

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**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.

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

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Лікування раку молочної залози і колоректального раку (у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими антинеопластичними засобами).

Лікування раку шлунка, раку голови та шиї і раку підшлункової залози.

**Протипоказання.**

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

Фторурацил не можна застосовувати одночасно з бривудином, соривудином або з їхніми аналогами.

Бривудин, соривудин та аналоги – потужні інгібітори ферменту дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД), що руйнує фторурацил.

**Примітка:**

Пацієнтам з дефіцитом ферменту ДПД не слід призначати фторурацил.

**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 визначають 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 визначають 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.

#### 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<sup>2</sup> поверхні тіла), але не більше 1 г/інфузію, розводять 300-500 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду. Розчин для інфузій вводять внутрішньовенно протягом 4 годин. У наступні дні препарат вводять у такій же дозі, доки 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 відкладають 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<sup>2</sup> поверхні тіла) вводять 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> 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” застосовують у комбінації з іншими хіміопрепаратами, наприклад метотрексатом і циклофосфамідом або доксорубіцином і циклофосфамідом.

При таких схемах лікування 5-фторурацил “Ебеве” вводять внутрішньовенно по 10-15 мг/кг маси тіла (400-600 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> поверхні тіла).

#### Інші способи введення

*Внутрішньоартеріальні інфузії.* Добову дозу 5-7,5 мг/кг маси тіла (200-300 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) вводять шляхом безперервної 24-годинної внутрішньоартеріальні інфузії. У деяких випадках можуть застосовуватися регіональні внутрішньоартеріальні інфузії для лікування первинних пухлин або метастазів.

#### Особливі групи пацієнтів

Зниження доз рекомендується у разі кахексії, серйозних хірургічних втручань у попередні 30 днів, пригнічення функції кісткового мозку, а також при наявності порушень функції печінки або нирок.

При лікуванні літніх хворих коригувати дози немає потреби.

Набирати розчин з флакона/ампули необхідно безпосередньо перед використанням.

Якщо в результаті охолодження в препараті утвориться осад, його розчиняють шляхом нагрівання до 60С та інтенсивного збовтування. Перед застосуванням препарат охолоджують до температури тіла.

#### Побічні реакції.

Далі наведені категорії частоти небажаних реакцій:

Дуже часто:  $\geq 1/10$ ; часто  $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечасто  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; рідко  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; поодинокі  $< 1/10\ 000$ ; Частота невідома (не може бути встановлена на основі наявних даних).

#### Інфекції та інвазії

*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 важкого ступеня тяжкості), лейкопенія, агранулоцитоз, анемія носові кровотечі та панцитопенія.

Ступінь тяжкості (ступені I - IV за шкалою Національного інституту раку США, NCI) мієлосупресії залежить від методу введення препарату (внутрішньовенно, болюсом 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 нормальних значень: зазвичай після 30-го дня).

#### З боку імунної системи

*Дуже часто.* Імуносупресія зі збільшенням частоти інфекцій.

*Рідко.* Можуть відбуватися генералізовані алергічні реакції, включно з анафілактичним шоком.

#### Метаболічні розлади

*Поодинокі.* Ризик розвитку тяжких і тривалих побічних реакцій невдовзі після початку лікування фторурацилом найвищий у пацієнтів з низькими рівнями активності дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (з будь-якої причини, зокрема внаслідок прийому інгібіторів ДПД типу енілурацилу або противірусного препарату сорівудину).

Рекомендується контролювати активність ДПД на початку лікування.

#### З боку нервової системи

*Нечасто.* Можливий транзиторний оборотний церебральний синдром, при якому спостерігаються атаксія, сплутаність свідомості і екстрапірамідні рухові і кортикоспінальні розлади, ністагм, головний біль, запаморочення, ейфорія.

*Нечасто.* Сонливість, дезорієнтація, гострий мозочковий синдром.

*Поодинокі.* Повідомлялося про симптоми лейкоенцефалопатії: втрата пам'яті, парестезія, летаргія, слабкість м'язів, порушення мови, кома, судоми. Ризик розвитку лейкоенцефалопатії вищий у пацієнтів з дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази. Для діагностики лейкоенцефалопатії доцільно застосовувати метод дифузійно зваженої томографії. При комбінованій хіміотерапії (зокрема фторурацилом у поєднанні з мітоміцином С або цисплатином) відмічалися випадки інфаркту головного мозку.

#### Офтальмологічні розлади

*Нечасто.* Надмірна сльозотеча, нечіткість зору, порушення моторики ока, неврит зорового нерва, диплопія, зниження гостроти зору, світлобоязнь, кон'юнктивіт, блефарит, рубцевий ектропіон, фіброз слізних каналців.

#### З боку серцевої системи

*Дуже часто.* Порушення ЕКГ, характерні для ішемії.

*Часто.* Біль в грудній клітці, який схожий на стенокардію.

*Нечасто.* Аритмія, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, міокардит, серцева недостатність, дилатативна кардіоміопатія та кардіогенний шок.

*Поодинокі.* Зупинка серця та раптова серцева смерть.

Кардіотоксичні побічні ефекти переважно розвиваються під час або протягом декількох годин після першого терапевтичного циклу.

Пацієнти з вже існуючою ішемічною хворобою серця або кардіоміопатією мають більший ризик розвитку кардіотоксичних побічних ефектів.

#### Судинні розлади

*Нечасто.* Носові кровотечі, артеріальна гіпотензія, тромбофлебіт, синдром Рейно, тромбоемболії, розширення вен, периферична нейропатія, васкуліт.

#### З боку дихальної системи

*Дуже часто.* Бронхоспазм.

#### З боку шлунково-кишкового тракту

*Дуже часто.* Запалення слизових оболонок (зокрема стоматит, езофагіт, фарингіт, проктит) Діарея, нудота, блювання. Анорексія.

*Нечасто.* Виразки шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові кровотечі, неводнення, сепсис, а також утворення виразок та шлунково-кишкові кровотечі, відторгнення некротичних мас.

Ступінь тяжкості (ступені I – IV за шкалою Національного інституту раку США, NCI) побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту залежить від методу введення препарату та від його дозування. При виборі безперервної інфузії як методу введення фторурацилу, стоматит частіше стає причиною обмеження дози, ніж мієлосупресія.

#### Гепатобіліарні розлади

*Нечасто.* Печінковий цитолітичний синдром.

*Дуже рідко.* Некрози печінки (часом летальні), холецистит.

#### З боку шкіри і підшкірних тканин

*Часто.* Алопеція (оборотна).

*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, випадання нігтів). Незвичним ускладненням при болюсному введенні високих доз і при тривалих безперервних інфузіях фторурацилу є синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

#### З боку кістково-м'язової системи сполучної тканини

*Нечасто.* Некроз носових кісток, м'язова слабкість.

#### З боку нирок і сечовидільної системи

*Нечасто.* Ниркова недостатність, гіперурикемія.

#### З боку ендокринної системи

*Нечасто.* Підвищення рівня загального тироксину ( $T_4$ ) і загального трийодтироніну ( $T_3$ ) в сироватці без підвищення вільного  $T_4$  і тиреотропіну без клінічних ознак гіпертиреозу.

#### З боку репродуктивної системи

*Нечасто.* Порушення сперматогенезу і овуляції.

#### Ефекти загального характеру і місцеві реакції

*Нечасто.* Утома, виснаження, загальна астенія.

#### Лабораторні показники

*Поодинокі.* Відмічалися поодинокі випадки збільшення протромбінового часу при комбінованому застосуванні фторурацилу і варфарину.

### **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 можуть/повинні застосовуватися 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 якомога більш раннього 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 а асептичній кімнаті.

Моніторинг гематологічних показників слід проводити протягом 4 тижнів після того, як відбулося передозування.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

**Вагітність.** 5-фторурацил „Ебеве” не можна застосовувати під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні контрацептивні заходи. Якщо вагітність настає під час лікування, рекомендується отримати консультацію генетика.

**Годування груддю.** Препарат не можна застосовувати під час годування груддю.

**Фертильність.** Фторурацил може справляти 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.

### ***Діти***

Рекомендації щодо лікування фторурацилом дітей не розроблені.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Як і при роботі з іншими цитотоксичними препаратами, при маніпуляціях з 5-фторурацилом “Ебеве” 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 потраплянні розчинів фторурацилу в очі їх необхідно промити великою кількістю води і негайно звернутися за медичною допомогою. Вагітні медичні працівники не повинні працювати з препаратом.

### ***Особливості застосування.***

Лікування 5-фторурацилом „Ебеве” повинно здійснюватися під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, що має досвід застосування потужних антиметаболітів. Починати лікування фторурацилом необхідно в умовах стаціонару.

Пошкодження стінок кишечника при терапії фторурацилом потребує симптоматичного лікування залежно від ступеня тяжкості, наприклад, відновлення втрати рідини. Діарея легкого ступеня може контролюватися 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.

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. В 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 припинити лікування у разі зниження кількості тромбоцитів до рівня  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , а лейкоцитів –  $< 3 \times 10^9/\text{л}$ . При зменшенні кількості лейкоцитів нижче  $2 \times 10^9/\text{л}$ , особливо при наявності гранулоцитопенії, рекомендується госпіталізувати пацієнтів у лікарняний ізолятор і вживати заходів для запобігання розвитку системних інфекцій. Лікування також необхідно припинити при появі перших ознак стоматиту або виразок ротової порожнини, тяжкої діареї, виразок шлунково-кишкового тракту, кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, а також 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, алкілюючі препарати, а також пацієнтів, які перенесли адреналектомію або гіпофізектомію).

Під час лікування фторурацилом і протягом 3 місяців після закінчення терапії пацієнти (і чоловіки, і жінки) повинні користуватися відповідними контрацептивними засобами.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

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

У медичній літературі описується комбінована терапія фторурацилом у поєднанні з кальцієм фолінатом (фоліновою кислотою). При такій комбінованій терапії фторурацил може спричинити більш тяжкі побічні ефекти, зокрема тяжку діарею.

Ефективність і токсичність терапії збільшується у разі застосування фторурацилу в поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами (циклофосфамідом, вінкристином, метотрексатом, цисплатином, доксорубіцином), інферноном- $\alpha$  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. 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.

Циметидин може підвищувати концентрацію фторурацилу в плазмі крові.

Метронідазол може підвищувати концентрацію фторурацилу в плазмі крові і посилювати токсичні ефекти.

Левамізол може посилювати гепатотоксичність фторурацилу.

Тіазиди можуть посилювати мієлотоксичність протипухлинних препаратів.

Вінорельбін у поєднанні з фторурацилом і фоліною кислотою може спричинити 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 в плазмі 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. Всі заходи повинні бути спрямовані на запобігання системним інфекціям та дегідратації.

При одночасному прийомі фенітоїну та фторурацилу повідомлялося про підвищення в плазмі рівня фенітоїну, що призводило до появи симптомів інтоксикації фенітоїном.

У жінок, які приймали діуретик тіазидного типу додатково до циклофосфаміду, метотрексату та фторурацилу, спостерігалось зниження числа гранулоцитів, в більшій мірі 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.

У пацієнок 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 кінця.

#### Загальні вказівки для цитостатиків.

Цитостатики можуть зменшувати утворення антитіл після вакцинації проти грипу. Цитостатики можуть збільшувати ризик інфекції після вакцинації живими вакцинами.

### **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 в фосфорильовані форми – 5-фторуридин і

5-фтордезоксинуридин.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Спостерігається велика інтер- і 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.

##### *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 в 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 вигляді незміненої вихідної сполуки (7-20 %), приблизно 170-180 мл/хв. У пацієнтів з порушеннями функції нирок фторурацил виводиться повільніше.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

### **Несумісність**

5-фторурацил „Ебеве” необхідно розводити 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози. Не було виявлено несумісності з жодним із випробуваних розчинів-носіїв.

Повідомлялось про несумісність з такими речовинами:

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

### *Сумісність з Кальціумфолінатом „Ебеве”*

Суміш 1000 мг Кальціумфолінату „Ебеве” (100 мл Кальціумфолінату «Ебеве» 10 мг/мл), 5000 мг 5-фторурацилу „Ебеве” (100 мл 5-фторурацилу „Ебеве” 50 мг/мл) і 40 мл 0,9 % розчину натрію хлориду в інфузійному насосі (приміром типу Easy pump) є стабільною при кімнатній температурі протягом 48 годин. 5-фторурацил „Ебеве” не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами (зокрема з фолінатом кальцію інших виробників).

### **Термін придатності.**

2 роки.

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 48 діб у разі зберігання при кімнатній температурі в захищеному від світла місці. Використовуйте тільки прозорі розчини.

Можливе утворення осаду у вигляді кристалів у разі зберігання при температурі нижчє 5 °С. Однак їх можна повторно розчинити, підігріваючи до 60 °С на водяній бані, супроводжуючи інтенсивним збовтуванням. Перед ін'єкцією остудити до температури тіла.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Не охолоджувати і не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

1 флакон містить 250 мг, 500 мг або 1000 мг фторурацилу; 1 ампула містить 250 мг, 500 мг фторурацилу; ампули з безбарвного скла; 5 ампул у картонній коробці. Флакон з коричневого скла, закупорений пробкою з бромбутилового каучуку і алюмінієвим обтискним ковпачком  
1 флакон у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ.  
EBEWEPharmaGes.m.b.H. Nfg KG.

### **Місцезнаходження.**



Мондзеештрассе, 11, А-4866 Унтерах, Австрія.  
Mondseestrasse, 11, A-4866 Unterach, Austria