацієнти з певними гомозиготними або певними складними гетерозиготними мутаціями в локусі гена DPYD (наприклад, комбінації чотирьох варіантів, принаймні з одним алелем с.1905 1G>A або с.1679T>G) можуть викликати повну або часткову відсутність ДПД-ферментативної активності.

Було показано, що у пацієнтів з певними гетерозиготними варіантами гена DPYD (включаючи варіанти с.1905 1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) існує підвищений ризик розвитку важкої токсичності при лікуванні фторпіримідинами.

Частота гетерозиготного генотипу с.1905 1G>A в гені DPYD у пацієнтів європеоїдної раси становить близько 1 %, частота с.2846A>T — 1,1 %, частота варіантів с.1236G>A/НарВ3 — 2,6–6,3 %, частота с.1679T>G становить від 0,07 % до 0,1 %.

Дані про частоту 4 варіантів DPYD в інших популяціях, крім європеоїдної, обмежені. На цей час вважається, що чотири варіанти гена DPYD (с.1905 1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T і с.1236G>A/НарВ3) практично відсутні в африканській і азійській популяціях.

Фенотипові характеристики дефіциту ДПД

Для фенотипової характеристики дефіциту ДПД рекомендується до початку лікування провести

тестування для визначення рівня урацилу (U) ендogenous субстрату ДПД в плазмі крові.

Підвищена концентрація урацилу перед лікуванням пов'язана з підвищеним ризиком розвитку токсичності. Незважаючи на невизначеність щодо порогових значень урацилу, які визначають повний або частковий дефіцит ДПД, рівень урацилу в крові ≥ 16 нг/мл і < 150 нг/мл слід розглядати як показник часткового дефіциту активності ДПД, пов'язаного з підвищеним ризиком розвитку токсичності фторпіримідину. Рівень урацилу в крові ≥ 150 нг/мл слід розглядати як показник повного дефіциту ДПД, пов'язаного з ризиком розвитку загрозової для життя або летальної токсичності фторпіримідину.

До складу кришечки капсули входить барвник – пунцовий 4R (E 124), який може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає клінічних досліджень про застосування тегафуру у період вагітності. Тегатур, подібно до інших цитостатичних засобів, може несприятливо впливати на плід, тому його застосування у період вагітності протипоказано.

Жінкам репродуктивного віку та чоловікам під час застосування препарату та протягом 3 місяців після припинення застосування необхідно користуватися ефективним протизаплідним засобом.

Невідомо, чи проникає тегафур у грудне молоко. Якщо терапія тегафуром необхідна для матері, годування дитини груддю має бути припинено.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Якщо при застосуванні тегафуру виникають сонливість або запаморочення, слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули застосовувати всередину за 1 годину до або після їди. Дозу підбирати індивідуально залежно від переносимості препарату пацієнтом.

Моноterapia тегафуром

При пероральному застосуванні добова доза тегафуру становить 20–30 мг/кг маси тіла (1,2–1,6 г або 3–4 капсули), але її можна збільшити до 2 г (5 капсул); дозу поділити на 2 прийоми і приймати кожного дня кожні 12 годин або 2–4 рази на добу. Курсова доза при прийомі всередину становить 30–40 г. Тривалість лікувального курсу зазвичай становить 28 днів, інтервал між курсами – 7 днів.

Пацієнтам літнього віку, пацієнтам з печінковою та/або нирковою недостатністю, у випадку тривалої терапії, а також на пізніх стадіях захворювання дозу тегафуру слід зменшити.

У схемах комбінованої терапії та як доповнення при променевій терапії тегафуру застосовувати в дозі, яка дорівнює або менша за дозу, що застосовується при монотерапії.

При хіміопроменевій терапії раку шийки матки застосовувати 800–1200 мг тегафуру 2 рази на день. Залежно від індивідуальної переносимості хіміопроменевої терапії добову дозу тегафуру збільшувати протягом курсу лікування від 800 до 1200 мг за 2 прийоми (12–20 мг/кг тегафуру на добу при середній масі пацієнта 60 кг). Точну дозу тегафуру при радіомодифікації встановлює лікар залежно від маси тіла та супутніх захворювань пацієнта.

Діти.

Безпека застосування тегафуру дітям та підліткам не доведена, тому його застосування протипоказано.

Передозування.

Симптоми: підсилення токсичних явищ з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), центральної нервової системи та пригнічення гемопоезу (лейкопенія, анемія).

Лікування: контроль функцій кровотворення протягом не менше 4 тижнів, у разі необхідності проводити симптоматичну терапію.

Специфічний антидот невідомий.

Слід також враховувати порушення діяльності деяких ферментних систем, які беруть участь у метаболізмі тегафуру, внаслідок чого в організмі накопичуються активні метаболіти тегафуру, що призводить до збільшення токсичних ефектів лікарського засобу.

У наступних курсах терапії тегафур гірше метаболізується, про що свідчить виведення з організму значної кількості тегафуру у незміненому вигляді. До того ж пухлина стає більш резистентною до тегафуру.

Побічні реакції.

Побічні дії класифіковані відповідно до систем органів та частоти: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($> 1/10000$), у тому числі окремі випадки.

Пацієнту слід негайно припинити прийом Фторафуру® і звернутися до лікаря, якщо під час першого циклу лікування виникає важкий стоматит (виразки в роті і/або горлі), запалення слизової оболонки, діарея, нейтропенія (зниження рівня нейтрофілів підвищує ризик інфекцій) або нейротоксичність, оскільки це може обумовлюватися дефіцитом ДПД (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфекції та інвазії

Рідко: симптоми лейкоенцефаліту.

З боку крові та лімфатичної системи

Дуже часто: пригнічення кровотворення, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

Нечасто: фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи

Часто: реакції підвищеної чутливості.

Фторафур® при застосуванні в дозах терапевтичного курсу спричиняє невелику імунодепресивну дію на загальну реактивність організму, на показники неспецифічного клітинного та гуморального імунітету.

З боку метаболізму та харчування

Часто: дегідратація організму.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, сонливість, втрата нюху, зміни смаку.

У разі застосування лікарського засобу всередину констатована менша токсичність і слабша інтенсивність побічних дій, особливо це відноситься до небажаних симптомів з боку ЦНС, порівняно із внутрішньовенним застосуванням.

З боку серцевої діяльності

Дуже рідко: стенокардія, також стенокардія спокою.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння

Рідко: інтерстиціальна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота, блювання, анорексія, діарея, кишкові коліки, особливо на початку терапії.

Якщо токсична дія препарату посилюється, необхідно або коригувати добову дозу Фторафуру®, або припинити його застосування.

Часто: стоматит.

Особливо важкими побічними діями є стоматит та діарея, які зазвичай розвиваються на кінцевому етапі терапії, коли досягається загальна доза Фторафуру® 50 г і більше.

Нечасто: в особливо важких випадках розвивається виразковий езофагофарингіт, дуоденіт або виразка дванадцятипалої кишки.

Дуже рідко: гострий панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Часто: порушення функції печінки.

Рідко: гострий гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: дерматит з макулопапульозними висипами, що сверблять; випадіння волосся, пошкодження нігтів, суха шкіра.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Нечасто: порушення функції нирок.

У разі порушень функції нирок в організмі можуть накопичуватися метаболіти тегафуру, які іноді спричиняють збільшення токсичної дії препарату.

Лабораторні дослідження

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ).

Фторафуру® не властива кумуляція токсичної дії.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 капсул в контейнері; по 1 контейнеру в коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс», Латвія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел./факс: 371 67083205 / 371 67083505

Електронна пошта: grindeks@grindeks.lv

Заявник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження заявника.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.