

**ИНСТРУКЦИЯ****по применению лекарственного препарата для медицинского применения****5-ФТОРУРАЦИЛ-ЭБЕВЕ****Регистрационный номер:****Международное непатентованное название:** фторурацил.**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл.**Состав**

1 мл раствора содержит:

Активное вещество: фторурацил 50 мг.Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 14,7 мг, вода для инъекций – 966,7 мг.**Описание:** Прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор.**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство (антиметаболит).

**Код АТХ:** L01BC02**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Фторурацил - противоопухолевое (цитостатическое) средство, антиметаболит урацила. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление раковых клеток. Механизм действия определяется метаболическим превращением его в 5-фтор-дезоксинуридин-монофосфат и 5-фторуридина трифосфат.

5-фтор-дезоксинуридин-монофосфат - конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтетазы, что ведет к блокированию синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты. Блокирует реакцию метилирования дезоксиуридиловой кислоты и ее превращение в тимидиловую кислоту, что приводит к дефициту тимидина. Фторурацил подавляет синтез рибонуклеиновой кислоты, путем включения 5-фторуридина трифосфата в ее структуру, вместо уридина трифосфата. Это приводит к нарушению процессинга рибонуклеиновой кислоты и синтеза белка.

Фторурацил обладает высокой миелотоксичностью и гастроинтестинальной токсичностью. Максимальная эффективность действия наблюдается в пролиферативных тканях (костный мозг, кожа, слизистая оболочка) В отличие от многих противоопухолевых препаратов эффективен при опухолях желудочно-кишечного тракта.

Относительно высокотоксичен, особенно сильно нарушает функцию костного мозга и желудочно-кишечного тракта.

### **Фармакокинетика**

После внутривенного или внутриартериального введения фторурацил быстро биотрансформируется и распределяется в быстро пролиферирующих тканях, таких как костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта и опухолевых тканях. Биодоступность 5-фторурацила при внутривенном введении составляет около 80%. Объем распределения составляет 0,12 л/кг массы тела, связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 10%. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер, попадая в спинномозговую жидкость и ткани головного мозга. Метаболизируется в основном в печени с образованием активного метаболита - дигидро-5-фторурацил, период полувыведения которого значительно больше, чем 5-фторурацила, и неактивных метаболитов. Период полувыведения фторурацила зависит от вводимой дозы и составляет 8-22 минуты. Через 3 часа после внутривенного введения неизмененный 5-фторурацил в плазме не обнаруживается. 5-фторурацил выводится преимущественно через легкие в виде двуокси углерода (60-80%). Около 7-20% препарата выводится почками в неизмененном виде в течение 6 часов (90% из этого количества выводится в течение первого часа). Почечный клиренс 5-фторурацила составляет 170-180 мл/мин. Незначительное количество 5-фторурацила выделяется с желчью.

### **Показания для применения**

Монотерапия или в комбинации с другими антинеопластическими средствами при раке толстой и прямой кишки, раке молочной железы, раке пищевода, раке желудка, раке поджелудочной железы, первичном раке печени, раке яичников, раке шейки матки, раке мочевого пузыря, злокачественных опухолях головы и шеи, раке предстательной железы, раке надпочечников, раке полового члена, раке вульвы, карциноидных опухолях.

### **Противопоказания для применения**

- Повышенная чувствительность к фторурацилу и/или любому другому компоненту препарата;
- выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- угнетение костно-мозгового кроветворения;
- активное кровотечение;
- стоматиты, изъязвления слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта;
- псевдомембранозный энтероколит;
- выраженное нарушение функции печени;

- выраженное нарушение функции почек;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст;
- комбинация с ингибиторами дигидропиримидин дегидрогеназы (бривудин, соривудин).

### **Меры предосторожности при применении**

С осторожностью препарат применяют у пациентов с почечной недостаточностью; печеночной недостаточностью; острыми инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. туберкулез, ветряная оспа, опоясывающий лишай); сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе; инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, ранее проводившейся лучевой терапией или химиотерапией.

### **Применение при беременности и в период лактации**

5-фторурацил относится к препаратам категории D.

Контролируемых исследований по применению 5-фторурацила у беременных женщин нет, однако, на основании фармакологических и токсикологических характеристик 5-фторурацила, можно предположить, что при назначении беременным женщинам 5-фторурацил может оказать повреждающее действие на плод. В исследованиях репродуктивности на животных назначение 5-фторурацила сопровождалось увеличением гибели эмбрионов и тератогенным действием, что является ожидаемым эффектом производных фторпиримидина. 5-фторурацил следует считать потенциальным тератогеном для человека. Во время беременности применять 5-фторурацил не следует. Если 5-фторурацил назначают во время беременности или если беременность возникает у пациентки, уже принимающей этот препарат, ее следует предупредить о возможной опасности для плода. Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение 5-фторурацилом только при условии применения надежной контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли 5-фторурацил и ее метаболиты с грудным молоком. Поскольку в грудное молоко человека попадают многие препараты, а также из-за возможных тяжелых побочных реакций у грудных детей, назначения 5-фторурацила кормящей матери следует избегать, или в период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

### **Способ применения и дозы**

Доза и схема терапии определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента и вида рака, а также в зависимости применяется ли 5-фторурацил в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Начинать лечение необходимо в условиях стационара.

Препарат вводят внутривенно струйно или путем медленной инфузии, внутриаартериально, внутривнутриполостно.

Суточная доза 5-фторурацила не должна превышать 1 г.

Рекомендуются следующие дозы и режимы:

-500 мг/м<sup>2</sup> или 12-13,5 мг/кг ежедневно в течение 3-5 дней, интервал между курсами - 4 недели;

-600 мг/м<sup>2</sup> или 15 мг/кг (высшая разовая доза 1 г) 1 раз в неделю, 6-10 доз;

-600 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни внутривенно в комбинациях с другими цитостатиками;

-1 г/м<sup>2</sup> /сутки внутривенно капельно в виде постоянной инфузии в течении 96-120 часов.

При применении в сочетании с кальция фолинатом дозу фторурацила обычно уменьшают на 25-30%.

#### **Возможные побочные действия при применении**

Частота развития побочных эффектов изложена в соответствии со следующей градацией: *очень частые* - более 10%, *частые* - от 1 до 10%, *не частые* - от 0,1% до 1%, *редкие* - от 0,01 до 0,1%, *очень редкие* - менее 0,01%.

#### **Со стороны органов кроветворения**

*очень частые*: лейкопения, нейтропения;

*редкие*: агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Наиболее значительное падение количества лейкоцитов обычно наблюдается с 9 по 14 день (вплоть до 25 дня), тромбоцитов – с 7 по 17 день лечения.

#### **Со стороны пищеварительной системы**

*очень частые*: снижение аппетита, воспаление и или изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (в том числе стоматит, эзофагит, фарингит, проктит);

*частые*: диарея, тошнота, рвота, изжога, изменение вкуса;

*не частые*: кровотечение из желудочно-кишечного тракта, нарушение функции печени;

*очень редкие*: повреждение клеток печени, летальный некроз печени.

#### **Со стороны сердечно-сосудистой системы**

*не частые*: боли в области сердца, аритмии, ишемия, гипотензия, тромбоз;

*редкие*: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

#### **Со стороны нервной системы**

*частые*: транзиторный обратимый церебральный синдром (атаксия, спутанность сознания, экстрапирамидальные двигательные и кортикальные расстройства), сонливость, эйфория, нистагм, ретробульбарный неврит, головная боль;

*очень редкие:* лейкоэнцефалопатия, инфаркт головного мозга (при комбинированной терапии с митомицином или цисплатином).

#### **Со стороны органов чувств**

*редкие:* конъюнктивит, избыточное слезотечение вследствие стеноза протоков, светобоязнь, неврит зрительного нерва, корковая слепота (при высоких дозах), нарушение зрения.

#### **Со стороны мочеполовой системы**

*не частые:* почечная недостаточность, обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии.

#### **Со стороны кожи и кожных придатков**

*частые:* алопеция (обратимая);

*не частые:* гиперпигментация или депигментация кожи в виде полос вблизи вен, сухость кожи, трещины кожи, эритема, зуд кожных покровов, телеангиоэктазии, изменение и схождение ногтевых пластинок (редко), фотосенсибилизация;

*редкие:* синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ощущение покалывания в кистях и стопах с последующим появлением боли, гиперемии и опухания).

#### **Прочие**

*не частые:* лихорадка, слабость;

*редкие:* носовое кровотечение, кашель, одышка, гиперурикемия, развитие вторичных инфекций, сепсис.

#### **Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке**

**Симптомы:** сонливость, тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит и желудочно-кишечное кровотечение, угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения и агранулоцитоз).

**Лечение:** симптоматическое. Специфический антидот к фторурацилу не известен. Возможно применение трансфузии лейкоцитарного и тромбоцитарного концентратов, необходимо корректировать электролитный баланс.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

*Кальция фолинат* усиливает терапевтический и токсический эффекты фторурацила.

Применение в комбинации с *другими цитостатиками и интерфероном-альфа* также может наблюдаться усиление, как противоопухолевого эффекта, так и токсичности фторурацила.

При длительном совместном применении с *митомицином* наблюдалось появление гемолитического уремического синдрома.

При комбинированной терапии в сочетании с *другими препаратами, угнетающими функцию костного мозга*, требуется коррекция доз 5-фторурацила.

При одновременном применении 5-фторурацила и *антрациклинов* может усиливаться кардиотоксический эффект последних.

При одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, ответственного за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность 5-фторурацила.

Фторурацил не следует применять после и совместно с терапией *аминофеназоном*, *фенилбутазоном* и *сульфонамидом*.

*Хлордиазопоксид*, *дисульфирам*, *гризеофульвин* и *изониазид* могут усиливать активность 5-фторурацила.

Фторурацил может снижать иммунологический ответ на *вакцинацию*. Применение живых вакцин в период лечения 5-фторурацилом может привести к усиленной репликации вируса.

*Левамизол* может усиливать гепатотоксичность 5-фторурацила.

*Метронидазол* и *Циметидин* может повышать концентрацию 5-фторурацила в плазме, тем самым повышая его токсические эффекты.

*Тиазиды* могут усиливать миелотоксичность 5-фторурацила.

При одновременном применении 5-фторурацила, *фолиновой кислоты* и *винорельбина* возможно развитие серьезного воспаления слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта.

### **Особые указания**

Лечение 5-фторурацилом-Эбеве должно осуществляться под наблюдение врача-онколога, имеющего опыт применения антиметаболитов. Принимая во внимание риск развития тяжелых токсических реакций, в том числе и с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах безопасности. Начинать лечение необходимо в условиях стационара.

Перед применением раствора 5-фторурацил-Эбеве в случае образования осадка под воздействием низких температур раствор следует нагреть до 60°C, энергично встряхивая, и затем охладить до комнатной температуры. Если осадок не растворился, препарат необходимо утилизировать с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

При адекватно подобранной терапии 5-фторурацилом обычно развивается лейкопения. Минимальное количество лейкоцитов обычно наблюдается в период между 7-14 днями первого курса терапии, но иногда этот минимум может наблюдаться и через 20 дней, который возвращается к норме к 30 дню терапии. В процессе терапии 5-фторурацилом-Эбеве необходимо не реже одного раза в неделю выполнять клинический анализ крови.

При появлении стоматита, диареи, кровотечения из желудочно-кишечного тракта или любой другой локализации, лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов.

При значительном снижении массы тела, сниженной функции костного мозга, нарушении функции печени или почек, в ранний послеоперационный период (до 30 дней) после обширного хирургического вмешательства начальная доза должна быть уменьшена на 1/3 или 1/2.

Следует соблюдать осторожность при назначении больным, ранее подвергавшимся воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получавшим алкилирующие препараты.

Поскольку при одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность 5-фторурацила, необходим перерыв перед приемом препарата 5-фторурацила-Эбеве для восстановления активности эндогенных и фторированных пиримидинов.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения 5-фторурацилом Эбеве и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

**Сведения о возможном влиянии 5-фторурацил-Эбеве на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

*Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль и спутанность сознания, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.*

#### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл.

По 5 мл или 10 мл в бесцветные стеклянные ампулы (тип 1, Евр. Ф.)

5 ампул помещают в открытый или закрытый блистер из ПВХ.

1 блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 5 мл, 10 мл, 20 мл или 100 мл во флаконы коричневого стекла (тип 1, Евр. Ф.), укупоренные резиновыми пробками, под алюминиевой обкаткой, закрытые защитными тефлоновыми крышками.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов**

Остатки препарата и все инструменты, и материалы, которые использовались для приготовления растворов для инфузий 5-фторурацил-Эбеве, должны уничтожаться в соответствии со стандартной больничной процедурой утилизации отходов цитотоксических веществ, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ,  
А-4866, Унтерах, Австрия

**Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»**

123317, Москва

Пресненская наб., д. 8, стр. 1

Телефон: (495) 660-75-09

Факс: (495) 660-75-10

Руководитель группы  
поддержания существующих продуктов



Иванец Б.