

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**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.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний або майже безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група. Код АТХ.**

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Флюороурацил є аналогом урацилу, компонента рибонуклеїнової кислоти. Вважається, що препарат функціонує як антиметаболіт. Після внутрішньоклітинного перетворення в активний дезоксинуклеотид він перешкоджає синтезу ДНК, блокуючи перетворення дезоксирициділової кислоти в тимідилову кислоту за допомогою клітинного ферменту тимідилат синтетази. Флюороурацил також може перешкоджати синтезу РНК.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція*

Флюороурацил після перорального застосування абсорбується з дуже високою мінливістю в шлунково-кишковому тракті шляхом метаболізму першого проходження, спричиненого різними рівнями дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) - першого ферменту катаболічного перетворення флюороурацилу.

*Розподіл*

Після внутрішньовенного введення флюороурацил розподіляється по всіх рідинах організму і виводиться з крові протягом 3 годин. Він переважно поглинається активно проліферуючими тканинами і пухлинами після перетворення його в нуклеотид. Флюороурацил легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр і тканини мозку.

*Біотрансформація*

Дигідропіримідиндегідрогеназа – це початковий фермент катаболізму флюороурацилу, який зумовлює катаболізм більше 85% введеної дози до дигідрофлюороурацилу. Потім дигідрофлюороурацил перетворюється у флюоро-β-уреїдопропіонат, і далі – у флюоро-β-аланін. Дефіцит ферментів в цьому процесі може призвести до тяжкої і навіть загрозової для життя токсичності флюороурацилу. У разі печінкової недостатності метаболізм флюороурацилу уповільнюється, що може потребувати коригування дози.

Внутрішньоклітинно за допомогою ряду ферментів флюороурацил перетворюється в активні метаболіти флюорозедозоксиридину монофосфат, флюорозедоксиридин трифосфат і фторуридин трифосфат.

#### *Елімінація*

Після внутрішньовенного введення період напіввиведення флюороурацилу з плазми становить приблизно 10-20 хв і залежить від введеної дози. Після одноразового внутрішньовенного введення флюороурацилу приблизно 15% дози виводиться в незміненому вигляді з сечею протягом 6 годин; більше 90% дози виводиться із організму протягом першої години. Залишок метаболізується, головним чином, в печінці за допомогою звичайних механізмів організму для урацилу.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Лікування метастатичного колоректального раку;  
ад'ювантна терапія раку товстої і прямої кишки;  
лікування розповсюдженого раку шлунка;  
лікування розповсюдженого раку підшлункової залози;  
лікування розповсюдженого раку стравоходу;  
лікування розповсюдженого або метастатичного раку молочної залози;  
ад'ювантна терапія операбельного первинного інвазивного раку молочної залози;  
лікування неоперабельного місцеворозповсюдженого плоскоклітинного раку голови та шиї в раніше не лікованих пацієнтів;  
лікування локального рецидиву або метастаз при плоскоклітинному раку голови та шиї.

##### ***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 флюороурацилом необхідно уникати вакцинації живими організмами.

Підвищена чутливість до флюороурацилу 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 флюороурацил).

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

Препарат абсолютно протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

##### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Було відзначено біохімічний вплив різних препаратів на протипухлинну ефективність або токсичність флюороурацилу. Відомі препарати, такі як метотрексат, метронідазол, фолінова кислота, інтерферон альфа, а також алопуринол, можуть впливати на ефективність флюороурацилу.

Для досягнення максимальної ефективності при комбінованому застосуванні флюороурацилу з метотрексатом останній слід застосувати за 24 години до введення флюороурацилу, а не навпаки.

Флюороурацил може сприяти підвищенню кардіотоксичності препаратів антрациклінового ряду. Амінофеназон, фенілбутазон і сульфаніламіди 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.

#### *Фолінова кислота*

Ефективність і токсичність флюороурацилу може збільшуватися у разі застосування його з фоліною кислотою. Побічні ефекти можуть бути більш вираженими і можливий сильний пронос. Небезпечні для життя проноси спостерігаються при застосуванні флюороурацилу в дозі 600 мг/м<sup>2</sup> (болусне введення один раз на тиждень) разом з фоліною кислотою.

#### *Цитотоксичні лікарські засоби*

Флюороурацил посилює дію інших цитостатиків та променевої терапії. У комбінації з іншими мієлосупресивними препаратами коригування дози не потрібне.

Кардіотоксичність антрациклінів може збільшуватись.

#### *Променева терапія*

При одночасній або попередній променевої терапії потрібне зменшення дози флюороурацилу.

#### *Нуклеозидні аналоги*

Фермент дигідропіримідиндегідрогеназа (ДПД) відіграє важливу роль у розпаді флюороурацилу. Аналоги нуклеозидів, такі як бривудин і соривудин, можуть призвести до різкого підвищення у плазмі крові концентрації флюороурацилу або інших фторпіримідинів і тим самим підвищити токсичність. З цієї причини необхідно дотримуватися щонайменше 4-тижневого інтервалу між прийомом флюороурацилу та бривудину, соривудину та їх аналогів. У разі необхідності призначається дослідження активності ферменту ДПД до початку проведення терапії із застосуванням 5-фторпіримідинів.

#### *Клозапін*

Слід уникати застосування флюороурацилу в комбінації з клозапіном через збільшення ризику агранулоцитозу.

#### *Варфарин*

Виражене збільшення протромбінового часу і міжнародного нормалізаційного індексу (МНІ) були зареєстровані у декількох пацієнтів, стабілізованих терапією варфарином, після початку прийому флюороурацилу.

#### *Циметидин, метронідазол, інтерферон*

Циметидин, метронідазол або інтерферон можуть підвищувати концентрацію флюороурацилу в плазмі крові і посилювати токсичні ефекти.

#### *Фенітоїн*

При одночасному застосуванні фенітоїну та флюороурацилу повідомлялося про підвищення у плазмі крові рівня фенітоїну, що призводило до появи симптомів інтоксикації фенітоїном.

#### *Левамізол*

У пацієнтів, які отримують флюороурацил у комбінації з левамізолом, зазвичай спостерігається гепатотоксичність (збільшення рівня лужної фосфатази, трансаміназ або білірубину).

#### *Тамоксифен*

У пацієнтів з раком молочної залози комбінована терапія циклофосфамідом, метотрексатом, флюороурацилом і тамоксифеном збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень.

#### *Живі вакцини*

Слід уникати вакцинації живою вакциною пацієнтам, які отримують флюороурацил, через можливість розвитку тяжких або загрозливих життю інфекцій. Слід уникати контакту з людьми, які нещодавно отримали вакцину проти вірусу поліомієліту.

Вінорелбін у поєднанні з флюороурацилом може спричинити запалення слизових оболонок.

### **Особливості застосування.**

Флюороурацил медак містить таку кількість натрію залежно від різних упаковок:

5 мл розчину містить 0,895 ммоль (або 20,24 мг) натрію;

10 мл розчину містить 1,79 ммоль (або 41,24 мг) натрію;

20 мл розчину містить 3,58 ммоль (або 82,30 мг) натрію;

100 мл розчину містить 17,91 ммоль (або 411,69 мг) натрію.

Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Лікування флюороурацилом здійснюється під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування антиметаболітів, в 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 щоденно контролювати кількість тромбоцитів і лейкоцитів і припинити лікування у разі зменшення кількості тромбоцитів до рівня менше  $100\ 000/\text{мм}^3$ , а лейкоцитів – менше  $3500/\text{мм}^3$ . При зменшенні кількості лейкоцитів  $2000/\text{мм}^3$ , особливо при наявності гранулоцитопенії, рекомендується госпіталізувати пацієнта у лікарняний ізолятор і вжити заходів 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 зі шлунково-кишкового тракту, а також при кровотечі і крововиливах будь-якої локалізації.

Різниця між терапевтичними і токсичними дозами невелика. Малоімовірно, що можна досягти терапевтичного ефекту без деякої токсичної дії, тому необхідно ретельно відбирати пацієнтів для терапії і підбирати дози. У разі тяжкої токсичності лікування слід припинити.

Флюороурацил слід з обережністю призначати хворим з порушеннями функції нирок або печінки, а також з жовтяницею. Повідомлялося про випадки стенокардії, зміни на ЕКГ, рідко – інфаркту міокарда після застосування флюороурацилу. Слід також дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів, у яких під час попередніх курсів терапії виникав біль у грудях, а також пацієнтам із захворюваннями серця в анамнезі.

Фермент дегідропіримідиндегідрогеназа (ДПД) відіграє важливу роль у розпаді флюороурацилу. Були повідомлення про збільшення токсичних ефектів у хворих із дефіцитом ферменту дегідропіримідиндегідрогенази. Тому перед початком лікування флюороурацилом бажано визначати активність цього ферменту.

Нуклеозидні аналоги, такі як бривудин і соривудин, можуть спричинити гостре підвищення концентрації флюороурацилу або інших флюоропіримідинів у плазмі крові, що супроводжується токсичними ефектами. З цієї причини інтервал між застосуванням флюороурацилу і бривудину або соривудину, а також їх аналогів має становити 4 тижні.

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

Пацієнтам не рекомендується тривале перебування на сонці через ризик фотосенсибілізації. Препарат слід застосовувати з обережністю хворим, які отримали високі дози променевої терапії на ділянку таза.

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

#### Комбінація флюороурацилу і фолінової кислоти

Профіль токсичності флюороурацилу може бути підвищений або змінений при одночасному застосуванні фолінової кислоти. Найбільш поширеними проявами є лейкопенія, мукозит, стоматит та/або діарея, які можуть бути дозолімітуючими. При комбінованому застосуванні флюороурацилу і фолінової кислоти у разі розвитку токсичності дозу флюороурацилу слід зменшувати більше, ніж коли флюороурацил застосовується окремо. Токсичний ефект, що спостерігався у пацієнтів, які

отримували цю комбінацію, якісно подібний токсичному ефекту, що спостерігався у пацієнтів, які отримували тільки один флюороурацил.

Шлунково-кишкова токсичність спостерігається частіше і може бути більш тяжкою або навіть загрожувати життю (особливо стоматит і пренос). У тяжких випадках флюороурацил і фолинову кислоту слід відмінити і розпочати підтримуючу внутрішньовенну терапію. Пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність негайно повідомляти лікаря, якщо спостерігаються стоматит (виразки від легкого до помірного ступеня) та/або діарея (водянисті випорожнення).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводилися; однак повідомлялося про вади розвитку плода і викидні у жінок, які під час вагітності застосовували флюороурацил. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності і застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування флюороурацилом і протягом 6 місяців після закінчення лікування. Якщо препарат застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому препарату, вона повинна бути проінформована про потенційну небезпеку для плода і необхідність генетичної консультації.

#### *Годування груддю*

Невідомо, чи проникає флюороурацил в грудне молоко, тому, якщо жінки застосовують флюороурацил, годування груддю має бути припинено.

#### *Фертильність*

Чоловікам, які отримують флюороурацил, рекомендується використовувати надійні засоби контрацепції під час терапії і протягом 6 місяців після її припинення. Питання щодо кріоконсервації сперми слід вирішити до початку лікування через ймовірність необоротного безпліддя внаслідок терапії флюороурацилом.

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

Дослідження щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводилися. Флюороурацил може спричинити побічні ефекти, такі як нудота і блювання. Він може також чинити несприятливий вплив на нервову систему та зір, що може перешкоджати керуванню автотранспортом або роботі з тяжким обладнанням.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Флюороурацил Медак потрібно застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря з великим досвідом роботи в області протипухлинної хіміотерапії.

Під час лікування стан пацієнта необхідно пильно і часто контролювати. Перед лікуванням слід зважити ризик і користь для кожного окремого пацієнта.

#### *Дорослі*

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

Кількість застосовуваних циклів має визначати лікар залежно від місцевих лікувальних протоколів та настанов, беручи до уваги ефективність лікування і переносимість препарату.

Починати лікування необхідно в умовах стаціонару.

Зниження дози рекомендується хворим у таких випадках:

- кахексія;
- тяжка хірургічна операція у попередні 30 днів;
- погіршення функції кісткового мозку;
- наявність порушень функції печінки або нирок.

У дорослих пацієнтів та хворих літнього віку, які отримують флюороурацил, перед введенням кожної дози необхідно контролювати гематологічну (кількість тромбоцитів, лейкоцитів і

гранулоцитів), шлунково-кишкову (стоматит, діарея, шлунково-кишкова кровотеча), а також неврологічну токсичність і у разі потреби, знизити дозу флюороурацилу або припинити лікування. Необхідність корекції дози або відміни лікарського засобу залежить від появи побічних реакцій. При гематологічній токсичності, наприклад зниженні лейкоцитів ( $\leq 3500/\text{мм}^3$ ) та / або тромбоцитів ( $\leq 100\ 000/\text{мм}^3$ ) можливе припинення лікування. Питання про поновлення лікування повинен приймати лікар залежно від клінічної ситуації.

### **Колоректальний рак**

Флюороурацил застосовують для лікування раку товстої кишки і раку прямої кишки у ряді схем лікування. Флюороурацил застосовують, головним чином, разом з фоліною кислотою. Часто в схемах лікування об'єднують флюороурацил і фолінову кислоту з іншими хіміотерапевтичними препаратами, такими як іринотекан, оксаліплатин або з обома разом.

Зазвичай флюороурацил застосовують в діапазоні доз  $200 - 2600 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла. Доза також варіює залежно від способу введення – внутрішньовенний болюс або безперервна внутрішньовенна інфузія.

Режим дозування залежить також від схеми хіміотерапії. Дозу флюороурацилу можна призначати один раз на тиждень, один раз на два тижні або один раз на місяць. Кількість циклів залежить від застосовуваної схеми лікування, а також від клінічного рішення, яке ґрунтується на ефективності лікування і переносимості.

### **Рак шлунка та гастроєзофагеального з'єднання**

Пацієнтам з потенційно виліковним раком шлунка рекомендується інтраопераційна хіміотерапія із застосуванням такої схеми: епірубіцин, цисплатин, флюороурацил. Рекомендована доза флюороурацилу за цією схемою становить  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 3 тижнів. Рекомендується 6 циклів, але це залежить від ефективності лікування і переносимості лікарського засобу пацієнтом.

Пацієнтам з невиліковним місцеворозповсюдженим або метастатичним раком флюороурацил зазвичай застосовують у комбінації з цисплатином та з епірубіцином або доцетакселом чи без епірубіцину або доцетакселу.

### **Рак стравоходу**

Флюороурацил зазвичай застосовують у комбінації з цисплатином або з цисплатином і епірубіцином, або з епірубіцином і оксаліплатином. Доза препарату варіює в діапазоні  $200-1000 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла на добу і вводиться у вигляді безперервної інфузії; курс лікування становить декілька днів і циклічно повторюється залежно від схеми лікування.

Для лікування раку нижньої частини стравоходу рекомендується інтраопераційна хіміотерапія за такою схемою: епірубіцин, цисплатин, флюороурацил. Рекомендована доза флюороурацилу за цією схемою становить  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 3 тижнів, що повторюється циклічно.

### **Рак підшлункової залози**

Флюороурацил застосовують, головним чином, у комбінації з фоліною кислотою або гемцитабіном. Доза варіює в діапазоні  $200-500 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла на добу і вводиться, залежно від схеми лікування, у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньовенної інфузії, що циклічно повторюється.

### **Рак молочної залози**

Флюороурацил часто застосовують в хіміотерапії у комбінації з циклофосфамідом і метотрексатом, або з епірубіцином та циклофосфамідом; або з метотрексатом та лейковоріном. Рекомендована доза становить  $500-600 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла і вводиться у вигляді внутрішньовенного болюсу, за необхідності повторюється кожні 3-4 тижні.

Тривалість ад'ювантної терапії первинного інвазивного раку молочної залози становить 6 циклів.

### **Рак голови та шиї**

Флюороурацил застосовують, головним чином, у комбінації з цисплатином або карбоплатином. Доза варіює в діапазоні  $600-1200 \text{ мг}/\text{м}^2$  поверхні тіла на добу і вводиться у вигляді безперервної

внутрішньовенної інфузії протягом декількох днів. Циклічно повторюється залежно від схеми лікування.

#### *Ниркова або печінкова недостатність*

Препарат з обережністю застосовують хворим з нирковою або печінковою недостатністю, при необхідності дозу препарату зменшують.

#### *Пацієнти літнього віку*

Корекція дози не потрібна.

#### *Діти*

Флюороурацил не рекомендується застосовувати дітям у зв'язку з недостатністю даних з безпеки та ефективності.

#### *Спосіб застосування*

Флюороурацил зазвичай застосовують внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції, кількогодинної інфузії або безперервної інфузії протягом від декількох днів до декількох тижнів. Дуже важливо суворо дотримуватися тривалості ін'єкції/інфузії, обраної схеми лікування

#### *Пацієнти літнього віку*

Корекція дози не потрібна.

#### *Діти.*

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

### **Передозування.**

#### *Симптоми*

Симптоми і ознаки передозування флюороурацилу якісно подібні до побічних реакцій, але зазвичай більш виражені. Зокрема, можуть виникнути такі побічні реакції: нудота, блювання, діарея, шлунково-кишкові виразки і кровотечі, пригнічення функції кісткового мозку (у тому числі тромбоцитопенія, лейкопенія та агранулоцитоз).

#### *Лікування*

Лікування полягає у припиненні застосування препарату і проведенні підтримуючих заходів. Специфічний антидот невідомий. Пацієнтам необхідно проводити аналізи крові принаймні протягом 4 тижнів після передозування. У разі появи патологічних змін слід застосовувати відповідну терапію.

### **Побічні реакції.**

Найчастішими побічними ефектами є шлунково-кишкові розлади: діарея, нудота і мікозит. Дуже часто спостерігається також лейкопенія. 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 ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

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

*Кров і лімфатична система:* дуже поширені – лейкопенія, мієлосупресія, нейтропенія, 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 та розлади харчування:* непоширені – гіперурикемія, дегідратація.

*Психічні розлади:* рідко поширені – сплутаність свідомості.

*Порушення з боку 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 флюороурацилу, та у пацієнтів з дефіцитом ферменту дигідропіримідиндегідрогенази.

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

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

*Серцеві розлади:* дуже поширені – зміни на ЕКГ; поширені – біль у грудях, подібний до болю при стенокардії;

непоширені – аритмія, інфаркт міокарда, міокардит, серцева недостатність; рідко поширені – інфаркт міокарда, дилатаційна кардіоміопатія, гостра серцева слабкість;

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.

*Судинні розлади:* непоширені – артеріальна гіпотензія; рідко поширені – мозкова ішемія, шлуночкова ішемія, периферична ішемія, ішемія міокарда, кишкова ішемія, синдром Рейно, васкуліт, тромбофлебіт/vein tracking, тромбоемболія.

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

*Шлунково-кишкові розлади:* 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.

*Порушення з боку печінки:* непоширені – печінковоклітинні порушення; дуже рідко поширені – некроз печінки (випадки з летальним кінцем), склероз жовчних шляхів, холецистит.

*Шкіра та підшкірні тканини:* дуже поширені – алопеція. Синдром долонно-підшовної еритродизестезії спостерігався при тривалій і безперервній інфузії високими дозами препарату. Синдром розпочинався з дизестезії долонь і підшов, що переходило в біль і болючість. Паралельно розвивався набряк і еритема рук і ніг.

Непоширені – дерматит, екзантема, кропив'янка, зміни стану шкіри (сухість шкіри, тріщини, еритема, сверблячий макуло-папульозний висип, гіперпигментація, гіпопигментація), смугаста гіперпигментація або депігментація поблизу вен, зміна нігтьових пластинок (знебарвлення, гіперпигментація, дистрофія, ламкість нігтів або запалення, оніхолізіс), 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 флюороурацилу і варфарину.

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

*Звіти про небажані лікарські реакції.*

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

### **Термін придатності.**

2 роки.



**Умови зберігання.**

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

Не заморозувати.

**Несумісність.**

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

Приготовані розчини є лужними, тому не рекомендується змішувати їх з кислими препаратами.

За відсутністю досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

**Особливі застережні заходи при утилізації.**

pH розчину флюороурацилу становить 8,9. Препарат має максимальну стабільність при pH 8,6-9,4. Флюороурацил є подразником, тому слід уникати контакту зі шкірою і слизовими оболонками.

**Упаковка.**

По 5 мл, 10 мл, 20 мл, 100 мл препарату у флаконі. По 1 флакону поміщають в картонну коробку.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мБХ.

**Місцезнаходження.**

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

**Дата останнього перегляду.**