

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
01.09.2016 № 919
Ресстраційне посвідчення
№ 114/15418/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Флуороурацил - Віста
(Fluorouracil - Vista)

Склад:

діюча речовина: Fluorouracil;

1 мл розчину містить 5-фторурацилу 50 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Фторурацил 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 фторурацилу.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення фторурацил 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. Фторурацил легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр і тканини мозку.

Біотрансформація

Дигідропіримідиндегідрогеназа – це початковий фермент катаболізму фторурацилу, який зумовлює катаболізм більше 85 % введеної дози до дигідрофторурацилу. Потім дигідрофторурацил перетворюється у фтор-β-уреїдопропіонат і далі – у фтор-β-аланін. Дефіцит ферментів в цьому процесі може призвести до тяжкої і навіть загрозливої для життя

токсичності фторурацилу. У разі печінкової недостатності метаболізм фторурацилу уповільнюється, що може потребувати коригування дози.

Внутрішньоклітинно за допомогою ряду ферментів фторурацил перетворюється в активні метаболіти: фтордезоксіуридину монофосфат, фтордезоксіуридину трифосфат і фторуридину трифосфат.

Елімінація

Після внутрішньовенного введення період напіввиведення фторурацилу з плазми становить приблизно 10-20 хв і залежить від введеної дози. Після одноразового внутрішньовенного введення фторурацилу 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.

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) та III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини;

розповсюджений рак шлунка;

розповсюджений рак підшлункової залози;

розповсюджений рак стравоходу;

розповсюджений або метастатичний рак молочної залози;

ад'ювантна терапія первинного інвазивного раку молочної залози;

неоперабельний місцеворозповсюджений плоскоклітинний рак голови та шиї в раніше не лікованих пацієнтів;

локальний рецидив або метастази 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 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 Флуороурацил - Віста 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, їх ретельно промивають водою з милом. При потрапленні розчинів фторурацилу в очі їх необхідно промити великою кількістю води і негайно звернутися за медичною допомогою. Вагітні медичні працівники не повинні працювати з препаратом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Усі заходи лікування, які погіршують стан пацієнта або пошкоджують функції кісткового мозку, можуть збільшити токсичність фторурацилу.

Фторурацил може збільшити шкірну токсичність радіотерапії.

Кальцію фолінат підвищує зв'язування фторурацилу з тимідилатсинтетазою. Це посилює ефекти фторурацилу. Клінічним наслідком цієї взаємодії вважають збільшення шлунково-кишкової токсичності з тяжкою, небезпечною для життя діареєю, а також підвищення ризику появи мієлосупресії. Повідомлялось про збільшення смертельних випадків при застосуванні схеми лікування один раз на тиждень у дозі фторурацилу 600 мг/м² поверхні тіла в комбінації з кальцію фолінатом.

Циметидин може підвищувати концентрацію фторурацилу в плазмі крові.

У ході супутньої терапії із застосуванням фторурацилу та левамизолу часто спостерігалися гепатотоксичні ефекти, зокрема підвищення лужної фосфатази, трансаміназ або білірубіну.

У ході супутньої терапії із застосуванням метронідазолу спостерігалось значне зменшення кліренсу фторурацилу з подальшим збільшенням рівня фторурацилу в сироватці крові і підвищенням токсичності. Тому слід уникати одночасного введення цих речовин.

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

Сечогінні тіазиди можуть підвищити побічні ефекти мієлосупресії протипухлинних препаратів. Це також спостерігалось в дослідженні за участю пацієнтів з раком молочної залози, які отримували на додаток до протоколу лікування CMF сечогінні діуретики типу тіазидів.

Одночасне введення вінорелбіну та фторурацилу/фолінової кислоти може призвести до серйозного мукозиту з летальним наслідком.

В окремих випадках у пацієнтів, які проходили лікування варфарином та отримували фторурацил монотерапію або в поєднанні з левамизолом, спостерігалось зниження протромбінового часу.

Гемцитабін може збільшити системний вплив 5-фторурацилу.

Фермент дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) відіграє важливу роль в розщепленні фторурацилу. Застосування нуклеозидних аналогів, таких як бривудин і соривудин, може призвести до значного збільшення концентрації фторурацилу або інших фторпіримідинів в плазмі крові і, отже, призвести до токсичних реакцій.

З цієї причини слід дотримуватися інтервалу в 4 тижні між застосуванням фторурацилу і бривудину, соривудину та аналогів.

При необхідності слід визначати активність ферменту ДПД перед початком лікування фторпіримідинами.

Повідомлялось про підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові при одночасному введенні фенітоїну та фторурацилу, що призвело до симптомів інтоксикації фенітоїном.

Як ефективність, так і токсичність фторурацилу може підвищуватись при одночасному введенні фторурацилу з іншими цитостатичними препаратами (наприклад циклофосфамідом, вінкристином, метотрексатом, цисплатином, доксорубіцином), інтерфероном-альфа або фоліновою кислотою.

У разі поєднання з іншими мієлосупресивними препаратами необхідне коригування дозування; попереднє або одночасне проведення радіотерапії може потребувати зниження дози. Може підвищуватись кардіотоксичність антрациклінів.

Не слід вводити амінофеназон, фенілбутазон і сульфаніламід до або під час лікування

фторурацилом.

Одночасне застосування алопуринолу може зменшити токсичність і ефективність фторурацилу.

Ефективність фторурацилу може бути знижена внаслідок введення хлордіазепоксиду, дисульфіраму, гризеофульвіну та ізоніазиду.

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

Повідомлялось про виникнення гемолітично-уремічного синдрому під час лікування фторурацилом у поєднанні з мітоміцином.

Особливості застосування.

Флуороурацил - Віста містить таку кількість натрію:

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.

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

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

При адекватному лікуванні фторурацилом 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 до $2000/\text{мм}^3$, 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. Малоймовірно, 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.

Фторурацил 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 фторурацилу. 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 фторурацилу. Були повідомлення про збільшення токсичних ефектів у хворих із дефіцитом ферменту дегідропіримідиндегідрогенази. Тому перед початком лікування фторурацилом бажано визначати активність цього ферменту.

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

У разі застосування 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.

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 фторурацилом, слід встановити регулярне спостереження, оскільки існує можливість підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові.

Профіль токсичності фторурацилу 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 фторурацилу і фолінової кислоти у разі розвитку токсичності дозу фторурацилу слід зменшувати більше, ніж коли фторурацил застосовується окремо. Токсичний ефект, що спостерігався у пацієнтів, які отримували цю комбінацію, якісно подібний токсичному ефекту, що спостерігався у пацієнтів, які отримували тільки один фторурацил.

Шлунково-кишкова токсичність спостерігається частіше і може бути більш тяжкою або навіть загрожувати життю (особливо стоматит і пронос). У тяжких випадках фторурацил і фолінову 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 за участю вагітних жінок не проводилися; однак повідомлялося про вади розвитку плода і викидні у жінок, які під час вагітності застосовували фторурацил. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності і застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування фторурацилом 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 фторурацил в грудне молоко, тому, якщо жінки застосовують фторурацил, годування груддю має бути припинено.

Фертильність

Чоловікам, які отримують фторурацил, 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 фторурацилом.

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

Дослідження щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводились. Фторурацил може спричиняти 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 зі складним обладнанням.

Спосіб застосування та дози.

Флуороурацил - Віста потрібно застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря з великим досвідом роботи в галузі протипухлинної хіміотерапії.

Під час лікування стан пацієнта необхідно ретельно 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 фторурацил 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, у т.ч. хворих літнього віку, які отримують фторурацил, 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 фторурацилу 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.

Поширений або метастатичний колоректальний рак

Застосовують різні схеми терапії та дозування.

Нижче описані деякі схеми лікування дорослих, у т.ч. літніх пацієнтів, з поширеним або метастатичним колоректальним раком, які наведено як приклад. Дані про застосування цих комбінацій для лікування дітей відсутні.

Схема з повторенням курсів кожні два місяці

Кожні два тижні протягом 2 послідовних днів (дні 1 і 2 циклу) після внутрішньовенної інфузії $200\text{ мг}/\text{м}^2$ кальцію фолінату вводять препарат Флуороурацил - Віста протягом 22 годин у дозі $400\text{ мг}/\text{м}^2$ шляхом двогодинної внутрішньовенної болюсної ін'єкції з подальшим проведенням внутрішньовенної інфузії у дозі $600\text{ мг}/\text{м}^2$.

Схема з повторенням курсів щотижня

Один раз на тиждень після внутрішньовенної інфузії кальцію фолінату у дозі $500\text{ мг}/\text{м}^2$ вводять препарат Флуороурацил - Віста у дозі $500\text{ мг}/\text{м}^2$ шляхом двогодинної внутрішньовенної болюсної ін'єкції через годину після початку інфузії кальцію фолінату. Цикл складається з 6 щотижневих процедур з подальшою перервою тривалістю 2 тижні.

Схема з повторенням курсів щомісяця

Протягом 5 послідовних днів після болюсного введення кальцію фолінату ($20\text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла) вводять препарат Флуороурацил - Віста у дозі $425\text{ мг}/\text{м}^2$ шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції; повторення курсу кожні 4-5 тижнів.

Протягом 5 послідовних днів після болюсного введення кальцію фолінату ($200\text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла) вводять препарат Флуороурацил - Віста у дозі $370\text{ мг}/\text{м}^2$ шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції; повторення курсу кожні 4 тижні.

Кількість циклів повторення визначається на розсуд лікаря і залежить від відповіді на лікування та/або виникнення небажаних побічних реакцій. При застосуванні схеми з повторенням курсів щотижня або щомісяця комбінована терапія зазвичай використовується протягом 6 циклів.

Модифікація дозування фторурацилу при застосуванні комбінованої терапії з кальцію фолінатом

При комбінованій терапії з кальцію фолінатом може виникати необхідність у корекції доз препарату Флуороурацил - Віста та інтервалів між його введеннями, залежно від стану пацієнта, клінічної реакції на терапію і дозолімітуючих токсичних ефектів. Зниження доз кальцію фолінату не потрібно.

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

Можна порекомендувати такі схеми дозування на сьогодні:

Схема з повторенням курсів щотижня

Один раз на тиждень протягом 6 тижнів після внутрішньовенної інфузії кальцію фолінату у дозі $500\text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла вводять препарат Флуороурацил - Віста у дозі $500\text{ мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла шляхом двогодинної 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 терапії лікування не повинно тривати довше одного року.

Схема лікування з низькою дозою фолінової кислоти

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

Коригування дози може бути необхідне залежно від токсичних побічних ефектів.

Таблиця 1

Переривання терапії при прояві гематологічної токсичності

Показники	Рекомендації
Лейкоцити <3500 або тромбоцити <100 000	Переривання терапії до збільшення кількості лейкоцитів (> 3500) і тромбоцитів (≥ 100000)
Лейкоцити <2 500 або тромбоцити <75 000	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 екзfolіативний дерматит	Зупинити проведення терапії

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

У рамках радіохіміотерапії препарат Флуороурацил - Віста застосовують до початку променевої терапії в дозі 500 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції з 1-го по 5-й день та на п'ятому тижні лікування. Під час подальшої променевої терапії препарат Флуороурацил - Віста 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 поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції з 1-го по 5-й день.

Розповсюджений рак підшлункової залози

Застосовують як монокіміотерапію у добовій разовій дозі 400-500 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 1000 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної довготривалої інфузії.

Розповсюджений рак шлунка

Застосовують як монокіміотерапію або в рамках комбінованої хіміотерапії у добовій разовій дозі 500-600 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Розповсюджений рак стравоходу

У комбінації з цисплатином фторурацил застосовують у вигляді 24-годинної безперервної інфузії в дозі 1000 мг/м² поверхні тіла з 1-го по 5-й день курсу лікування (повторювати кожні 3-4 тижні).

Метастатичний рак молочної залози

У складі поліхіміотерапії застосовують у добовій разовій дозі 500-600 мг/м² поверхні тіла.

Ад'ювантна терапія первинного інвазивного раку молочної залози

В складі поліхіміотерапії препарат Флуороурацил - Віста застосовують у добовій разовій дозі 500-600 мг/м² поверхні тіла.

Плоскоклітинний рак голови та ший

У пацієнтів з неоперабельними місцеворозповсюдженими пухлинами, які не проходили попереднього лікування:

- у складі комбінованої радіохіміотерапії (променева терапія плюс цисплатин/фторурацил) фторурацил застосовується в дозі 1000 мг/м² поверхні тіла шляхом 24-годинної безперервної інфузії з 1-го по 5-й день курсу лікування (повторення курсу кожні 3-4 тижні).

При місцевому рецидиві та метастазах:

- залежно від загального стану та наявності супутніх захворювань фторурацил застосовують в дозі 1000 мг/м² 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 фторурацилом потрібно негайно припинити при появі таких симптомів токсичності: лейкоцитопенія (<2,500/мкл); тромбоцитопенія (<75 000/мкл); стоматит, езофагіт; блювання, яке не контролюється шляхом введення протиблювотних лікарських засобів; діарея; виразки та кровотечі в шлунково-кишковому тракті; інші крововиливи; нейротоксичні розлади; кардіотоксичні розлади.

При гематологічній токсичності, наприклад зниженні лейкоцитів ($\leq 3500/\text{мм}^3$) та/або тромбоцитів ($\leq 100000/\text{мм}^3$) можливе припинення лікування. Питання про поновлення лікування повинен приймати лікар залежно від клінічної ситуації.

Ниркова або печінкова недостатність

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

Спосіб застосування

Фторурацил зазвичай застосовують внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції, кількагодинної 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 фторурацилу 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 мукозит. 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 фторурацилу, 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, дакриостеноз, 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, шлункова ішемія, периферична ішемія, ішемія міокарда, кишкова ішемія, синдром Рейно, васкуліт, тромбофлебіт, 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 (у т.ч. з летальним наслідком), склероз жовчних шляхів, холецистит.

Шкіра та підшкірні тканини: дуже поширені – алопеція. Синдром долонно-підшоловної еритродизестезії спостерігався при тривалій і безперервній інфузії високими дозами препарату. Синдром розпочинався з дизестезії долонь і підшолов, що переходило в біль і болочість. 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, оніхолісис), 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 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!

Упаковка.

По 5 мл або 10 мл, або 20 мл розчину для ін'єкцій у скляних флаконах. Флакони закупорені гумовими пробками, які обжаті алюмінієвими ковпачками з поліпропіленовими дисками. По 1 флакону у коробках з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Хаупт Фарма Вольфратсхаузен ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Пфаффенрідер Штрассе 5, 82515 Вольфратсхаузен, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



Генерал узгоджено
4.05.2016р *Штросер*