From:
To:
Date: 3/20/2022 7:19:38 AM
Subject:
Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

5-ФТОРУРАЦИЛ «ЕБЕВЕ»
(5-FLUOROURACIL “EBEWE”)

Склад:
діюча речовина: фторурацил (fluorouracil);
1 мл концентрату містить 50 мг фторурацилу;
допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або світло-жовтий розчин.

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

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Фторурацил – протипухлинний засіб з групи антиметаболітів. Як антагоніст піримідину він порушує синтез ДНК і таким чином інгібує поділ клітин. Сам фторурацил не має антинеопластичної активності. Протипухлинна дія проявляється в організмі після ферментної трансформації фторурацилу у фосфорильовані форми – 5-фторуридин і 5-фтордезоксиуридин.
Фармакокінетика.
Абсорбція
Спостерігається велика інтер- та інтраваріабельність показників абсорбції фторурацилу зі шлунково-кишкового тракту після перорального прийому. Фторурацил також піддається метаболізму «першого проходження» у печінці. Біодоступність фторурацилу становить 0-80 %. Допускається лише внутрішньовенне і внутрішньоартеріальне введення фторурацилу.
5-фторурацил катаболізується ферментом дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) до набагато менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (FUH2). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з отриманням 5-фтор-уреідопропіонової кислоти (FUPA). Нарешті, β-уреідопропіоназа розщеплює FUPA до α-фтор-β-аланіну (FBAL), який виводиться з сечею. Активність ДПД є фактором, що обмежує швидкість абсобції. Дефіцит ДПД може призвести до підвищення токсичності 5-фторурацилу.
Розподіл
Після внутрішньовенного введення фторурацил розподіляється в організмі, особливо у швидко проліферуючих тканинах, таких як кістковий мозок, слизова оболонка шлунково-кишкового тракту і новоутворення. Фторурацил проникає через гематоенцефалічний і плацентарний бар’єри. Об’єм розподілу фторурацилу становить 0,12 л/кг маси тіла, зв’язування з білками плазми крові становить приблизно 10 %.
Біотрансформація
Метаболізм фторурацилу відбувається у печінці і подібний до метаболізму урацилу. Відбувається швидка ферментна трансформація фторурацилу в активний метаболіт дигідро-5-фторурацил, період напіввиведення якого значно більший за період напіввиведення фторурацилу. При метаболізмі також утворюються нетоксичні сполуки – діоксид вуглецю і сечовина.
Елімінація

Середній період напіввиведення фторурацилу з плазми крові становить 10-20 хвилин і залежить від дози. Через 3 години після внутрішньовенного введення незмінений фторурацил у плазмі крові не виявляється.
Фторурацил виводиться переважно через легені у вигляді діоксиду вуглецю (60-80 %). Також фторурацил виводиться нирками у незміненому вигляді (7-20 %), приблизно 170-180 мл/хв. У пацієнтів з порушеннями функції нирок фторурацил виводиться повільніше.

Клінічні характеристики.
Показання.
Ад'ювантне або паліативне лікування:
- прогресуючого колоректального раку;
- прогресуючого раку шлунка;
- прогресуючого раку підшлункової залози;
- прогресуючого і/або метастатичного раку молочної залози;
- прогресуючі пухлини в ділянці голови та шиї.

Протипоказання.
- Гіперчутливість до фторурацилу або до будь-якого з компонентів препарату.
- Значні відхилення кількості формених елементів у крові.
- Пригнічення функції кісткового мозку, особливо після променевої терапії або лікування іншими протипухлинними препаратами.
- Кровотечі.
- Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок.
- Тяжкі інфекційні захворювання (наприклад оперізувальний лишай, вітряна віспа).
- Стоматити, виразки слизової оболонки рота і шлунково-кишкового тракту.
- Псевдомембранозний ентероколіт.
- Мієлосупресія.
- Тяжка діарея.
- Сильне виснаження (кахексія).
- Рівень білірубіну у плазмі крові > 85 мкмоль/л.
- У період лікування фторурацилом необхідно уникати вакцинації живими вакцинами.
- Період вагітності або годування груддю.

Відома повна відсутність активності дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД)
Фторурацил не можна застосовувати одночасно з бривудином, соривудином або з їхніми аналогами. Бривудин, соривудин та аналоги – потужні інгібітори ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), що руйнує фторурацил.
У пацієнтів, які мають дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази, терапевтичні дози 5-фторурацилу можуть викликати посилення небажаних ефектів. Якщо виникають серйозні небажані ефекти, може бути показаний скринінг активності ДПД. Пацієнтів з дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази не слід лікувати 5-фторурацилом.
Вакцинацію живою вакциною не слід призначати одночасно з 5-фторурациловою терапією. Слід уникати всіх контактів з вакцинами проти поліомієліту.

Особливі заходи безпеки.
Як і при роботі з іншими цитотоксичними препаратами, при маніпуляціях з 5-фторурацилом «Ебеве» необхідно додержуватися правил безпеки: користуватися захисним одягом (халатами, шапочками, масками, окулярами та одноразовими рукавичками), при можливості працювати в спеціально відведеному для цієї мети приміщенні.
Необхідно уникати потрапляння розчинів фторурацилу на шкіру і слизові оболонки. Якщо ж це трапилось, їх слід ретельно промити водою з милом. При потраплянні розчинів фторурацилу в очі їх необхідно промити великою кількістю води і негайно звернутися за медичною допомогою. Вагітним медичним працівникам не можна працювати з препаратом.
Інактивація: 700 °С; Натрій гіпохлорит (водний розчин *natrii hypochlorosi*), розведений 10 частинами

води; Концентрований NaOH протягом декількох годин.
Готовий розчин слід використовувати одразу після приготування.
Зниження ефективності в результаті адсорбції 5-фторурацилу у скляній тарі для інфузії було описано в літературі.
Слід дотримуватися регламентів з поводження та утилізації цитостатиків.
Невикористаний лікарський засіб або забруднений матеріал слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
У медичній літературі описується комбінована терапія фторурацилом у поєднанні з кальцію фолінатом (фоліновою кислотою). Клінічним наслідком такої взаємодії може бути тяжка, інколи летальна діарея. Про підвищену кількість летальних випадків повідомлялося, зокрема, у зв'язку з режимом застосування в/в болюсної ін'єкції 600 мг 5-фторурацилу на $м^2$ поверхні тіла 1 раз на тиждень у комбінації з кальцію фолінатом.
Ефективність і токсичність терапії збільшується у разі застосування фторурацилу у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами (циклофосфамідом, вінкристином, метотрексатом, цисплатином, доксорубіцином), інферноном-ά або фоліновою кислотою. При комбінованій терапії у поєднанні з іншими препаратами, що пригнічують функцію кісткового мозку, необхідна корекція доз фторурацилу. Зниження доз також може бути потрібно у разі супутньої або променевої терапії. Фторурацил може посилювати прояви шкірних променевих уражень при променевій терапії.
Циметидин, метронідазол, алопуринол та інтерферон можуть підвищити рівень концентрації 5-фторурацилу в плазмі крові, що призводить до підвищення токсичності 5-фторурацилу.
У жінок, які приймали діуретик тіазидного типу додатково до циклофосфаміду, метотрексату та фторурацилу, спостерігалося зниження кількості гранулоцитів, більшою мірою, ніж після аналогічних циклів цитостатиків без тіазиду.
Повідомлялося про окремі випадку зниження протромбіну за Квіком у пацієнтів, які приймали варфарин і додатково отримували фторурацил у вигляді монотерапії або в комбінації з левамізолом.
Кардіотоксичність антрациклінів може посилюватися при комбінованому застосуванні з фторурацилом. Перед або під час лікування фторурацилом не можна приймати амінофеназон, фенілбутазон і сульфонаміди. При супутньому призначенні алопуринолу токсичність і ефективність терапії фторурацилом можуть знижуватися.
Хлордіазепоксид, дисульфідам, гризеофульвін та ізоніазид можуть підвищувати ефективність терапії фторурацилом.
Фторурацил послаблює загальні захисні механізми організму, тому імунна відповідь знижується. Застосування живих вакцин у період лікування фторурацилом може призвести до посилення реплікації вірусу.
Повідомлялося про розвиток гемоліко-уремічного синдрому після тривалого лікування фторурацилом у поєднанні з мітоміцином.
Левамізол може посилювати гепатотоксичність фторурацилу.
Вінорельбін у поєднанні з фторурацилом і фоліновою кислотою може спричиняти серйозні запалення слизових оболонок.
Гемцитабін може збільшувати системну експозицію фторурацилу.
Фермент дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) відіграє важливу роль у розпаді фторурацилу. Аналоги нуклеозидів, такі як бривудин і соривудин, можуть призвести до різкого підвищення у плазмі крові концентрації фторурацилу або інших фторпіримідинів і, тим самим, відповідно, підвищити токсичність. З цієї причини необхідно дотримуватися щонайменше 4-тижневого інтервалу між прийомом фторурацилу та бривудину, соривудину та їх аналогів. У разі необхідності призначається дослідження активності ферменту ДПД до початку проведення терапії із застосуванням 5-фторпіримідинів. У разі випадкового застосування бривудину пацієнтам, які отримують лікування фторурацилом, необхідно вжити ефективних заходів, щоб зменшити токсичність фторурацилу. Рекомендується негайна госпіталізація. Усі заходи повинні бути спрямовані на запобігання системним інфекціям та дегідратації.
При одночасному прийомі фенітоїну та фторурацилу повідомлялося про підвищення у плазмі крові рівня фенітоїну, що призводило до появи симптомів інтоксикації фенітоїном.
У пацієнток з раком молочної залози, які отримували комбінацію з циклофосфамідом, метотрексатом, фторурацилом і тамоксифеном, спостерігався підвищений ризик розвитку тромбоемболічних явищ.

У випадку одночасного застосування вінорельбіну та фторурацилу/фолінової кислоти може розвиватися мукозит у тяжкій формі, що призводить до летального наслідку.
Методи кількісного визначення білірубіну та 5-гідроксиіндолоцтової кислоти в сечі можуть дати підвищені або хибно-позитивні значення.
Загальні вказівки для цитостатиків.
Цитостатики можуть зменшувати утворення антитіл після вакцинації проти грипу. Цитостатики можуть збільшувати ризик інфекції після вакцинації живими вакцинами.

Особливості застосування.
Лікування 5-фторурацилом «Ебеве» слід здійснювати під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування потужних антиметаболітів. Починати лікування фторурацилом необхідно в умовах стаціонару.
Пошкодження стінок кишечнику при терапії фторурацилом потребує симптоматичного лікування залежно від ступеня тяжкості, наприклад, відновлення втрати рідини. Діарею легкого ступеня можна контролювати протидіарейними лікарськими засобами. Однак цього недостатньо для лікування діареї середнього ступеня тяжкості та тяжкої діареї.
Перед призначенням терапії фторурацилом та під час неї необхідно проводити наступні клінічні обстеження:
- щоденний огляд ротової порожнини та глотки для виявлення можливих ознак ураження слизової оболонки;
- загальний аналіз крові, включно з підрахунком формених елементів крові та тромбоцитів перед кожним введенням фторурацилу;
- аналіз біохімічних показників водно-сольового обміну;
- печінкові проби;
- встановлення рівнів сечової кислоти;
- аналіз калу на приховану кров.
Слід негайно припинити лікування при виникненні таких симптомів: реакції в шлунково-кишковому тракті (стоматит, мукозит, діарея тяжкого ступеня, блювання тяжкого ступеня, виразки, кровотеча), лейкоцити < 3000/мкл, тромбоцити < 80000/мкл, побічні реакції з боку центральної нервової системи (у тому числі атаксія та тремор) та з боку серцевої системи.
Лікування може бути продовжене лише після зникнення побічних реакцій і якщо загальний стан пацієнта це дозволяє. При симптомах тяжкої шлунково-кишкової, серцевої або неврологічної токсичності відновлення терапії не рекомендується.
При одночасному застосуванні фторурацилу та пероральних антикоагулянтів необхідно проводити ретельний моніторинг протромбінового індексу (протромбін по Квіку).
Не можна проводити вакцинацію живими вакцинами під час терапії фторурацилом. У період лікування фторурацилом слід уникати будь-яких контактів з людьми, які отримали вакцинацію від поліомієліту.
При адекватному лікуванні фторурацилом зазвичай розвивається лейкопенія. Мінімальна кількість лейкоцитів зазвичай спостерігається перед сьомим і чотирнадцятим днями першого курсу терапії, але іноді мінімум може спостерігатися через 20 днів. Кількість лейкоцитів зазвичай нормалізується до тридцятого дня.
Рекомендується щодня контролювати кількість тромбоцитів і лейкоцитів і припиняти лікування у разі зниження кількості тромбоцитів до рівня < 100 х 10^9/л, а лейкоцитів – < 3 х 10^9/л. При зменшенні кількості лейкоцитів нижче 2 х 10^9/л, особливо при наявності гранулоцитопенії, рекомендується госпіталізувати пацієнтів у лікарняний ізолятор і вживати заходів для запобігання розвитку системних інфекцій. Лікування також необхідно припиняти при кровотечах і крововиливах будь-якої локалізації.
Фторурацил має вузький «коридор безпеки» – різниця між терапевтичними і токсичними дозами незначна. Малоймовірно, що можна досягти терапевтичного ефекту без деякої токсичної дії, тому необхідно ретельно відбирати пацієнтів і підбирати дози. Фторурацил необхідно з обережністю призначати хворим з порушенням функції нирок або печінки, а також жовтяницею. Обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів, у яких з попередніх курсів терапії виникав біль у грудях, а також хворим з кардіологічними захворюваннями в анамнезі. У разі тяжких кардіотоксичних ефектів лікування фторурацилом треба припинити. Фторурацил може чинити токсичну дію на серцеву систему навіть тих пацієнтів, у яких відсутні прояви захворювань серця в анамнезі.
Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів групи високого ризику (які одержали високі

дози променевої терапії на ділянку таза, алкілуючі препарати, а також пацієнтів, які перенесли адреналектомію або гіпофізектомію).
При комбінації з метотрексатом з метою досягнення оптимальної ефективності метотрексат не слід застосовувати за 24 години до прийому 5-фторурацилу (не навпаки!).
Пацієнти з дефіцитом ДПД або низькою активністю ДПД, незалежно від причини (також після застосування ДПД-інгібіторів, наприклад, енілурацил або противірусний лікарський засіб сорівудин) знаходяться в групі особливо високого ризику розвитку тяжких та стійких побічних реакцій під час лікування 5-фторурацилом. Тому рекомендується провести початковий скринінг активності ДПД. Якщо побічні реакції тяжкого ступеня виникають невдовзі після початку лікування 5-фторурацилом, слід розглянути імовірність дефіциту ДПД. Пацієнтів з дефіцитом ДПД не слід лікувати 5-фторурацилом.
Через можливість виникнення анафілактичної реакції мають бути забезпечені заходи з контролю шоку перед застосуванням 5-фторурацилу.
5-фторурацил може бути мутагенним. Пацієнтам чоловічої статі, які проходять лікування 5-фторурацилом, рекомендується не зачинати дитину протягом лікування та протягом 6 місяців після лікування, та звернутися за медичними рекомендаціями щодо збереження сперми через можливість тяжкого порушення сперматогенезу. Пацієнтам жіночої статі не слід вагітніти під час терапії за допомогою 5-фторурацилу та слід застосовувати ефективні засоби контрацепції.
При плануванні дитини після припинення лікування рекомендується отримати консультацію генетика.
Пошкодження стінок кишечнику вимагають проведення симптоматичного лікування залежно від тяжкості, наприклад, заміщення рідини. Діарея легкого ступеня може лікуватися за допомогою протидіарейних засобів. Однак цього недостатньо при діареї від помірного до тяжкого ступеня.
Пацієнтів слід додатково попередити про можливе виникнення стоматиту/мукозиту, діареї та кровотечі (зокрема з боку шлунково-кишкового тракту). При виникненні перших симптомів слід звернутися до лікаря.
Кардіотоксичність
З терапією фторпіримідином асоціюється кардіотоксичність, включаючи інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, міокардит, кардіогенний шок, раптовий летальний наслідок і електрокардіографічні зміни (включаючи дуже рідкісні випадки подовження QT). Ці побічні явища частіше виникають у пацієнтів, які отримують безперервну інфузію 5-фторурацилу, а не болюсні ін'єкції. Наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця може бути фактором ризику виникнення побічних реакцій для серцево-судинної системи. Тому слід звертати увагу на пацієнтів, які скаржились на біль у грудях під час курсу лікування, або пацієнтів з серцевими захворюваннями в анамнезі. Під час лікування фторурацилом слід регулярно контролювати функцію серця. У разі виникнення тяжкої кардіотоксичності лікування слід припинити.
Енцефалопатія
З постмаркетингового досвіду відомо про випадки енцефалопатії (включаючи гіперамонемічну енцефалопатію, лейкоенцефалопатію), пов'язані з лікуванням 5-фторурацилом. Симптомами енцефалопатії є змінений психічний стан, сплутаність, дезорієнтація, кома або атаксія. Якщо у пацієнта розвивається будь-який з цих симптомів, слід негайно призупинити лікування та перевірити рівень сироваткового аміаку. У разі підвищеного вмісту аміаку в сироватці крові потрібно вжити заходів для його зниження.
Необхідна обережність при введенні фторурацилу пацієнтам з порушенням функції нирок та/ або печінки, оскільки вони можуть мати підвищений ризик гіперамонемії та гіперамонемічної енцефалопатії.
Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД)
Фермент дигідропіримідиндегідрогеназа (ДПД) відіграє важливу роль у руйнуванні 5-фторурацилу. Нуклеозидні аналоги, наприклад бривудин і соривудин, можуть підвищувати концентрацію в плазмі 5-фторурацилу та інших фторпіримідинів і, таким чином, збільшувати іхню токсичності.
З огляду на це, слід зберігати інтервал не менше 4 тижнів між введенням 5-фторурацилу та бривудину, соривудину, енілурацилу або аналогів.
У разі необхідності активність ферменту ДПД перевіряють перед застосуванням 5-фторурацилу. У разі ненавмисного введення бривудину пацієнтам, які отримували 5-фторурацил, слід вжити ефективних заходів для зниження токсичності 5-фторурацилу. Рекомендується негайна госпіталізація. Для запобігання системних інфекцій та зневоднення слід вжити всіх можливих заходів.
Рідкісна, несподівана і сильна токсичність (наприклад стоматит, діарея, запалення слизової оболонки,

нейтропенія і нейротоксичність), пов'язана з 5-ФУ, пояснюється обмеженою активністю ДПД. Пацієнти з низькою або відсутньою активністю ДПД, ферменту, що бере участь у ліквідації фторурацилу, мають підвищений ризик тяжких, небезпечних для життя або летальних побічних реакцій, викликаних фторурацилом. Хоча дефіцит ДПД не може бути точно визначений, відомо, що пацієнти з певними гомозиготними або певними сполуками гетерозиготної мутації в локусі гена DPYD (наприклад DPYD * 2A, c.1679T> G, c.2846A> T і c.1236G> A/HapB3), які можуть викликати повну або майже повну відсутність ферментативної активності ДПД (як видно з лабораторних аналізів), мають найвищий ризик небезпечної для життя або летальної побічної реакції і не повинні лікуватися 5-фторурацилом. Не було доведено, що рекомендоване дозування безпечне для пацієнтів з повною відсутністю активності ДПД.
Показано, що у пацієнтів з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи варіанти DPYD * 2A, c.1679T> G, c.2846A> T і c.1236G> A/HapB3) підвищений ризик тяжкої токсичності при лікуванні фторпіримідинами.
Частота гетерозиготного генотипу DPYD * 2A в гені DPYD у пацієнтів європеоїдної раси становить близько 1%, 1,1% для c.2846A> T, 2,6–6,3% для варіантів c.1236G> A/HapB3 і від 0,07 до 0,1% для c.1679T> G. Генотипування для цього алеля рекомендується для виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком тяжкої токсичності. Дані про частоту цих варіантів DPYD у популяціях, відмінних від європеоїдних, обмежені. Не виключено, що інші рідкісні варіації також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком серйозної токсичності.
Для пацієнтів з частковим дефіцитом ДПД (таких, як гетерозиготні мутації в гені DPYD) і де користь від лікування 5-фтурурацилом переважає над ризиками (з урахуванням придатності альтернативного нефторпіримідинового хіміотерапевтичного режиму), лікування необхідно проводити з особливою обережністю, під постійним спостереженням та з коригуванням дози відповідно до токсичності. Таким пацієнтам слід розглянути можливість зменшення початкової дози для запобігання серйозній токсичності. Недостатньо даних для того, щоб рекомендувати конкретну дозу для пацієнтів з частковою активністю ДПД, що перевірено специфічним тестом. Повідомлялося, що варіанти DPYD * 2A, c.1679T> G призводять до більшого зниження ферментативної активності порівняно з іншими варіантами з більш високим ризиком небажаних ефектів. Вплив зменшення дози на ефективність на сьогодні невідомий. Тому у разі відсутності серйозної токсичності дозу можна збільшити за умови ретельного контролю за станом пацієнта. У пацієнтів з негативним результатом тесту на вищезгаданий алель може існувати ризик виникнення тяжких небажаних ефектів.
У пацієнтів з невизначеним дефіцитом ДПД, які отримували 5-фторурацил, а також у пацієнтів з негативним тестом на специфічні зміни DPYD може виникнути небезпечна для життя токсичність, що проявляється як гостре передозування. У разі гострої токсичності 2–4 ступеня лікування необхідно негайно призупинити. Рішення про відміну препарату слід приймати на основі клінічної оцінки початку, тривалості та тяжкості спостережуваної токсичності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність. 5-фторурацил «Ебеве» не можна застосовувати у період вагітності. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні контрацептивні заходи. Якщо вагітність настає під час лікування, рекомендується отримати консультацію генетика. 5-фторурацил спричиняє потенційно тяжке пошкодження для дитини в утробі матері, якщо його застосовувати у період вагітності.
Годування груддю. Препарат не можна застосовувати у період годування груддю.
Фертильність. Фторурацил може спричинити негативний вплив на репродуктивну систему. Чоловікам, які одержують терапію фторурацилом, не рекомендується зачинати дитину під час лікування, а також протягом 6 місяців після закінчення лікування. Чоловікам слід порадити перед початком лікування проконсультуватися з фахівцями з приводу кріоконсервації сперми, оскільки застосування фторурацилу може призвести до незворотного безпліддя.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Фторурацил може викликати нудоту і блювання, таким чином порушуючи здатність керувати транспортними засобами і механізмами. Пацієнтам слід утриматися від керування авто та від роботи зі складними механізмами, якщо вони отримують лікування фторурацилом.

Спосіб застосування та дози.

Дози і схема терапії визначаються індивідуально залежно від стану пацієнта і виду раку, а також залежно від того, застосовується 5-фторурацил «Ебеве» у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими видами лікування. Точне дозування необхідно дізнаватися з терапевтичних протоколів, які виявилися ефективними в лікуванні певної хвороби.

Починати лікування 5-фторурацил «Ебеве» необхідно в умовах стаціонару. Загальна добова доза для дорослих не повинна перевищувати 1 г.

Зазвичай дорослим дози слід визначати з розрахунку на 1 кг реальної маси тіла пацієнта, однак хворим з надмірною масою тіла, набряками, асцитом та іншими формами патологічної затримки рідини в організмі дози визначати з розрахунку на 1 кг ідеальної маси тіла.

5-фторурацил «Ебеве» вводять шляхом внутрішньовенних ін'єкцій, внутрішньовенних інфузій або внутрішньоартеріальних інфузій.

Нижче наведені орієнтовні рекомендації щодо доз.

Початкова терапія при щоденному застосуванні:

- як внутрішньовенна (в/в) інфузія 15 мг/кг, або 600 мг/м^2, протягом 4 годин щодня до початку виникнення побічних ефектів.
- як в/в ін'єкція: повільне в/в (від 2 до 3 хв) введення 12 мг/кг, або 480 мг/м^2, на 1, 2 і 3-й день;

Якщо ознаки токсичності не спостерігаються, застосовувати 6 мг/кг, або 240 мг/м^2, на 5, 7 і 9 день.

Початкова терапія на щотижневій основі:

Повільне введення в/в 15 мг/кг, або 600 мг/м^2, один раз на тиждень.

Підтримуюча терапія.

Як тільки ремісія буде досягнута, або після зменшення побічних ефектів, а саме при подальшому збільшенні кількості лейкоцитів до 3000 – 4000/мкл, тромбоцитів до 80000 – 100000/мкл:

5-10 мг/кг або 200-400 мг/м^2 в/в раз на тиждень.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 1 г. Усі дози застосовуються для пацієнтів з нормальною масою тіла, тобто для пацієнтів з ожирінням, асцитом або набряками, необхідно провести корекцію дози.

Коли фторурацил поєднується з іншими цитостатичними засобами з аналогічним профілем побічних ефектів або з променевою терапією, доза повинна бути відповідно зменшена. У такому випадку препарат застосовують у формі 24-годинної безперервної внутрішньовенної краплинної інфузії.

Лікування колоректального раку

Під час початкового курсу терапії препарат можна вводити шляхом інфузій або ін'єкцій. Інфузії краще, оскільки при такому способі введення виникає менше токсичних ефектів.

Внутрішньовенні інфузії. Добову дозу 15 мг/кг маси тіла (600 мг/м^2 поверхні тіла), але не більше 1 г /інфузію, розводити 300-500 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду. Розчин для інфузій вводити внутрішньовенно протягом 4 годин. У наступні дні препарат вводити у такій же дозі, поки не проявляються токсичні ефекти або загальна доза не досягне 12-15 г. Деяким пацієнтам вводили до 30 г фторурацилу по 1 г на добу (максимальна добова доза). При появі небажаних побічних ефектів з боку системи кровотворення або шлунково-кишкового тракту наступне введення препарату слід відкласти до відновлення гематологічних показників і зникнення токсичних ефектів. Альтернативно 5-фторурацил «Ебеве» можна вводити шляхом безперервних 24-годинних внутрішньовенних інфузій.

Внутрішньовенні ін'єкції. По 12 мг/кг маси тіла (480 мг/м^2 поверхні тіла) вводити шляхом внутрішньовенних ін'єкцій щодня протягом 3 днів. При відсутності ознак токсичних ефектів можна продовжувати вводити препарат у дозі 6 мг/кг маси тіла (240 мг/м^2 поверхні тіла) у п'ятий, сьомий і дев'ятий дні курсу. Для підтримуючої терапії препарат вводять у дозі 5-10 мг/кг маси тіла (200-400 мг /м^2 поверхні тіла) 1 раз на тиждень.

При появі небажаних побічних ефектів наступне введення препарату відкладають до зниження токсичних ефектів.

Лікування раку молочної залози

Для лікування раку молочної залози 5-фторурацил «Ебеве» застосовувати у комбінації з іншими хіміопрепаратами, наприклад метотрексатом і циклофосфамідом або доксорубіцином і циклофосфамідом.

При таких схемах лікування 5-фторурацил «Ебеве» вводити внутрішньовенно по 10-15 мг/кг маси тіла (400-600 мг/м^2 поверхні тіла) у перший і восьмий дні курсу тривалістю 28 діб.

5-фторурацил «Ебеве» також можна вводити шляхом безперервних 24-годинних внутрішньовенних

інфузій, при цьому звичайна доза становить 8,25 мг/кг маси тіла (350 мг/м^2 поверхні тіла).
Спосіб введення
Фторурацил слід застосовувати суворо шляхом внутрішньовенної інфузії. Препарат слід вводити шляхом інфузій або ін'єкцій після розведення у 0,9 % розчині хлориду натрію або розчині глюкози 5 %.
Необхідно уникати екстраваскулярного застосування.
Спеціальні інструкції з дозування
Рекомендовані дози слід зменшити на одну третю або на одну другу у разі кахексії, після серйозного хірургічного втручання, при мієлосупресії (лейкоцити <4,000/мкл, тромбоцити <100,000 / мкл) і при тяжкому порушені функції печінки та нирок.
Ниркова або печінкова дисфункція
У хворих з порушенням функції нирок або печінки слід бути обережним і, за необхідності, дозу зменшують.
Особливі групи пацієнтів
При лікуванні пацієнтів літнього віку коригувати дози немає потреби.
Набирати розчин з флакона/ампули необхідно безпосередньо перед використанням.
Якщо в результаті охолодження в препараті утвориться осад, його слід розчинити шляхом нагрівання до 60 ^{o}C та інтенсивного збовтування. Перед застосуванням препарат охолодити до температури тіла.

Діти.
Рекомендації щодо лікування фторурацилом дітей не розроблені.

Передозування.
Симптоми
Гострі: психотичні реакції, сонливість, посилення дії седативних препаратів, посилення токсичної дії алкоголю.
Якщо потрібний седативний ефект, можна призначити діазепам внутрішньовенно у малих дозах (наприклад починаючи з 5 мг) при постійному моніторингу функцій серцево-судинної і дихальної систем.
Хронічні: пригнічення функції кісткового мозку, аж до розвитку агранулоцитозу і критичної тромбоцитопенії, тенденція до кровотеч, виразки шлунково-кишкового тракту, діарея, алопеція.
Ознаки інтоксикації: наступні побічні реакції проявляються по мірі зростання передозування: нудота; блювання; діарея; тяжке запалення слизових оболонок; утворення виразок шлунково-кишкового тракту та шлунково-кишкові кровотечі; мієлосупресія (тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз).
Лікування
Специфічний антидот фторурацилу невідомий. З профілактичною метою застосовувати трансфузії лейкоцитарного або тромбоцитарного концентратів. Необхідно забезпечувати адекватну гідратацію і діурез, а також коригувати порушення балансу електролітів. У гемодіалізі зазвичай немає потреби. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом для найшвидшого виявлення гематологічних і пізніх шлунково-кишкових ускладнень. Подальше лікування симптоматичне.
У разі появи ознак інтоксикації введення фторурацилу слід негайно припинити. Слід розпочати симптоматичні терапевтичні заходи.
Виражену мієлосупресію слід лікувати в умовах стаціонару. Терапія мієлосупресії включає, якщо необхідно, відновлення втрачених компонентів крові та антибактеріальну терапію. Може знадобитися розміщення пацієнта в асептичній кімнаті.
Моніторинг гематологічних показників слід проводити протягом 4 тижнів після того, як відбулося передозування.
Якщо необхідно продовжити терапію за допомогою 5-фторурацилу, незважаючи на побічні реакції з боку серцевої системи, слід призначати застосування судинорозширювальних засобів для попередження спазмів коронарної артерії.

Побічні реакції.
Найбільш поширеними та серйозними побічними реакціями при застосуванні фторурацилу є токсичні ефекти з боку кісткового мозку та розлади з боку шлунково-кишкового тракту.
Далі наведені категорії частоти небажаних реакцій:
Дуже часто: ≥1/10; часто >1/100, <1/10; нечасто ≥ 1/1000, < 1/100; рідко ≥ 1/10000, <1/1000; поодинокі <1

/10 000; частота невідома (не може бути встановлена на основі наявних даних).
Інфекції та інвазії
Дуже часто: інфекції.
Нечасто: пропасниця.
Частота невідома: інфекційні захворювання, сепсис.
З боку системи крові та лімфатичної системи
Дуже часто: мієлосупресія (один з дозолімітуючих побічних ефектів), нейтропенія та тромбоцитопенія (обидві від середнього до вкрай тяжкого ступеня тяжкості), лейкопенія, анемія, носові кровотечі, імуносупресія.
Часто: фебрильна нейтропенія.
Дуже рідко: агранулоцитоз, панцитопенія.
Лейкопенія найбільше виражена 9-14 днів після застосування; через 30 днів кількість лейкоцитів зазвичай знову в нормі.
Ступінь тяжкості (ступені I-IV за шкалою Національного інституту раку США, NCI) мієлосупресії залежить від методу введення препарату (внутрішньовенно, болюсна ін’єкція чи внутрішньовенна безперервна інфузія) та від його дозування. Нейтропенія розвивається після кожного терапевтичного циклу з внутрішньовенним болюсним введенням фторурацилу у відповідних дозах (максимальне зниження показників нейтрофілів: на 9-14-й (- 20-й) день лікування; повернення до норми: зазвичай після 30-го дня).
З боку імунної системи
Дуже часто: імуносупресія зі збільшенням частоти інфекцій.
Рідко: генералізовані алергічні реакції, анафілаксія, анафілактичний шок.
Метаболічні розлади
Дуже часто: гіперурикемія.
Розлади психіки
Рідко: сплутаність свідомості.
З боку нервової системи
Нечасто: ністагм, головний біль, запаморочення, симптоми хвороби Паркінсона, пірамідні симптоми, ейфорія, сонливість.
Поодинокі: дисгезія, периферична нейропатія. Були повідомлення про симптоми лейкоенцефалопатії, включаючи атаксію, що є оборотною після негайного припинення. Проблеми з мовленням, гострий мозочковий синдром, дизартрія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, міастенія, афазія, судоми або кома у пацієнтів, які отримують високі дози 5-фторурацилу, та у пацієнтів з дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази, ниркова недостатність.
Частота невідома: гіперамоніємічна енцефалопатія.
З боку органів зору
Нечасто: надмірна сльозотеча і стеноз слізних каналів, нечіткість зору, порушення руху очей, неврит зорового нерва, диплопія, зниження гостроти зору, світлобоязнь, кон'юнктивіт, запалення повік; ектропіон, спричинений утворенням рубців, та фіброз слізних залоз.
З боку серцевої системи.
Дуже часто: порушення ЕКГ, характерні для ішемії.
Часто: біль в грудній клітці, схожий на стенокардію.
Нечасто: аритмія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, міокардит, серцева недостатність, дилятативна кардіоміопатія та кардіогенний шок.
Поодинокі: зупинка серця та раптовий серцевий летальний наслідок.
Кардіотоксичні побічні ефекти переважно розвиваються під час або протягом декількох годин після першого терапевтичного циклу.
Пацієнти з уже існуючою ішемічною хворобою серця або кардіоміопатією мають більший ризик розвитку кардіотоксичних побічних ефектів.
Частота невідома: перикардит, брадикардія.
З боку судинної системи
Нечасто: гіпотонія.
Рідко: церебральна, ішемія кишечнику та периферична ішемія, синдром Рейно, тромбоемболія, тромбофлебіт.
З боку дихальної системи

Дуже часто: бронхоспазм.
З боку шлунково-кишкового тракту
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту є дуже частими і можуть загрожувати життю.
Дуже часто: мукозит (стоматит, фарингіт, езофагит, проктит), анорексія, водяниста діарея, нудота, блювання (можуть лікуватися за допомогою протиблювальних та протидіарейних засобів, відповідно).
Нечасто: зневоднення, сепсис, шлунково-кишкові виразки та кровотеча, відторгнення некротичних мас.
Були повідомлення про проктит та діарею тяжкого ступеня, нудоту та блювання з прогресуванням від легкого до дуже тяжкого ступеня.
Ступень тяжкості (ступінь I-IV за класифікацією Національного Інституту Раку) шлунково-кишкових побічних реакцій залежить від дози та способу застосування. При безперервній в/в інфузії стоматит більш вірогідний, ніж мієлосупресія, що є дозолімітуючим фактором.
Спостерігалися рідко випадки пошкодження клітин печінки та окремі випадки некрозу печінки, інколи з летальним наслідком.
Гепатобіліарні розлади
Нечасто: печінковий цитолітичний синдром.
Дуже рідко: некрози печінки (часом летальні), склероз жовчних шляхів, холецистит.
З боку шкіри і підшкірних тканин
Дуже часто: алопеція, повільне загоєння ран.
Нечасто: дерматит, зміни шкіри (зокрема сухість шкіри, тріщини, ерозії, еритема, висипання), свербіж, фоточутливість, шкірні алергічні реакції, пігментація, гіперпігментація або депігментація у вигляді смуг поблизу вен, зміни нігтів (наприклад дифузна поверхнева пігментація синього кольору, гіперпігментація, дистрофія нігтів), біль та потовщення нігтьової платини (пароніхія) та оніхоліз).
Незвичним ускладненням при болюсному введенні високих доз і при тривалих безперервних інфузіях фторурацилу є синдром долонно-підошовної еритродизестезії. Синдром починається з дизестезії долонь та підошов, що прогресує до почервоніння, болю, лущення та чутливості. Має місце супутній симетричний набряк та еритема долонь та стоп. Так званий «Долонно-підошовний синдром» пов'язаний з дисестезією почервонінням, набряком, болем та лущенням шкіри долонь та підошов і виникає дуже часто після безперервного в/в введення і часто після в/в болюсної ін'єкції.
З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини
Нечасто: некроз носових кісток, м'язова слабкість.

З боку нирок і сечовидільної системи
Нечасто: ниркова недостатність, гіперурикемія.
З боку ендокринної системи
Невідомо: підвищення рівня загального тироксину (T_4) і загального трийодтироніну (T_3) в сироватці крові без підвищення вільного T_4 і тиреотропіну без клінічних ознак гіпертиреозу.
З боку репродуктивної системи
Нечасто: порушення сперматогенезу та овуляції.
Ефекти загального характеру і місцеві реакції
Дуже часто: виснаження, загальна астенія, втомлюваність, апатія, пропасниця.
Лабораторні показники
Поодинокі: відзначалися поодинокі випадки збільшення протромбінового часу при комбінованому застосуванні фторурацилу і варфарину.

Термін придатності.
2 роки.

Умови зберігання.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Не охолоджувати і не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.
5-фторурацил «Ебеве» необхідно розводити тільки 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози.
5-фторурацил не слід розводити сильними буферними розчинами з pH < 8, оскільки 5-

фторурацил випадає в осад в такому середовищі. Не змішувати з іншими хіміотерапевтичними розчинами.

Повідомлялося про несумісність з такими речовинами

Цисплатин, цитарабін, діазепам, доксорубіцин, дроперидол, філграстим, нітрат галію, лейковорин, метотрексат, метоклопрамід, морфій, ондансетрон, розчини для парентерального харчування, вінорелбін.

Сумісність з Кульціумфолінатом «Ебеве»

5-фторурацил не можна змішувати в одній інфузії з кальцію фолінатом, оскільки може утворитися осад. 5-фторурацил 50 мг/мл з кальцію фолінатом 20 мг/мл, з або без 5 % розчину декстрози у воді, виявились несумісними, при змішуванні в різних кількостях та зберіганні при 4 °С, 23 °С або 32 °С в полівінілхлоридних контейнерах. 5-фторурацил «Ебеве» не слід змішувати з іншими хіміотерапевтичними розчинами.

Розчини для інфузій з концентрацією 0,35 мг/мл і 15,0 мг/мл, приготовлені шляхом розведення 5-фторурацилу «Ебеве» 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду, є хімічно і фізично стабільним протягом 28 діб у разі зберігання при кімнатній температурі в захищеному від світла місці. Використовувати тільки прозорі розчини.

Можливе утворення осаду у вигляді кристалів у разі зберігання при температурі нижче 15 °С. Однак їх можна повторно розчинити, підігріваючи до 60 °С на водяній бані, супроводжуючи інтенсивним збовтуванням. Перед ін’єкцією остудити до температури тіла.

Упаковка.

По 5 мл (250 мг), або 10 мл (500 мг) або 20 мл (1000 мг), або по 100 мл (5000 мг) концентрату у флаконі з коричневого скла, закупорений пробкою з бромбутилового каучуку та алюмінієвим обтискним ковпачком; 1 флакон у картонній коробці; по 5 мл (250 мг) або 10 мл (500 мг) концентрату в ампулі з безбарвного скла; 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзеє, Австрія.