

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФЛЮОРОУРАЦИЛ МЕДАК
(FLUOROURACIL MEDAC)

Склад:

діюча речовина: fluorouracil;

1 мл розчину містить флюороурацилу 50 мг;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину. Код АТС L01B C02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Паліативна моно- або комбінована з іншими цитостатиками терапія ряду злоякісних пухлин, особливо раку товстої кишки і молочної залози.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до флюороурацилу або до інших компонентів препарату.

Виснаження або пригнічення кісткового мозку після променевої терапії або після лікування іншими протипухлинними засобами.

Не застосовується для лікування доброякісних пухлин.

Однчасне застосування з бривудином, соривудином або з їх аналогами – потужними інгібіторами ферменту дигідропіримідину дегідрогенази, який руйнує флюороурацил).

Значні відхилення кількості формених елементів у крові.

Кровотечі.

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

Тяжка діарея.

Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок.

Тяжкі інфекційні захворювання.

Рівень білірубіну у плазмі крові > 85 мкмоль/л.

У період лікування флюороурацилом необхідно уникати активної вакцинації.

Препарат абсолютно протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Флюороурацил ін'єкційний вводять шляхом внутрішньовенних ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій, або інтраартеріальних інфузій.

Дорослі

Підбір відповідної дози і схема терапії визначаються індивідуально від стану пацієнта, типу раку, який необхідно лікувати, а також залежно від того, застосовується флюороурацил як монотерапія або у комбінації з іншими видами терапії.

Починати лікування необхідно в умовах стаціонару. Загальна добова доза не має перевищувати 1 г.

Зазвичай дози визначають із розрахунку на 1 кг реальної маси тіла пацієнта, однак хворим зі значною надмірною масою тіла, набряками, асцитом та іншими формами аномальної затримки рідини в організмі дози визначають з розрахунку на кг ідеальної маси тіла.

Зниження дози рекомендується хворим у наступних випадках:

1. Кахексія.
2. Тяжка хірургічна операція у попередні 30 днів.
3. Погіршення функції кісткового мозку.
4. Наявність порушень функції печінки або нирок.

Дози для дорослих

Рекомендується такий режим для застосування флюороурацилу у вигляді монотерапії.

Початок лікування

Під час початкового курсу терапії засіб можна вводити шляхом інфузії або ін'єкції. Перевага надається інфузії, оскільки при такому способі введення виникає менше токсичних ефектів.

Внутрішньовенна інфузія

15 мг на 1 кг маси тіла, але не більше 1 г на інфузію, розвести 500 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду і ввести шляхом внутрішньовенної інфузії по 40 крапель за хвилину протягом 4 годин.

Альтернативно добову дозу можна ввести шляхом інфузії протягом 30-60 хв або шляхом безперервної 24-годинної внутрішньовенної інфузії. У наступні дні засіб вводять у тій же дозі, до появи токсичних ефектів або поки загальна доза не досягне 12-15 г.

Внутрішньовенна ін'єкція

Флюороурацил слід розвести тільки 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Флюороурацил не можна змішувати з іншими препаратами в одному інфузійному розчині. По 12 мг на 1 кг маси тіла можна вводити щодня протягом 3 днів. При відсутності ознак токсичних ефектів альтернативно можна продовжувати введення в дозі 6 мг на 1 кг маси тіла у 3 наступних дозах ще протягом 3 днів.

Альтернативний режим – 15 мг на 1 кг маси тіла як одноразове внутрішньовенне введення 2 рази на тиждень.

Інтраартеріальна інфузія

Добову дозу 5-7,5 мг на 1 кг маси тіла вводять шляхом безперервної 24-годинної інтраартеріальної інфузії.

Підтримуюча терапія

Початковий інтенсивний курс може супроводжуватися підтримуючою терапією, якщо немає будь-яких значних токсичних ефектів. У таких випадках токсичні побічні ефекти мають зникнути перед початком підтримуючої терапії.

Початковий курс лікування флюороурацилом можна повторити через 4-6 тижнів після отримання останньої дози або альтернативно лікування можна продовжити з подальшим внутрішньовенним введенням 5-15 мг/кг маси тіла на тиждень.

Ця послідовність становить курс терапії. Деякі пацієнти отримали до 30 г препарату на курс, по 1 г на добу (максимальна добова доза). Сучасніший альтернативний метод полягає в тому, щоб застосовувати дози 15 мг на 1 кг маси тіла внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом усього курсу лікування. Це усуває необхідність застосовувати препарат щоденно.

У комбінації з радіотерапією

Стандартні дози препарату можна застосовувати у комбінації з радіотерапією, при наявності у пацієнтів деяких типів метастазів у легенях і для полегшення болю, спричиненого рецидивуючим неоперабельним новоутворенням.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є діарея, нудота. Лейкопенія також дуже часто спостерігається. Нижче описані небажані ефекти.

Оцінка частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$).

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

Кров і лімфатична система: дуже поширені – лейкопенія, мієлосупресія, нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія; рідко поширені – агранулоцитоз.

Імунна система: дуже поширені – імуносупресія; дуже рідко поширені – анафілактичні реакції, анафілактичний шок.

Ендокринні розлади: рідко поширені – збільшення загальної кількості тироксину (Т4), збільшення загальної кількості трийодтироніну (Т3).

Метаболізм: непоширені – гіперурикемія. Ризик розвитку тяжких і тривалих побічних реакцій недовзі після початку лікування флюороурацилом найвищий у пацієнтів з низькими рівнями активності дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (з будь-якої причини, зокрема внаслідок прийому інгібіторів ДПД типу енилурацилу або противірусного препарату сорувідину). Рекомендується контролювати активність ДПД на початку лікування.

Психічні розлади: рідко поширені – сплутаність свідомості.

Порушення з боку нервової системи: поширені – можливий транзиторний оборотний церебральний синдром, при якому спостерігаються атаксія, сплутаність свідомості і екстрапірамідні рухові і кортикальні розлади. Зазвичай зазначені явища зникають після відміни препарату.

Рідко поширені – атаксія, екстрапірамідні розлади, мозочкові порушення, кіркові порушення, ністагм, головний біль, вертиго, паркінсонподібний синдром, пірамідні симптоми, ейфорія, лейкоенцефалопатія, порушення мови, афазія, судоми, кома, ураження зорового нерва, периферична нейропатія. Повідомлялося про випадки лейкоенцефалопатії, оборотної при негайній відміні препарату. Ризик розвитку лейкоенцефалопатії вищий у пацієнтів з дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази. Для діагностики лейкоенцефалопатії доцільно застосовувати метод дифузійно зваженої томографії. При комбінованій хіміотерапії (зокрема флюороурацилом у поєднанні з мітоміцином С або цисплатином) відзначалися поодинокі випадки інфаркту головного мозку.

Орган зору: поширені – кон'юнктивіт; непоширені – підвищена сльозотеча, дакріостеноз (звуження нососльозової протоки), порушення зору, фотофобія, диплопія, зниження зору, блефарит, ектропіон (виворот повіки).

Серцево-судинні розлади: поширені – біль у грудях, тахікардія, зміни на ЕКГ, стенокардія; рідко поширені – аритмія, інфаркт міокарда, міокардит, серцева недостатність, кардіоміопатія, відчуття серцебиття, зупинка серця, раптова серцева смерть; васкуліт, синдром Рейно, мозкова ішемія, шлуночкова ішемія, периферична ішемія, тромбоемболія, носові кровотечі.

Органи дихання: непоширені – носова кровотеча, диспное, бронхоспазм.

Шлунково-кишкові розлади: дуже поширені – діарея, нудота, блювання, запалення слизової оболонки, стоматит, езофагіт, фарингіт, проктит; непоширені – виразка шлунка, шлунково-кишкова кровотеча.

Печінка: непоширені – порушення функції печінки; рідко поширені – некроз печінки.

Шкіра та підшкірні тканини: дуже поширені – алопеція, долонно-підшовна еритродизестезія; непоширені – дерматит, гіперпигментація, гіпопигментація, зміна нігтьових пластинок, нігтьова гіперпигментація, нігтьова дегенерація, біль нігтьового ложа, часткова втрата нігтів, оніхолізіс, екзантема, сухість шкіри, кропив'янка, фоточутливість.

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: дуже поширені – гарячка, втомлюваність; непоширені – тромбофлебіт, дегідратація, розширення вен.

Лабораторні показники. Дуже рідко поширені – відзначалися поодинокі випадки збільшення протромбінового часу при комбінованому застосуванні флюороурацилу і варфарину.

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, діарея, виразка шлунка і кровотеча, пригнічення діяльності кісткового мозку (включаючи тромбоцитопенію, лейкопенію і агранулоцитоз).

Лікування: специфічний антидот не відомий. Пацієнтам необхідно проводити аналізи крові протягом 4 тижнів. Якщо симптоми передозування ще проявляються, слід проводити відповідну терапію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату категорично протипоказане у період вагітності. На час лікування необхідно припинити годування груддю.

Діти.

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

Особливості застосування.

Лікування флюороурацилом здійснюється під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування антиметаболітів умовах стаціонару.

При адекватному лікуванні флюороурацилом зазвичай розвивається лейкопенія. Мінімальну кількість лейкоцитів зазвичай відзначають у період між 7-м і 14-м днем першого курсу лікування, але іноді мінімум може спостерігатися і через 20 днів. Кількість лейкоцитів зазвичай нормалізується до 30-го дня.

Рекомендується щодні контролювати кількість тромбоцитів і лейкоцитів і припинити лікування у разі зменшення кількості тромбоцитів до рівня менше $100 \times 10^9/\text{л}$, а лейкоцитів – менше $3 \times 10^9/\text{л}$. При зменшенні кількості лейкоцитів менше $2 \times 10^9/\text{л}$, особливо при наявності гранулоцитопенії, рекомендується госпіталізувати пацієнтів у лікарняний ізолятор і вживати заходи для запобігання розвитку системних інфекцій.

Лікування також необхідно припинити при появі перших ознак стоматиту або виразок слизової оболонки ротової порожнини, тяжкої діареї, виразок травного тракту, кровотечі з шлунково-кишкового тракту, а також при кровотечі і крововиливах будь-якої локалізації. Різниця між терапевтичними і токсичними дозами невелика. Малоймовірно, що можна досягти терапевтичного ефекту без деякої токсичної дії, тому необхідно ретельно відбирати пацієнтів для терапії і підбирати дози.

Флюороурацил слід з обережністю призначати хворим з порушеннями функції нирок або печінки, а також жовтяницею. При лікуванні препаратом виникали ангіна, зміни на ЕКГ, рідко – інфаркт міокарда. Обережність також необхідна при терапії пацієнтів, у яких під час попередніх курсів терапії виникав біль у грудях, а також хворим із кардіологічними захворюваннями в анамнезі.

Були повідомлення про збільшення токсичних ефектів у хворих із дефіцитом ферменту дегідропіримідиндегідрогенази.

Фермент дегідропіримідиндегідрогенази (ДПД) відіграє важливу роль у розпаді флюороурацилу. Нуклеозидні аналоги, такі як бривудин і соривудин, можуть спричинити гостре підвищення концентрації 5-флюороурацилу або будь-якого флуоропіримідину у плазмі, що супроводжується токсичними ефектами. З цієї причини інтервал між застосуванням флюороурацилу і застосуванням бривудину і соривудину, а також їх аналогів, має становити 4 тижні.

У разі випадкового застосування бривудину пацієнтам, які лікуються флюороурацилом, необхідно вжити ефективні заходи, щоб зменшити токсичність флюороурацилу. Рекомендується негайна госпіталізація. Всі заходи слід спрямувати на запобігання системним інфекціям та дегідратації.

За пацієнтами, які приймають фенітоїн одночасно з флюороурацилом, слід встановити регулярне спостереження, оскільки існує можливе підвищення фенітоїну у плазмі крові.

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

Під час лікування необхідно утримуватися від керування автотранспортом і занять іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Було відзначено біохімічний вплив різних агентів на антипухлинну ефективність або токсичність флюороурацилу. Загальні препарати, включаючи метотрексат, метронідазол, лейковорин, як і алопуринол і циметидин, можуть впливати на доступність активної речовини. Для досягнення максимальної ефективності при комбінованому застосуванні флюороурацилу з метотрексатом останній слід застосувати за 24 години до введення флюороурацилу, а не навпаки. У разі комбінації флюороурацилу з препаратами, які мають міелосупресивні властивості, а також при одночасній променевої терапії або променевої терапії, яка проводилася раніше, потрібна корекція дози флюороурацилу. Флюороурацил може сприяти підвищенню кардіотоксичності препаратів антрациклінового ряду. Амінофеназон, фенілбутазон і сульфаніламід не слід приймати перед або під час лікування флюороурацилом. Алопуринол знижує токсичність та ефективність флюороурацилу. Хлордіазепоксид, дисульфірам, гризеофульвін, ізоніазид можуть підвищувати активність флюороурацилу. Після тривалого лікування флюороурацилом у поєднанні з мітоміцином спостерігається гемолітичний уремичний синдром. Під час лікування флюороурацилом не можна проводити вакцинацію живими вакцинами; це стосується також осіб, які контактують із пацієнтами. Препарат посилює дію седативних препаратів, алкоголю. Вінорелбін у поєднанні з флюороурацилом може спричинити запалення слизових оболонок.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Флюороурацил відноситься до структурних аналогів піримідину і виявляє протипухлинну активність як антиметаболіт нуклеїнового обміну.

Флюороурацил пригнічує ріст епітеліальних новоутворень і меншою мірою впливає на пухлини залозного походження. Препарат інактивується у печінці і виявляє виражену гепатотоксичність. Пригнічує імунологічну активність організму.

Фармакокінетика. Легко проходить через гістогематичні бар'єри, включаючи гематоенцефалічний бар'єр, і розподіляється у тканинах (пухлини, кістковий мозок, печінки) і рідинах організму (спинномозкова, позаклітинна). При внутрішньовенному введенні період напіввиведення флюороурацилу з плазми становить приблизно 16 хв (у діапазоні 8-20 хв), залежить від введеної дози. Виводиться через дихальні шляхи (60-80 % у вигляді вуглеводу діоксиду) і нирками (приблизно 7-20 % у незміненому вигляді, 90 % – протягом першої години). Протягом 6 годин у незміненому вигляді виводиться з сечею менше 20 % одноразової дози (внутрішньовенне введення). Невелика кількість флюороурацилу виводиться з жовчю.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або майже безбарвна рідина.

Несумісність.

Несумісний з кальцію фолінатом, карбоплатином, цисплатином, цитарабіном, діазепамом, доксорубіцином, дроперидолом, галію нітратом, метотрексатом, метоклопрамідом, морфієм, ондансетроном, з продуктами для парентерального харчування, вінорельбіном, іншими антрациклінами.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Упаковка. По 1 флакону, що містить 250 мг (5 мл), 500 мг (10 мл), 1000 мг (20 мл), 5000 мг (100 мл) розчину для ін'єкцій у картонній коробці № 1.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. медак ГмбХ.

Місцезнаходження. Феландштрассе, 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.

Дата останнього перегляду.