

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

5-ФУ

5-FU

Склад:

діюча речовина: фторурацил;

1 мл розчину містить 50 мг фторурацилу;

допоміжні речовини: розчин натрію гідроксиду 20 %, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, від безбарвного до злегка жовтуватого кольору розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину. Код АТХ L01B C02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фторурацил – фторпохідна піримідину, що не має протипухлинної активності. Внутрішньоклітинно утворюються активні метаболіти: фторуридину трифосфат (ФУТФ) і фтордеоксіуридину монофосфат (ФдУМФ). Припускається принаймні три механізми дії: ФУТФ вбудовується в РНК, тим самим погіршуючи синтез білка. Інгібування субстрату тимідилатсинтетази (субстрат: ФдУМФ володіє значно більш високою спорідненістю з тимідилатсинтетазою, ніж натуральний субстрат дезоксіуридину монофосфат) призводить до так званого дефіциту тиміну з особливо вираженим впливом на швидкість ділення клітин. Крім того, ФдУМФ після фосфорилювання до трифосфату (фтордеоксіуридину трифосфат) вбудовується в ДНК як «помилковий нуклеотид», що призводить до розриву ланцюжка.

З біохімічною модифікацією фторурацилу (5-ФУ) також широко використовується кальцію фолінат для підвищення цитотоксичної активності фторурацилу. 5-ФУ пригнічує тимідилатсинтетазу (ТС), ключовий фермент, який бере участь в біосинтезі піримідинів, а кальцію фолінат підсилює пригнічення ТС за рахунок збільшення внутрішньоклітинного запасу фолату, тим самим стабілізуючи комплекс 5-фторурацил/тимідилатсинтетаза і підвищуючи

його активність.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенної ін'єкції одноразової дози 400–600 мг/м² площі поверхні тіла (10–15 мг/кг маси тіла) досягається пікова концентрація 0,2–1 мМ в плазмі. 80 % внутрішньовенно введеного фторурацилу швидко метаболізується в печінці та інших тканинах за участю дигідропіримідиндегідрогенази до дигідрофторурацилу, через це відбувається швидке зменшення концентрації фторурацилу в плазмі після внутрішньовенного введення. Період напіввиведення фторурацилу з плазми становить 6–20 хвилин і може значно варіювати у різних пацієнтів. 20 % фторурацилу виводиться в незміненому вигляді з сечею. Після внутрішньовенного введення болюсної ін'єкції або інфузії фторурацил проникає також в спинномозкову і позаклітинну рідину (наприклад у вільну рідину черевної та плевральної порожнини).

Активні метаболіти, на відміну від вихідної речовини, мають тривалий період внутрішньоклітинного напіввиведення і відповідальні за тривалість і ступінь токсичних ефектів фторурацилу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Прогресуючий або метастатичний колоректальний рак.

Ад'ювантна хіміотерапія раку товстої кишки на стадії III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини.

Ад'ювантна хіміотерапія раку прямої кишки на стадіях II (T3-4) і III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини.

Прогресуючий рак шлунка.

Прогресуючий рак підшлункової залози.

Прогресуючий рак стравоходу.

Прогресуючий та/або метастатичний рак молочної залози.

Ад'ювантна терапія первинного інвазивного раку молочної залози.

Плоскоклітинний рак голови та шиї:

- неоперабельні місцевопрогресуючі пухлини у пацієнтів, які раніше не отримували лікування;
- локальний рецидив та віддалені метастази.

Протипоказання.

Значні відхилення від норми кількості формених елементів у крові.

Кровотечі.

Стоматити, виразки слизової оболонки рота і шлунково-кишкового тракту.

Тяжка діарея.

Тяжкі порушення функції нирок.

Рівень білірубіну в плазмі крові > 85 мкмоль/л.

У період лікування фторурацилом необхідно уникати вакцинації живими організмами.

Підвищена чутливість до фторурацилу або до інших компонентів препарату.

Тяжкі інфекційні захворювання (оперізувальний герпес, вітряна віспа).

Пригнічення кісткового мозку після променевої терапії або після лікування іншими протипухлинними засобами.

Тяжко виснажені хворі.

Тяжкі порушення функції печінки.

Не застосовується для лікування доброякісних пухлин.

Не застосовується одночасно з бривудином, соривудином або з їх аналогами (бривудин, соривудин та аналоги – потужні інгібітори ферменту дигідропіримідину дегідрогенази, що руйнує фторурацил).

Не слід призначати пацієнтам з відсутністю/зниженням активності дигідропіримідину дегідрогенази.

Препарат абсолютно протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

Як і при роботі з іншими цитотоксичними препаратами, при маніпуляціях з препаратом 5-ФУ необхідно дотримуватися правил безпеки: користуватися захисним одягом (халатами, шапочками, масками, окулярами і одноразовими рукавичками), при можливості працювати в спеціально відведеному для цих цілей приміщенні.

Необхідно уникати потрапляння розчинів фторурацилу на шкіру і слизові оболонки. Якщо ж це трапилось, необхідно уражені ділянки ретельно промити водою з милом. При потраплянні розчинів фторурацилу в очі їх необхідно промити великою кількістю води і негайно звернутися за медичною допомогою. Вагітні медичні працівники не повинні працювати з препаратом.

Невикористаний препарат або витратні матеріали повинні проходити утилізацію у відповідності до вимог місцевого законодавства.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Усі лікувальні заходи, які погіршують загальний стан пацієнта або негативно впливають на функцію кісткового мозку, можуть підвищувати токсичність фторурацилу.

Фторурацил може збільшити токсичний вплив на шкіру при променевої терапії.

Кальцію фолінат підвищує зв'язування фторурацилу з тимідилатсинтетазою. Це призводить до посилення ефекту фторурацилу. Клінічним наслідком такої взаємодії є збільшення токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт, з тяжкими, іноді летальними, випадками діареї, а також підвищення ризику розвитку мієлосупресії. Про збільшення кількості летальних випадків було повідомлено, зокрема, при застосуванні схеми лікування фторурацилом у дозі 600 мг/м² площі поверхні тіла (ППТ) один раз на тиждень шляхом введення внутрішньовенної болюсної ін'єкції в комбінації з кальцію фолінатом.

Циметидин, подібно до інтерферонів, може підвищувати рівень фторурацилу в плазмі.

В ході супутньої терапії фторурацилом і левамизолом часто спостерігалися гепатотоксичні ефекти, а саме підвищення рівня лужної фосфатази, трансаміназ або білірубіну.

При супутньому застосуванні з метронідазолом спостерігалось значне зменшення кліренсу фторурацилу з подальшим збільшенням рівня фторурацилу в сироватці крові і підвищенням токсичності. Тому слід уникати одночасного застосування цих речовин.

В одному дослідженні спостерігалось підвищення ризику тромбоемболії у жінок з раком молочної залози при проведенні комбінованої терапії циклофосфамідом, метотрексатом, фторурацилом і тамоксифеном.

Тіазидні діуретики можуть посилювати несприятливі мієлосупресивні ефекти цитостатиків. Це також спостерігалось в дослідженні за участю жінок з раком молочної залози, які отримували тіазидні діуретики додатково до схеми лікування ЦМФ (циклофосфамід, метотрексат, фторурацил).

Одночасне застосування вінорелбіну і фторурацилу/фолінової кислоти може призвести до розвитку тяжкого мукозиту з летальним наслідком.

В окремих випадках у пацієнтів, які проходили лікування варфарином і одночасно отримували фторурацил як монотерапію або в комбінації з левамизолом, спостерігалось зниження протромбінового часу.

Методи визначення білірубіну і 5-гідроксііндолоцтової кислоти в сечі можуть давати підвищені або хибнопозитивні результати.

Гемцитабін може збільшити системний вплив фторурацилу.

Фермент дигідропіримідиндегідрогеназа (ДПД) відіграє важливу роль в розпаданні фторурацилу. Нуклеозидні аналоги, такі як бривудин і соривудин, можуть призвести до різкого збільшення концентрації фторурацилу або інших фторпіримідинів в плазмі і, як наслідок, до

збільшення токсичності.

З огляду на це, слід дотримуватися інтервалу в 4 тижні між застосуванням фторурацилу і бривудину, соривудину та аналогів.

У разі необхідності слід визначати активність ферменту ДПД до початку лікування фторпіримідинами.

При одночасному застосуванні фенітоїну і фторурацилу повідомлялось про підвищення концентрації фенітоїну в плазмі, що призвело до появи симптомів інтоксикації фенітоїном.

Ефективність і токсичність фторурацилу може бути збільшена при одночасному застосуванні фторурацилу з іншими цитотоксичними лікарськими засобами (наприклад циклофосфамідом, вінкристином, метотрексатом, цисплатином, доксорубіцином), інтерфероном-альфа або фоліновою кислотою.

При застосуванні у комбінації з іншими мієлосупресивними агентами необхідне коригування дози; попереднє або супутнє проведення променевої терапії може вимагати зниження дози. Може збільшуватись кардіотоксичність антрациклінів.

Не слід застосовувати амінофеназон, фенілбутазон і сульфаніламід до або під час лікування фторурацилом.

Одночасне застосування алопуринолу може зменшити токсичність і ефективність фторурацилу.

Ефективність фторурацилу може бути зменшена при застосуванні хлордіазепоксиду, дисульфіраму, гризеофульвіну та ізоніазиду.

Щеплення. Пацієнтам, які отримують фторурацил, слід уникати вакцинації живою вакциною через можливість розвитку тяжких, у т.ч. таких, що загрожують життю, інфекцій. Слід уникати контакту з людьми, які нещодавно отримали вакцину проти вірусу поліомієліту.

При комбінованому лікуванні фторурацилом та мітоміцином повідомлялось про розвиток гемолітично-уремічного синдрому.

Особливості застосування.

Кальцію фолінат може підвищити ризик токсичності фторурацилу, особливо у пацієнтів літнього віку або ослаблених хворих. Найбільш поширеними проявами є лейкопенія, мукозит, стоматит та/або діарея, які можуть бути дозозлімітуючими. При комбінованому застосуванні фторурацилу і кальцію фолінату у разі розвитку токсичності дозу фторурацилу слід зменшувати більше, ніж коли фторурацил застосовують окремо. Комбіноване лікування фторурацилом і кальцію фолінатом не слід починати чи продовжувати у пацієнтів з симптомами шлунково-кишкової токсичності незалежно від тяжкості, до моменту зникнення симптомів токсичності.

Оскільки діарея може бути ознакою шлунково-кишкової токсичності, пацієнти із симптомами діареї мають знаходитись під ретельним наглядом до зникнення симптомів, щоб запобігти швидкому загостренню з летальним наслідком. При виникненні діареї і/або стоматиту рекомендується зменшити дозу фторурацилу до повного зникнення симптомів. Зокрема, у хворих літнього віку та пацієнтів з

ослабленим загальним станом через хворобу підвищений ризик виникнення токсичності. Тому необхідна особлива обережність при терапії пацієнтів такої групи.

Лікування пацієнтів літнього віку та пацієнтів, які зазнали попередньої променевої терапії, рекомендується починати зі зменшених доз фторурацилу.

У пацієнтів, які отримують комбіноване лікування фторурацилом/кальцію фолінатом, потрібно контролювати рівень кальцію і, у разі необхідності вводити додатково кальцій, якщо рівень кальцію низький.

Лікування необхідно негайно припинити при виявленні таких ознак токсичності: швидке зниження кількості лейкоцитів під час лікування або виникнення лейкопенії (<2500/мкл); тромбоцитопенія (<75000/мкл); стоматит; езофагофарингіт; мукозит; діарея; виразки і кровотечі слизової оболонки шлунково-кишкового тракту; кровотечі будь-якої локалізації; блювання, що не піддається лікуванню, або інші серйозні побічні реакції (наприклад нейротоксичні та кардіотоксичні розлади).

Після відновлення показників крові (лейкоцити повертаються до рівня щонайменше 3500/мкл і тромбоцити щонайменше 100000/мкл) у разі необхідності лікування можна відновити зниженою дозою за умови відсутності інших побічних реакцій, які вимагають припинення лікування.

Порушення функцій кишкової стінки вимагає симптоматичного лікування залежно від тяжкості, наприклад, заміну розчинника. Діарея легкого ступеня може бути усунена протидіарейними агентами, але вони не ефективні при помірній чи тяжкій діарейі.

До і під час терапії фторурацилом рекомендується проводити такі огляди (частота цих оглядів буде залежати від загального стану пацієнта, дози і препаратів, що застосовуються одночасно): щоденний огляд порожнини рота і глотки для контролю змін слизових оболонок; перед кожним введенням фторурацилу: аналіз крові, включаючи диференційний аналіз крові і тромбоцитів; аналіз показників водно-сольового обміну; показники печінки.

У пацієнтів, що проходили лікування пероральними антикоагулянтами, необхідно ретельно контролювати протромбіновий час при отриманні додатково монотерапії фторурацилом або комбінованої терапії з левамізолом.

У разі необхідності слід визначати активність ферменту ДПД до початку лікування 5-фторпіримідинами. У разі призначення бривудину пацієнтам, які лікуються фторурацилом, необхідно вжити ефективних заходів, щоб зменшити токсичність фторурацилу. Рекомендується негайна госпіталізація. Всі заходи слід спрямувати на запобігання системним інфекціям та дегідратації.

За станом пацієнтів, які приймають фенітоїн одночасно з фторурацилом, слід встановити регулярне спостереження, оскільки існує можливість підвищення концентрації фенітоїну у плазмі.

Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 мл.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Фторурацил не можна застосовувати під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції. Якщо пацієнтка завагітніла під час прийому препарату, вона повинна бути проінформована про необхідність генетичної консультації. Застосування фторурацилу, як правило, протипоказане під час вагітності; це також стосується комбінованого застосування фторурацилу з кальцію фолінатом.

Годування груддю

5-ФУ не можна застосовувати під час годування груддю. Це також стосується комбінованого застосування фторурацилу з кальцію фолінатом.

Фертильність

Фторурацил може мати мутагенний ефект. Тому пацієнтам-чоловікам рекомендовано користуватися ефективними засобами контрацепції під час лікування та протягом 6 місяців після його завершення.

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

Пацієнтам рекомендовано утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами через часте виникнення нудоти та блювання.

Спосіб застосування та дози.

Лікування фторурацилом потрібно проводити лише під наглядом кваліфікованих лікарів з досвідом проведення протипухлинної терапії в умовах стаціонару.

Монотерапія

При монотерапії фторурацилом 370–400 мг/м² площі поверхні тіла (ППТ) (але в деяких випадках значно вищі дози), як правило, вводять з різними інтервалами, використовуючи різні способи введення.

Комбінована хіміотерапія

У комбінації з іншими цитостатиками фторурацил вводять з використанням різних доз і способів введення. У більшості випадків, повідомлено про діапазон доз 500–600 мг/м² площі поверхні тіла, що вводять внутрішньовенно у певний час за відповідною схемою комбінованої хіміотерапії.

Точне дозування в складі комбінованої хіміотерапії отримують з протоколів лікування з доведеною ефективністю для лікування кожного відповідного захворювання.

Дорослі

Фторурацил використовують як монотерапію та у складі комбінованої хіміотерапії.

Прогресуючий або метастатичний колоректальний рак

Застосовують протоколи лікування та дозування.

Нижче описані, як приклади, деякі схеми лікування дорослих та пацієнтів літнього віку з прогресуючим або метастатичним колоректальним раком. Дані про застосування цих комбінацій для лікування дітей відсутні.

Протокол з повторенням курсів лікування двічі на місяць

Кожні два тижні протягом 2 послідовних днів (1 та 2 днів циклу) після внутрішньовенної інфузії 200 мг/м² кальцію фолінату тривалістю 2 години вводять болюсну ін'єкцію фторурацилу у дозі 400 мг/м² з подальшою інфузією фторурацилу у дозі 600 мг/м² протягом 22 годин.

Протокол з повторенням курсів лікування щотижня

Один раз на тиждень після внутрішньовенної інфузії 500 мг/м² кальцію фолінату тривалістю 2 години вводять фторурацил у дозі 500 мг/м² шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції через годину після початку інфузії кальцію фолінату. Цикл складається з 6 щотижневих процедур з подальшою перервою тривалістю 2 тижні.

Протокол з повторенням курсів лікування щомісяця

Протягом 5 послідовних днів після введення болюсної ін'єкції кальцію фолінату (20 мг/м² ППТ) вводять фторурацил у дозі 425 мг/м² шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції; повторення курсу кожні 4-5 тижнів.

Протягом 5 послідовних днів після введення болюсної ін'єкції кальцію фолінату (200 мг/м² ППТ) вводять фторурацил у дозі 370 мг/м² шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції; повторення курсу кожні 4 тижні.

Кількість циклів визначає лікар залежно від відповіді на лікування та/або виникнення небажаних побічних реакцій. При застосуванні протоколу з повторенням курсів лікування щотижня або щомісяця комбінована терапія зазвичай використовується протягом 6 циклів.

Модифікація дозування фторурацилу при застосуванні комбінованої терапії з кальцію фолінатом

Під час комбінованої терапії з кальцію фолінатом може виникнути необхідність у корекції доз фторурацилу і інтервалів між його введеннями залежно від стану пацієнта, клінічної реакції на терапію і дозолімітуючих токсичних ефектів. Зниження дози кальцію фолінату не є необхідним.

Ад'ювантна хіміотерапія раку товстої кишки на стадії III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини

На сьогодні рекомендовано такі протоколи дозування.

Протокол з повторенням курсів щотижня

Один раз на тиждень протягом 6 тижнів після внутрішньовенної інфузії кальцію фолінату (у дозі 500 мг/м² ППТ) тривалістю 2 години вводять фторурацил у дозі 500 мг/м² ППТ шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції через годину після початку інфузії кальцію фолінату. Рекомендується 6 циклів з 2-тижневим інтервалом між курсами лікування, незалежно від корекції доз або перерв у лікуванні, яке не повинно тривати довше одного року.

Протокол лікування з низькою дозою фолінової кислоти

Протягом 5 послідовних днів безпосередньо після болюсної ін'єкції кальцію фолінату (20 мг/м²) вводять фторурацил у дозі 425 мг/м² шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 6 циклів терапії. Цикли терапії повторюються після 4 і 8 тижнів, а потім через кожні 5 тижнів.

Залежно від виникнення токсичних побічних реакцій може бути необхідним коригування дози.

Таблиця 1

Переривання терапії при прояві гематологічної токсичності

Показники	Рекомендації
Лейкоцити < 3500 або тромбоцити < 100000	Переривання терапії до збільшення кількості лейкоцитів (≥ 3500) і тромбоцитів (≥ 100000)
Лейкоцити < 2500 або тромбоцити < 75000	Переривання терапії до збільшення кількості лейкоцитів (≥ 3500) і тромбоцитів (≥ 100000), однак не менше ніж на 3 тижні

Таблиця 2

Переривання терапії при прояві шлунково-кишкової токсичності

Ознаки токсичності	Рекомендації
Стоматит від слабкого до помірного ступеня і/або діарея легкого ступеня (2 рази на день)	Переривання терапії до нормалізації стану хворого
Стоматит важкого ступеня і/або діарея від помірного до важкого ступеня (3–6 разів на день)	Переривання терапії до нормалізації стану хворого, однак не менше ніж на 3 тижні
Шлунково-кишкові кровотечі, виснажлива діарея (≥ 7 разів на день) і/або ексfolіативний дерматит	Зупинити проведення терапії

Ад'ювантна хіміотерапія раку прямої кишки на стадіях II (T3-4) і III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини

Під час променевої хіміотерапії фторурацил застосовують до початку променевої терапії в дозі 500 мг/м² ППТ шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції з 1-го по 5-й день на 1-му та 5-му тижні лікування. Під час подальшої променевої терапії фторурацил застосовують в тій самій дозі з 1-го по 3-й день на 9-му та 13-му тижні лікування і потім на 4-му і 8-му тижні після завершення променевої терапії у дозі 450 мг/м² ППТ шляхом внутрішньовенної болюсної

ін'єкції з 1-го по 5-й день.

Прогресуючий рак підшлункової залози

Застосовують як монокіміотерапію у разовій добовій дозі 400–500 мг/м² ППТ шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 1000 мг/м² ППТ у вигляді внутрішньовенної довготривалої інфузії.

Прогресуючий рак шлунка

Застосовують як монокіміотерапію або в рамках комбінованої хіміотерапії у разовій добовій дозі 500–600 мг/м² ППТ у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Прогресуючий рак стравоходу

У комбінації з цисплатином фторурацил вводять шляхом 24-годинної безперервної інфузії в дозі 1000 мг/м² ППТ з 1-го по 5-й день циклу лікування, повторюють кожні 3–4 тижні.

Метастатичний рак молочної залози

Застосовують у складі комбінованої хіміотерапії шляхом внутрішньовенного введення разової добової дози 500–600 мг/м² ППТ.

Ад'ювантна терапія первинного інвазивного раку молочної залози

В складі комбінованої хіміотерапії препарат 5-ФУ застосовують у разовій добовій дозі 500–600 мг/м² ППТ.

Плоскоклітинний рак голови та шиї

Неоперабельні місцевопрогресуючі пухлини у пацієнтів, які раніше не отримували лікування:

- у складі комбінованої променевої хіміотерапії (променева терапія плюс цисплатин/фторурацил) фторурацил застосовують у дозі 1000 мг/м² ППТ шляхом 24-годинної безперервної інфузії з 1-го по 5-й день курсу лікування (повторення курсу кожні 3–4 тижні).

Локальний рецидив та віддалені метастази:

- залежно від загального стану та за наявності супутніх захворювань фторурацил застосовують в дозі 1000 мг/м² площі поверхні тіла шляхом 24-годинної безперервної інфузії з 1-го по 5-й день курсу лікування в комбінації з цисплатином, повторення курсу кожні 3 тижні, або з 1-го по 4-й день курсу лікування в поєднанні з карбоплатином, повторення курсу кожні 3 тижні.

Припинення лікування, зниження дози

Лікування необхідно негайно припинити при виявленні таких ознак токсичності: швидке зниження кількості лейкоцитів під час лікування або виникнення лейкопенії (<2500/мкл); тромбоцитопенія (<75000/мкл); стоматит; езофагофарингіт; мукозит; діарея; виразки і кровотечі слизової оболонки шлунково-кишкового тракту; кровотечі будь-якої локалізації; блювання, що не піддається лікуванню, або інші серйозні побічні реакції (наприклад нейротоксичні та кардіотоксичні розлади).

Після відновлення показників крові (лейкоцити повертаються до рівня щонайменше 3500/мкл і тромбоцити щонайменше 100000/мкл) у разі необхідності лікування можна відновити зниженою дозою за умови відсутності інших побічних реакцій, які вимагають припинення лікування.

Пацієнти з порушенням функції печінки або нирок

Зниження дози не потрібне у разі порушення функції печінки або нирок. Зниження дози слід розглядати тільки тоді, коли порушення печінкової і ниркової функції є одночасними; в більш тяжких випадках дозу зменшують на 1/3–1/2.

Спосіб застосування

Фторурацил застосовують внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції або безперервної інфузії.

Тривалість застосування

Рішення про тривалість лікування приймає лікар залежно від протоколу лікування. Терапію потрібно припинити у випадку відсутності відповіді на лікування, прогресування захворювання або виникнення небажаних реакцій, що унеможлиблює продовження терапії.

Примітка

Використовувати тільки прозорі, від безбарвного до злегка жовтуватого кольору розчини. Розчини можуть кристалізуватися при температурі нижче 15 °С. Каламутні розчини або розчини з осадами потрібно вилучити з використання. Використовувати тільки свіжоприготовані розчини.

У разі зберігання при низьких температурах можуть утворюватися осад. Перед використанням флакони необхідно перевірити на наявність осаду. Осад може бути розчинений підігріванням до 40 – 60 °С на водяній бані, супроводжуючи інтенсивним збовтуванням, що не вплине на якість препарату. Перед використанням розчин необхідно охолодити до температури тіла.

Діти

Немає рекомендацій щодо лікування дітей, тому не слід застосовувати препарат у педіатричній практиці.

Передозування.

У разі передозування в основному посилюється токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт та мієлосупресія.

Симптоми

Гострі: психотичні реакції, сонливість, посилення дії седативних препаратів, посилення токсичної дії алкоголю. Для досягнення седативного ефекту призначають діазепам внутрішньовенно у малих дозах (починаючи з 5 мг) та контролюють функції серцево-судинної і дихальної систем.

Хронічні: пригнічення функції кісткового мозку, аж до розвитку агранулоцитозу і критичної тромбоцитопенії, тенденція до кровотеч, виразки шлунково-кишкового тракту, діарея, алопеція.

Лікування

Специфічний антидот фторурацилу невідомий. З профілактичною метою застосовують трансфузії лейкоцитарного або тромбоцитарного концентратів. Необхідно забезпечувати адекватну гідратацію і діурез, а також коригувати порушення балансу електролітів. У гемодіалізі зазвичай немає потреби. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом для якомога більш раннього виявлення гематологічних і пізніх шлунково-кишкових ускладнень. Подальше лікування симптоматичне.

Пацієнтам необхідно проводити аналізи крові протягом принаймні 4 тижнів після передозування. У разі виникнення передозування комбінацією фторурацилу з кальцію фолінатом слід дотримуватися тих самих заходів, що і при передозуванні фторурацилом.

Побічні реакції.

Для оцінки частоти побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($\leq 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

В межах кожної частотної групи побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції; непоширені – сепсис; дуже рідко поширені – псевдомембранозний коліт.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: дуже поширені – лейкопенія, мієлосупресія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія; рідко поширені – агранулоцитоз.

З боку імунної системи: дуже поширені – імуносупресія; дуже рідко поширені – анафілактичні реакції, анафілактичний шок.

З боку ендокринної системи: рідко поширені – збільшення загальної кількості тироксину (Т4), збільшення загальної кількості трийодтироніну (Т3).

Метаболізм та розлади харчування: непоширені – гіперурикемія, дегідратація.

З боку психіки: рідко поширені – сплутаність свідомості.

З боку центральної нервової системи: непоширені – ністагм, головний біль, запаморочення, симптоми хвороби Паркінсона, пірамідні симптоми, ейфорія, сонливість; рідко поширені – кортикальні розлади, екстрапірамідні розлади, неврит зорового нерва, периферична нейропатія; дуже рідко поширені – симптоми лейкоенцефалопатії, в тому числі атаксія, гострі мозочкові порушення, дизартрія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, міастенія, афазія, судоми або кома у пацієнтів, які отримують високі дози фторурацилу, та у пацієнтів з дефіцитом ферменту дигідропіримідиндегідрогенази.

Поодинокі випадки інфаркту головного мозку при комбінованій хіміотерапії з мітоміцином С або цисплатином.

З боку органів зору: поширені – кон'юнктивіт; непоширені – посилена сльозотеча, дакріостеноз, зниження гостроти зору, порушення руху очного яблука, фотофобія, диплопія, блефарит, кератит, ектропіон.

З боку серцево-судинної системи: дуже поширені – зміни на ЕКГ; поширені – біль у грудях, подібний до болю при стенокардії;

непоширені – аритмія, інфаркт міокарда, міокардит, серцева недостатність, артеріальна гіпотензія; рідко поширені – інфаркт міокарда, дилатаційна кардіоміопатія, гостра серцева слабкість, мозкова ішемія, шлуночкова ішемія, периферична ішемія, ішемія міокарда, кишкова ішемія, синдром Рейно, васкуліт, тромбоз, тромбоз, тромбоз;

дуже рідко поширені – зупинка серця, раптова серцева смерть.

Кардіотоксичні побічні реакції в основному з'являються під час або протягом декількох годин після першого циклу лікування. Існує підвищений ризик кардіотоксичності у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або кардіоміопатією в анамнезі.

З боку дихальної системи: непоширені – носова кровотеча, диспное, бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкової системи: дуже поширені – шлунково-кишкові побічні ефекти дуже поширені і можуть бути небезпечними для життя: запалення слизової оболонки, стоматит, езофагіт, фарингіт, гастроентерит, ентерит, коліт, проктит, водяниста діарея, нудота, блювання, анорексія; непоширені – виразка шлунка, шлунково-кишкова кровотеча.

З боку гепатобіліарної системи: непоширені – печінковоклітинні порушення; дуже рідко поширені – некроз печінки (у т.ч. з летальним наслідком), склероз жовчних шляхів, холецистит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже поширені – алопеція. Синдром долонно-підшовної еритродизестезії спостерігався при тривалій і безперервній інфузії високих доз препарату. Синдром розпочинався з дизестезії долонь і підшов, що переходило в біль і болючість. Паралельно розвивався набряк і еритема рук та ніг.

Непоширені – дерматит, екзантема, кропив'янка, зміни стану шкіри (сухість шкіри, тріщини, еритема, сверблячий макулопапульозний висип, гіперпигментація, гіпопигментація), смугаста гіперпигментація або депігментація поблизу вен, зміна нігтьових пластинок (знебарвлення, гіперпигментація, дистрофія, ламкість нігтів або запалення, оніхолізис), фоточутливість, місцева запальна реакція. Рідко поширені – шкірний червоний вовчак.

З боку кістково-м'язової системи: непоширені – некроз носових кісток.

З боку нирок і сечовивідної системи: непоширені – ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: непоширені – порушення сперматогенезу і овуляції.

Інші: розширення вен.

Лабораторні показники: дуже рідко поширені – відзначалися поодинокі випадки збільшення протромбінового часу при комбінованому застосуванні фторурацилу і

варфарину.

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату: дуже поширені – повільне загоювання ран, пропасниця, загальна слабкість, втомлюваність, астенія.

Звіти про небажані реакції.

Звіти про небажані реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони дають змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. У разі виникнення будь-яких побічних реакцій слід повідомити працівників охорони здоров'я.

Термін придатності.

Запечатаний флакон зберігається 2 роки.

Фторурацил заборонено використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Флакони призначені лише для одноразового використання. Невикористані залишки препарату слід утилізувати.

Хімічна і фізична стабільність після розбавлення 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду була продемонстрована протягом 24 годин при зберіганні при кімнатній температурі (не вище 25 °C).

Хімічна і фізична стабільність сумішей 5-фторурацилу і вільного від трометамолу кальцію фолінату в поліізопренових пакетах для інфузій була продемонстрована протягом 2 днів при температурі 32 °C за умови захисту від світла.

З мікробіологічної точки зору, готова до використання суміш повинна бути використана негайно. Якщо розчин не використовується одразу, користувач несе відповідальність за термін і умови зберігання. Якщо готова до використання суміш була отримана в контрольованих і валідованих асептичних умовах, вона може зберігатися протягом не більше 24 годин при кімнатній температурі (не вище 25 °C) в захищеному від світла місці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці. Не охолоджувати та не заморозувати.

Несумісність.

Фторурацил розбавляють лише 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. 5-ФУ не слід змішувати з іншими речовинами при інфузійному введенні за винятком вільних від трометамолу розчинів кальцію фолінату.

Були повідомлення про несумісність з такими речовинами: цисплатин, циторабін, діазепам, доксорубіцин, дроперидол, філграстим, нітрат галію, лейковорин, метотрексат, метоклопрамід, морфін, ондансетрон, вінорелбін, парентеральні поживні розчини.

Упаковка.

По 5 мл, 10 мл, 20 мл або 100 мл у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ / Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Пфaffenріедер Штрассе 5, 82515 Вольфратсхаузен, Німеччина / Pfaffenrieder Strasse 5, 82515 Wolfratshausen, Germany.

Заявник.

Амакса Фарма ЛТД / Amaha Pharma LTD.

Місцезнаходження заявника.

Портленд Хаус, Брессенден Плейс, Лондон, SW1E 5RS, Велика Британія/Portland House, Bressenden Place, London, SW1E 5RS, United Kingdom.