

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони
 здоров'я України
 15.09.2016 № 973
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4830/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
 здоров'я України
 28.11.2019 № 2352
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4830/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СОДІФОЛІН
(SODIOFOLIN)

Склад:

діюча речовина: динатрію фолінат;
1 мл розчину містить 54,65 мг динатрію фолінату, що еквівалентно 50 мг фолінієвої кислоти;
допоміжні речовини: натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин від світло-жовтого до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, які застосовують для усунення токсичних ефектів протипухлиної терапії.
Код ATX V03A F06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Фолінієва кислота являє собою формільну похідну тетрагідрофолієвої кислоти і, відповідно, активну форму фолієвої кислоти. Вона бере участь у різних процесах метаболізму, включаючи синтез пуринів, синтез пirimідинових нуклеотидів і метаболізм амінокислот.

Біохімічні підстави для методу «терапії порятунку» динатрію фолінатом при застосуванні з метотрексатом.

Фолінова кислота часто використовується для зменшення токсичності та урівноваження дії антагоністів фолатів, таких як метотрексат. Фолінова кислота та антагоністи фолатів конкурують за той самий носій мембрани транспортування в клітини, стимулюючи відтік антагоністів фолатів. Фолінова кислота також захищає клітини від дії фолієвого антагоніста шляхом заповнення скороченого фолієвого пулу. Фолінова кислота не вимагає зниження активності ферменту дигідрофолатредуктази. Таким чином, вона служить предиктованим джерелом фолату Н4, внаслідок чого він може обійти блокаду

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

дигідрофолатредуктази антагоністами фолієвої кислоти та стати джерелом різних коферментних форм фолієвої кислоти.

Біохімічні підстави для комбінування динатрію фолінату і 5-фторурацилу.

5-Фторурацил інгібує серед іншого синтез ДНК шляхом зв'язування з тимідилатсінтетазою. Внаслідок сполучення динатрію фолінату з 5-фторурацилом утворюється потрійний комплекс, що складається з тимідилатсінтетази, 5-фтордезоксіурідинмонофосфату і 5,10-метилентетрагідрофолату. Це призводить до тривалого блокування тимідилатсінтетази з підсиленням інгібування біосинтезу ДНК, що сприяє підсиленню цитотоксичності порівняно з монотерапією 5-фторурацилом.

Фармакокінетика.

Всмоктування

У фармакокінетичному дослідженні, що було проведено для демонстрації біоеквівалентності динатрію фолінату у порівнянні з ліцензованим еталонним препаратом кальцію фолінату, були визначені критерії біоеквівалентності щодо фармакокінетичних параметрів для D- і L-фолієвої кислот та метаболіту 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти. Розчини кальцію фолінату і динатрію фолінату є біоеквівалентними.

Розподіл в організмі

Об'єм розподілу фолінієвої кислоти невідомий. При внутрішньовенному введенні піковий рівень концентрації в сироватці крові початкової речовини (D/L-формілтетрагідрофолієвої кислоти, фолінієвої кислоти) досягається приблизно через 10 хвилин.

Біотрансформація

Активна ізомерна форма — L-5-формілтетрагідрофолієва кислота — швидко метаболізується у печінці, перетворюючись на метилтетрагідрофоліеву кислоту. Важається, що ця модифікація не пов'язана з наявністю дигідрофолатредуктази і відбувається швидше та повніше після перорального, ніж після парентерального введення.

Виведення

Неактивна ізомерна форма — D-5-формілтетрагідрофолієва кислота — виводиться практично повністю у незміненому вигляді нирками. Активна ізомерна форма — L-5-формілтетрагідрофолієва кислота — частково виводиться у незміненому стані нирками, але в основному метаболізується з перетворенням на фоліеву кислоту.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для зменшення токсичності та нейтралізації дії антагоністів фолієвої кислоти (таких як метотрексат) при проведенні цитотоксичної терапії та при їхньому передозуванні у дорослих і дітей. При проведенні цитотоксичної терапії ця процедура відома як «терапія порятунку» фолінатом.

- У комбінації з 5-фторурацилом при проведенні цитотоксичної терапії.

Зверніть увагу

Постійно високих серологічних рівнів метотрексату можна також очікувати і при терапії метотрексатом у низьких дозах, зокрема при плевральних випотах, асциті, нирковій недостатності і недостатньому вживанні рідини протягом терапії метотрексатом.

Протипоказання.

Відома гіперчувствливість до динатрію фолінату або будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Динатрію фолінат у комбінації з флюороурацилом не застосовувати при наявності протипоказань до застосування флюороурацилу, зокрема під час вагітності та годування груддю, та при тяжкій діареї.

Терапію динатрію фолінатом у комбінації з 5-фторурацилом не можна починати або продовжувати пацієнтам, у яких спостерігаються симптоми шлунково-кишкової токсичності будь-якого ступеня тяжкості, доки ці симптоми не будуть повністю усунені.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

1/2 0

Пацієнтам з діареєю слід знаходитись під ретельним наглядом до її повного усунення, оскільки діарея може спричинити швидке клінічне погіршення, що призводить до летального наслідку (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Щодо використання фолінової кислоти з метотрексатом або 5-фторурацилом під час вагітності та лактації, див. розділ "Застосування у період вагітності або годування груддю" та інструкції для препаратів, що містять метотрексат та 5-фторурацил.

Динатрію фолінат не призначений для лікування перніціозної анемії або інших видів анемії, зумовлених дефіцитом вітаміну В₁₂. Незважаючи на те, що може спостерігатися гематологічна ремісія, неврологічні прояви прогресують.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Якщо динатрію фолінат призначено у поєданні з антагоністом фолієвої кислоти (наприклад котримоксазолом, піриметаміном), ефективність антагоніста фолієвої кислоти може бути або зменшена або повністю нейтралізована (див. також розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування динатрію фолінату з 5-фторурацилом посилює ефективність і токсичність 5-фторурацилу. При застосуванні динатрію фолінату разом із 5-фторурацилом часто спостерігаються такі побічні ефекти: діарея, зневоднення, стоматит, лейкопенія. Менш часто розвивалися інфекції, тромбоцитопенія, нудота, блювання, запор, загальне нездужання, випадання волосся, дерматит і зниження апетиту. Діареї, що загрожують життю, виникали при застосуванні 600 мг/м² 5-фторурацилу (внутрішньовоенно у вигляді болюсної ін'єкції 1 раз на тиждень) разом із динатрію фолінатом. При застосуванні динатрію фолінату в комбінації з 5-фторурацилом дозу 5-фторурацилу потрібно зменшити порівняно з дозою при монотерапії 5-фторурацилом.

Динатрію фолінат може зменшувати ефект протиепілептичних засобів фенобарбіталу, примідону, фенілтоїну та сукцинімідів і може призводити до збільшення частоти епілептичних нападів (через зниження рівня протиепілептичних засобів, що належать до групи індукторів ферментів, у плазмі крові внаслідок посилення печінкового метаболізму, одним з кофакторів якого є фолати).

Особливості застосування.

Содіофолін застосовувати тільки внутрішньовоенно – нерозведеним як ін'єкцію або після розведення як інфузію – та не можна вводити інтратекально, оскільки після інтратекального передозування метотрексату було зафіковано летальний наслідок. Загальні.

Необхідно застосовувати динатрію фолінат з метотрексатом або 5-фторурацилом під наглядом лікаря-онколога з клінічним досвідом проведення хіміотерапії.

Багато цитотоксичних лікарських засобів – прямі або непрямі інгібітори синтезу ДНК – призводять до макроцитозу (гідроксикарабамід, цитараабін, меркаптопурин, тіогуанін). Такий макроцитоз не слід лікувати динатрію фолінатом.

Відсутній вплив фолієвої кислоти на інші цитотоксичні препарати (наприклад прямі або непрямі інгібітори синтезу ДНК).

Содіофолін не можна застосовувати для лікування зложісної анемії, пов'язаної з дефіцитом вітаміну В₁₂. Незважаючи на те, що відбувається гематологічна ремісія, неврологічні прояви зберігаються.

Динатрію фолінат/ 5-фторурацикл.

При застосуванні у комбінації з 5-фторурацилом динатрію фолінат може збільшувати або змінювати профіль токсичності 5-фторурацилу, особливо у літніх або ослаблених пацієнтів. Найбільш поширені прояви — лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматит та/або діарея. При застосуванні комбінації динатрію фолінату і 5-фторурацилу дозу 5-фторурацилу при проявах токсичності необхідно зменшити порівняно з дозою, яку

застосовують при монотерапії 5-фторурацилом. Токсичність, що спостерігається у пацієнтів, яких лікують комбінацією, якісно подібна до токсичності, що спостерігається при монотерапії 5-фторурацилом. Шлунково-кишкова токсичність спостерігається частіше, а її прояви можуть бути більш тяжкими або навіть становити загрозу для життя (особливо стоматит і діарея). У тяжких випадках необхідно відмінити застосування 5-фторурацилу та динатрію фолінату і провести підтримуючу внутрішньовенну терапію. Пацієнтів потрібно проінструктувати, що в разі виникнення стоматиту (від незначного до помірного ступеня тяжкості виразок) та/або діареї (водянисті випорожнення або підвищена кишкова перистальтика) необхідно негайно проконсультуватися з лікарем (див. розділ «Способ застосування та дози»).

Терапію 5-фторурацилом в поєданні з динатрію фолінатом не слід розпочинати або продовжувати пацієнтам, які мають симптоми шлунково-кишкової токсичності будь-якої тяжкості, поки ці симптоми не зникнуть повністю.

Оскільки діарея може бути ознакою шлунково-кишкової токсичності, за пацієнтами з діареєю слід ретельно спостерігати, доки симптоми не зникнуть повністю, оскільки можливе швидке клінічне погіршення, що може привести до летального наслідку. У разі діареї або стоматиту доцільно зменшити дозу 5-фторурацилу, поки симптоми повністю не зникнуть. Пацієнти літнього віку і пацієнти з низькою фізичною працездатністю через хворобу схильні до такої токсичності, тому особливо слід дотримуватися обережності при лікуванні таких пацієнтів.

У пацієнтів літнього віку і пацієнтів, які перенесли попередню променеву терапію, рекомендується починати зі зменшеної дози 5-фторурацилу.

Динатрію фолінат/метотрексат.

Динатрію фолінат не слід призначати одночасно з протипухлинним антагоністом фолієвої кислоти (наприклад метотрексатом), щоб змінити або зменшити клінічну токсичність, оскільки терапевтичний ефект антагоніста може бути нівелюваний, крім випадків передозування такого антагоніста (див. нижче). Однак одночасне застосування з іншими антагоністами (такими як триметоприм і піриметамін) не перешкоджає їхній антибактеріальній активності. Більш детальну інформацію щодо зменшення токсичності метотрексату слід дивитися в інструкції метотрексату.

Динатрію фолінат не впливає на негематологічну токсичність метотрексату, таку як нефротоксичність при преципітації метотрексату і/або метаболіту в нирках. Токсичність метотрексату спричинює оборотну ниркову недостатність. Затримка екскреції метотрексату може бути викликана накопиченням рідини у третьому просторі (тобто асцитом, ексудативним плевритом), нирковою недостатністю, неадекватною гідратацією або призначенням нестероїдних протизапальних засобів, або саліцилатів. За таких умов можуть бути показані більш високі дози динатрію фолінату або тривале введення. Слід уникати надмірних доз динатрію фолінату, так як це може негативно позначатися на протипухлинній активності метотрексату, особливо в ЦНС, де фолієва кислота накопичується після повторних курсів.

Стійкість до метотрексату в результаті зниження мембраниого транспорту припускає також стійкість до фолієвої кислоти, оскільки обидва лікарські засоби використовують ту ж транспортну систему.

Під час лікування при випадковому передозуванні антагоністів фолієвої кислоти динатрію фолінат слід вводити якнайшвидше. Зі збільшенням інтервалу між введенням антифолату (наприклад метотрексату) та динатрію фолінату антитоксична дія останнього знижується. Моніторинг концентрації метотрексату має важливе значення при визначені оптимальної дози і тривалості лікування динатрію фолінатом.

Можливість прийому інших препаратів, які взаємодіють з метотрексатом або зв'язуються із сироватковим альбуміном, завжди слід враховувати при оцінці результатів лабораторних аналізів або клінічної токсичності.

Пацієнти, хворі на епілепсію.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

У хворих на епілепсію, які отримували фенобарбітал, фенітоїн, примідон і сукцинімід, існує ризик збільшення частоти нападів за рахунок зменшення плазматичних концентрацій протиепілептичних лікарських засобів. Рекомендується клінічний моніторинг, можливо, моніторинг плазматичних концентрацій і у разі необхідності – корекція дози протиепілептичних лікарських засобів під час введення динатрію фолінату і після припинення його прийому (дивись також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Під час вагітності метотрексат слід вводити тільки за абсолютною показаннями, якщо користь для вагітної переважає можливі ризики для плода. Якщо лікування метотрексатом або іншими антифолатами необхідне під час вагітності або годування груддю, не існує ніяких обмежень у використанні динатрію фолінату.

Комбінована терапія динатрію фолінатом і 5-фторурацилом, як правило, протипоказана під час вагітності та в період лактації; це стосується також комбінованого застосування динатрію фолінату з 5-фторурацилом.

Немає інформації щодо впливу фолінової кислоти на фертильність і репродуктивну функцію. Немає доказів шкідливого впливу динатрію фолінату під час вагітності. Невідомо, чи виділяється динатрію фолінат в грудне молоко людини. Динатрію фолінат можна призначати під час грудного вигодовування, коли це вважається необхідним, відповідно до терапевтичних показань.

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

Малоймовірно, що динатрію фолінат впливає на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами визначається загальним станом пацієнта.

Способ застосування та дози.

Комбіноване застосування динатрію фолінату і 5-фторурацилу повинен проводити лікар, який має досвід лікування колоректального раку.

Препарат не можна застосовувати інтратекально.

Содіофолін вводять внутрішньовенно нерозведенім у вигляді ін'єкції або після розведення шляхом інфузії. Розчин для інфузії необхідно готовувати в асептичних умовах. Препарат розводять розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %) для ін'єкцій. Содіофолін сумісний із фторурацилом.

До застосування придатний тільки прозорий розчин без видимих часток.

Вміст флакона призначений лише для однократного введення. Невикористаний лікарський засіб необхідно утилізувати згідно з діючими вимогами.

Після змішування з фторурацилом або після розведення 0,9 % розчином хлориду натрію хімічна і фізична стабільність розчину зберігалася протягом 72 годин при температурі 20-25 °C. З мікробіологічної точки зору розчин необхідно використати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, медичний персонал несе відповідальність за тривалість і умови зберігання, які не повинні перевищувати 24 години при температурі 2 - 8 °C, якщо тільки розведення не проводили в контролюваних і валідованих асептичних умовах.

1. Тижневий режим

1.1. Помірно висока доза 5-фторурацилу

500 мг/м² фолінієвої кислоти, що відповідає 546,5 мг/м² динатрію фолінату, у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 2 годин і 600 мг/м² 5-фторурацилу у вигляді болюсної ін'єкції через 1 годину після початку проведення інфузії динатрію фолінату.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє
5

Застосовують 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів, що відповідає 1 циклу.
Повторити цикл після двотижневої перерви в лікуванні. Кількість циклів залежить від реакції пухлини, ефекту лікування та стану пацієнта.

Корекція дози 5-фторурацилу

Дози 5-фторурацилу коригують залежно від ступеня токсичності, що спостерігається.

Токсичність відносно шлунково-кишкового тракту
відповідно BOOZ ≥ 1 .

Зменшити дозу до 500 mg/m^2 .

Токсичність відносно кісткового мозку відповідно BOOZ ≥ 1 .

Поновити терапію тільки після відновлення показників периферичної крові до рівнів норми.

Зменшити дозу до 500 mg/m^2 .

Поновити терапію тільки після відновлення показників периферичної крові до рівнів:
лейкоцити $> 3 \times 10^9/\text{l}$,
тромбоцити $> 100 \times 10^9/\text{l}$.

1.2. Висока доза 5-фторурацилу

500 mg/m^2 фолінієвої кислоти, що відповідає $546,5 \text{ mg/m}^2$ динатрію фолінату, у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1-2 годин з подальшим введенням 2600 mg/m^2 5-фторурацилу у вигляді інфузії протягом 24 годин.

Повторювати 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів, що відповідає 1 циклу.

Повторити цикл після двотижневої перерви в лікуванні. Кількість циклів залежить від реакції пухлини, ефекту лікування та стану пацієнта.

Коригування дози 5-фторурацилу

Дози 5-фторурацилу змінюють залежно від рівня токсичності, що спостерігається.

Токсичність відносно серцево-судинної системи, що загрожує життю.

Припинити терапію.

Токсичність відносно кісткового мозку відповідно BOOZ ≥ 3 .

Зменшити дозу на 20 %.

Поновити терапію тільки після відновлення показників периферичної крові до рівнів:
лейкоцити $> 3 \times 10^9/\text{l}$,
тромбоцити $> 100 \times 10^9/\text{l}$.

Зменшити дозу на 20 %.

Токсичність відносно шлунково-кишкового тракту
відповідно BOOZ ≥ 3 .

2. Місячний режим

2.1. Помірно висока доза динатрію фолінату

200 mg/m^2 фолінієвої кислоти, що відповідає $218,6 \text{ mg/m}^2$ динатрію фолінату, щодня з подальшим введенням 370 mg/m^2 5-фторурацилу кожного дня, обидва препарати вводять внутрішньовенно у вигляді болюсних ін'єкцій.

Повторювати протягом 5 днів поспіль, що відповідає 1 циклу.

Необхідно повторити цикл через 4 тижні, 8 тижнів і потім кожні 5 тижнів. Кількість циклів залежить від реакції пухлини на лікування.

Коригування дози 5-фторурацилу

Дози 5-фторурацилу змінюють у кожному наступному циклі залежно від ступеня токсичності, що спостерігається.

Токсичність за класифікацією BOOZ = 0

Збільшити добову дозу на 30 mg/m^2 .

Токсичність за класифікацією BOOZ = 1.

Не змінювати добову дозу.

Токсичність за класифікацією BOOZ ≥ 2 .

Зменшити добову дозу на 30 mg/m^2 .

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

2.2. Низька доза динатрію фолінату

20 мг/м² фолінієвої кислоти, що відповідає 21,86 мг/м² динатрію фолінату, щодня з подальшим введенням 425 мг/м² 5-фторурацилу щодня, обидва препарати вводять у вигляді болюсних ін'єкцій. Повторювати протягом 5 днів, що відповідає 1 циклу. Необхідно повторити цикл через 4 тижні, 8 тижнів і кожні 5 тижнів після цього. Кількість циклів залежатиме від реакції пухлини на лікування.

Коригування дози 5-фторурацилу

За відсутності токсичності (особливо, якщо не спостерігається токсичності відносно кісткового мозку і в інтервалах між циклами лікування не розвиваються негематологічні побічні ефекти) рекомендується збільшити дозу 5-фторурацилу на 10 % у кожному випадку.

Зниження і запобігання інтоксикації при терапії метотрексатом.

Тільки лікарі, які мають досвід терапії високими дозами метотрексату, можуть проводити лікування динатрію фолінатом.

Профілактичне застосування динатрію фолінату розпочинають, не очікуючи результатів моніторингу рівня метотрексату в крові. Після одержання результатів аналізу необхідно застосовувати дозу залежно від рівня метотрексату в крові.

Після застосування динатрію фолінату можна застосовувати дозу метотрексату більше 100 мг/м². Не існує єдиних рекомендацій щодо дозування та способу застосування динатрію фолінату як антидоту при терапії метотрексатом у високих дозах. Рекомендації щодо дозування, які зазначені в таблиці нижче, надані як приклад.

Внутрішньовенне застосування метотрексату

Рівні метотрексату у сироватці крові через 24 - 30 годин після застосування	Доза динатрію фолінату (мг/м ²) в перерахуванні на фолініеву кислоту; дозові інтервали (год)	Тривалість лікування
1,0 × 10 ⁻⁸ моль/л - 1,5 × 10 ⁻⁶ моль/л	10 - 15 мг/м ² кожні 6 годин	48 годин
1,5 × 10 ⁻⁶ моль/л - 5,0 × 10 ⁻⁶ моль/л	30 мг/м ² кожні 6 годин	До рівня метотрексату у сироватці $< 5 \times 10^{-8}$ моль/л
> 5,0 × 10 ⁻⁶ моль/л	60 - 100 мг/м ² кожні 6 годин	До рівня метотрексату у сироватці $< 5 \times 10^{-8}$ моль/л

Початок лікування

Застосовують не пізніше ніж через 18-30 годин після початку внутрішньовенного введення метотрексату.

Закінчення лікування

Не раніше ніж через 72 години після початку внутрішньовенного введення метотрексату. Після закінчення лікування рівень метотрексату має бути нижче 10⁻⁷ моль/л, краще – нижче 10⁻⁸ моль/л.

Надмірне введення динатрію фолінату може зменшити ефективність метотрексату. При недостатньому введенні динатрію фолінату можуть спостерігатись токсичні побічні ефекти при проведенні терапії метотрексатом у високих дозах.

Діти.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

У комбінації з 5-фторурацилом безпека й ефективність застосування діям не встановлена.

Передозування.

Не було зареєстрованих наслідків у пацієнтів, які отримували динатрію фолінату у дозах, що перевищують рекомендовані.

Передозування Содіофоліну при застосуванні метотрексату може послабити дію метотрексату («надмірний порятунок»).

У разі передозування при застосуванні 5-фторурацилу і Содіофоліну необхідно дотримуватися рекомендацій, наведених в інструкції для медичного застосування 5-фторурацилу.

Побічні реакції.

Класифікація частоти побічних реакцій:

дуже часто ($\geq 1/10$)

часто ($\geq 1/100, < 1/10$)

нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$)

рідко ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

дуже рідко ($< 1/10000$)

невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних).

Усі показання

Імунна система	Дуже рідко	Алергічні реакції, у тому числі анафілактоїдні/ анафілактичні реакції та крапив'янка
Психічні розлади	Рідко	Безсоння, збудження і депресія після високих доз.
Нервова система	Рідко	Збільшення частоти нападів епілепсії (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Шлунково-кишкові розлади	Рідко	Шлунково-кишкові розлади після високих доз.
Загальні порушення і реакції в місці введення	Нечасто	Піретичні реакції після введення шляхом ін'екцій

Комбінована терапія з 5-фторурацилом

Динатрію фолінат посилює токсичність фторурацилу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як правило, профіль безпеки залежить від режиму застосування 5-фторурацилу.

Кров і лімфатична система	Дуже часто	Недостатність функції кісткового мозку, в тому числі з летальним наслідком
Метаболізм	Невідомо	Гіперамоніємія
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Долонно-підошовна еритродизестезія
Загальні порушення і реакції в місці введення	Дуже часто	Мукозити, зокрема стоматит і хейліт. Відомі летальні випадки, спричинені мукозитами.

Щомісячний режим:

Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто	Блювання і нудота
--------------------------	------------	-------------------

Немає посилення інакшої 5-фторурацил-індукованої токсичності (наприклад, нейротоксичності).

Щотижневий режим:

Кров і лімфатична система	Дуже часто	Недостатність функції кісткового мозку, в тому числі з летальним наслідком.
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто	Діарея високого ступеня токсичності і зневоднення організму, що вимагають госпіталізації, і можуть призводити до летального наслідку.

Звіти про побічні реакції.

Звіти про небажані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони дають змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу, про всі підозрювані побічні реакції слід інформувати працівників охорони здоров'я та відповідні заклади.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей, захищенному від світла місці при температурі 2 – 8 °C (у холодильнику). Зберігати в оригінальній упаковці з метою запобігання дії світла.

Несумісність.

Даний лікарський засіб заборонено вводити разом з іншими лікарськими засобами, окрім тих, які зазначені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 2 мл (100 мг), або 4 мл (200 мг), або 8 мл (400 мг) у скляному флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептром.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпециальпрепарате мБХ, Німеччина

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Театерстрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина

Дата останнього перегляду.

Мереж узгоджено: 22 квітня 2019 р.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє