

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФТОРАФУР®
(FTORAFUR®)

Склад:

речовина: *tegafurum*;

капсула тверда містить 400 мг тегафуру;

поміжна речовина: кислота стеаринова;

капсула:

корпус: хіноліновий жовтий (E 104), заліза оксид червоний (E 172), титану діоксид (E 171), желатин;

кришечка: **пунцовий 4R** (E 124), хіноліновий жовтий (E 104), титану діоксид (E 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули. Корпус капсул жовтого кольору, кришечка пунцового кольору. Вміст капсул – порошок білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Код АТХ.

Хіміотерапевтичні засоби. Антиметаболіти. Аналоги піримідину. Код АТХL01B C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Тевафур та його натрієва сіль мають протипухлинну дію і за біологічними ознаками багато в чому нагадують 5-фторурацил. Тевафур можна розглядати як транспортну форму 5-фторурацилу, що утворюється в організмі внаслідок активації тегафуру мікросомальними ферментами печінки. Метаболіт довго циркулює в організмі, забезпечуючи таким чином високу ефективність препарату.

У процесі метаболізму 5-фторурацилу утворюється 5-фтор-2'-дезоксидуридин-5'-монофосфат, який значно зменшує активність тимідилсинтетази. У таких умовах створюється дефіцит тимідин-5'-монофосфату (який можна вважати специфічним попередником дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК)), що зупиняє процес поділу клітин, у тому числі злоякісних. До того ж, інший метаболіт 5-фторурацил-5-фторуридин-5'-трифосфат включається до синтезу рибонуклеїнової кислоти (РНК) та заміщує урацил, що супроводжується також і порушеннями дії РНК. Можливо підкреслити, що тевафур спричиняє більш виражені порушення біосинтезу, ніж 5-фторурацил. Це вказує на те, що тевафур діє не тільки як транспортна форма 5-фторурацилу, а й самостійно. В основі цитостатичного ефекту тегафуру полягає його здатність втручатися у метаболізм РНК повільно зростаючих пухлинних клітин (з великою проліферацією). До таких пухлин відносяться аденокарциноми травного тракту.

Найкращі результати отримані при застосуванні тегафуру для лікування пухлин шлунково-кишкового тракту (шлунка, товстої і прямої кишки) та раку молочної залози. Тривалість ремісії у більшості хворих на рак шлунка становить 1,5–2 місяці. Тривалість ремісії у випадку раку прямої та товстої кишки становить 5–8 місяців; при раку молочної залози – 10–19 місяців.

Тевафур володіє позитивним лікувальним ефектом у випадках злоякісних пухлин жовчовивідних проток, шлункової залози, сечовивідної системи, а також при шкірній лімфомі та дифузному нейродерміті.

Тевафур ефективний у комплексній терапії раку шийки матки (в поєднанні з променевою терапією та хіміотерапією (карбоплатин, кселода та лаферон)).

У експериментах з тваринами виявлена висока протипухлинна ефективність тегафуру. Більшу чутливість до тегафуру виявили у багатьох експериментальних пухлинах (наприклад, у пухлині молочної залози, саркоми 180, аденокарциноми Вокера, меланоми Гардинга-Пассі). Тевафур властива сильна протипухлинна дія щодо лейкемії L-1210, гемацитобластозу Ла та лімфолейкозу, в той час як лімфосаркома Пліса, саркома Єнсена, карцинома НК і аденокарцинома 755 менш чутливі. Лейкемія Р-388, L-5178, легенева карцинома Люїса, меланома В16 та саркома 45 є резистентні до тегафуру.

Тевафур має також протизапальну та анальгетичну дію, зменшує свербіж.

Фармакокінетика.

В основі фармакокінетичних властивостей тегафуру лежить його висока ліпофільність (у 250 разів перевищує ліпофільність 5-фторурацилу).

поглинання: при прийомі внутрішньо тегафур швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (ЖКТ), максимальної концентрації досягає через 3 години та виявляється в крові щонайменше протягом 24 годин після кожного одноразового введення.

розподіл: препарат швидко проходить крізь біологічні мембрани та поширюється по всьому організму, у тому числі в тканину мозку. Біодоступність тегафур з травного тракту у 3 рази більша, ніж у 5-фторурацилу. Біодоступність перорально та внутрішньовенно застосованого тегафур схожа (площа під кривою концентрації та часу відповідно 668 та 510 нг/мл/годину).

метаболізм та виведення: тегафур метаболізується у печінці з утворенням метаболітів, серед яких центральне місце займає фармакологічно активний 5-фторурацил. Виділення 5-фторурацилу з молекули тегафур залежить від дози та виду введення; концентрація у плазмі крові 0,1-1 мг/мл зберігається протягом 48-96 годин. Біоактивація здійснюється не тільки в печінці, а й може носити і локальний характер у пухлинній тканині, що відрізняється підвищеним вмістом цитозольних гідролітичних ферментів.

Тевафур головним чином виводиться з організму з сечею і тільки 0,8 % – з фекаліями. В експериментах доведено, що у сечі 60 % є незмінним тегафуром, 10 % – 5-фторурацилом та всього 5 % – активними метаболітами тегафур. Через 12 годин відбувається значне зменшення кількості активної речовини, тому рекомендується застосовувати тегафур з інтервалом 12 годин.

фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

пацієнтам літнього віку тегафур слід застосовувати з обережністю у зв'язку з можливим порушенням діяльності печінки, нирок і серця, а також наявністю супутніх захворювань.

у дітей і підлітків безпека та ефективність застосування тегафур не встановлена.

пацієнтам з порушенням функцій нирок та/або печінки при застосуванні тегафур слід контролювати діяльність цих органів. При тяжкій нирковій та/або печінкової недостатності тегафур застосовувати не слід.

клінічні характеристики.

показання.

рак товстої та прямої кишки, шлунка, молочної залози, рак шийки матки, шкірні лімфоми.

протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату;

термінальна стадія хвороби;

острі профузні кровотечі;

важкі функціональні порушення печінки та/або нирок;

лейкопенія (менше $3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія (менше $100 \times 10^9/\text{л}$) та анемія (рівень гемоглобіну менше 30 од.).

взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Висока ефективність та відносно добра переносимість дозволяє включати тегафур у схеми комбінованої терапії. У випадку комбінованої хіміотерапії тегафур з успіхом заміщує 5-фторурацил.

Комбінована хіміотерапія більш ефективна для тих пацієнтів, які до цього не отримували специфічне лікування тегафуром. У результаті комбінованої хіміотерапії неоперабельні пухлини можуть стати операбельними, до того ж з часом довготривалої ремісії метастази регресують.

Антистатичній дії тегафур сприяють урацил, тимідин, метотрексат, цисплатин, Н-(фосфатацетил)-Л-аспарагінова кислота, лейковорин, тамоксифен та інші протипухлинні препарати, у яких немає перехресної резистентності до тегафур.

Комбінація тегафур з лейковорином забезпечує пацієнтів, хворих на рак шлунково-кишкового тракту, більш високою ефективністю терапії та більш легкою переносимістю побічних явищ.

Однотимчасне застосування тегафур, неспецифічних імуномодуляторів та засобів, які підвищують захисні властивості організму (левомізолу, інтерферону), чинить сприятливу дію.

За певних умов тегафур можна застосовувати в якості допоміжного засобу при променевої терапії. Найкращі результати від терапії отримані у пацієнтів з невеликими обмеженими пухлинами шлунка та прямої кишки.

При одночасному застосуванні тегафур та фенітоїну може посилюватися дія фенітоїну.

Тевафур не можна одночасно застосовувати з протівірусним препаратом сорівудином та його хімічним аналогом ідівудином, оскільки ці речовини збільшують токсичність тегафур.

Однотимчасне застосування тегафур та кумаринів (варфарин) може посилити антикоагулянтний ефект варфарину, тому пацієнтам, які застосовують тегафур та варфарин, слід регулярно контролювати протромбінний час або МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

Однотимчасне застосування філграстиму та тегафур може посилити тяжкість нейтропенії.

етронідазол може збільшити ризик розвитку токсичних ефектів тегафуру. Тегафур, оскільки це цитотоксичний препарат, не можна призначати одночасно з клозапіном (ризик розвитку гранулоцитозу).

Особливості застосування.

При призначенні тегафуру слід звертати особливу увагу на пацієнтів з порушеннями функцій кровотворення, печінки та нирок, метаболізму глюкози, з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, схильністю до геморагій, функційних захворювань. Регулярно слід контролювати картину крові, функціональний стан печінки та нирок. При тривалому застосуванні препарату його побічна дія посилюється.

Одним з побічних явищ застосування тегафуру є діарея. За пацієнтами з вираженою діареєю слід ретельно стежити і призначати рідину та електролітно-замісну терапію для запобігання можливого летального зневоднення. Запаморочення, нудота та блювання зменшуються при фракціонуванні добової дози. При розвитку серйозних побічних ефектів необхідно припинити застосування препарату.

Слід мати на увазі, що препарат пригнічує репродуктивну функцію пацієнта.

До складу кришечки капсул входить барвник – пунцовий 4R (E 124), який може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає клінічних досліджень про застосування тегафуру у період вагітності. Тегафур, подібно до інших цитостатичних засобів, може несприятливо впливати на плід, тому його застосування у період вагітності протипоказано.

Жінкам репродуктивного віку та чоловікам під час застосування препарату та до 3 місяців після припинення застосування необхідно користуватися ефективним протизаплідним методом.

Невідомо, чи проникає тегафур у грудне молоко. Якщо терапія тегафуrom матері дійсно необхідна, годування груддю має бути припинено.

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

При застосуванні тегафуру виникають сонливість або запаморочення, слід утримуватися від керування автотранспортними засобами та роботи з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Капсули застосовувати внутрішньо за 1 годину до або після їди. Дозу підбирати індивідуально залежно від переносимості препарату пацієнтом.

Монотерапія тегафуrom

При пероральному застосуванні добова доза тегафуру становить 20-30 мг/кг маси тіла (1,2–1,6 г або 3-4 капсули), яку може досягти 2 г (5 капсул); дозу поділити на 2 прийоми і приймати кожного дня кожні 12 годин або 2-4 рази на добу. Курсова доза при прийомі внутрішньо становить 30-40 г. Тривалість лікувального курсу зазвичай становить 28 днів, інтервал між курсами – 7 днів.

Для пацієнтів літнього віку, з печінковою та/або нирковою недостатністю та у випадку тривалої терапії, а також на пізніх стадіях захворювання дозу тегафуру слід зменшити.

При схемі комбінованої терапії та як доповнення при променевої терапії тегафур застосовувати в дозі, яка дорівнює дозі, що менша за дозу, що застосовується при монотерапії.

При хіміопроменевої терапії раку шийки матки застосовувати 800-1200 мг тегафуру 2 рази на день. Залежно від індивідуальної переносимості хіміопроменевої терапії добову дозу тегафуру збільшувати від 800 до 1200 мг за 2 прийоми протягом курсу лікування (12-20 мг/кг тегафуру на добу при середній масі пацієнта 60 кг). Точну дозу тегафуру при радіомодифікації встановлює лікар залежно від маси тіла та супутніх захворювань пацієнта.

Безпека.

Безпека застосування тегафуру дітям та підліткам не доведена, тому його застосування протипоказано.

Передозування.

Симптоми: підсилення токсичних явищ з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), центральної нервової системи та пригнічення гомопоезу (лейкопенія, анемія).

Лікування: контроль функцій кровотворення протягом не менше 4-х тижнів, у разі необхідності проводити симптоматичну терапію.

Специфічний антидот невідомий.

і також враховувати порушення діяльності деяких ферментних систем, які беруть участь у метаболізмі тегафуру, внаслідок чого в організмі накопичуються активні метаболіти тегафуру, що призводить до збільшення токсичних ефектів препарату.

У наступних курсах терапії тегафур гірше метаболізується, про що свідчить виведення з організму значної кількості тегафуру у незміненому вигляді. До того ж пухлина стає більш резистентною до тегафуру.

Побічні реакції.

Всі побічні дії класифіковані відповідно до систем органів та частоти: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100 до <1/10), нечасто (> 1/1000 до <1/100), рідко (> 1/10000 до <1/1000), дуже рідко (> 1/10000), у тому числі окремі випадки.

Інфекції та інвазії

Рідко: симптоми лейкоенцефаліту.

З боку крові та лімфатичної системи

Дуже часто: пригнічення кровотворення, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія.

Рідко: фебрильна нейтропенія.

З боку імунної системи

Часто: реакції підвищеної чутливості.

Фторафур® при застосуванні в дозах терапевтичного курсу спричиняє невелику імунодепресивну дію на загальну активність організму, на показники неспецифічного клітинного та гуморального імунітету.

З боку метаболізму та харчування

Часто: дегідратація організму.

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, сонливість, втрата нюху, зміни смаку.

Порівнюючи пероральне і внутрішньовенне застосування Фторафуру®, у разі застосування всередину констатована більша токсичність і слабша інтенсивність побічних дій, особливо це відноситься до небажаних симптомів ЦНС.

З боку серцевої діяльності

Дуже рідко: стенокардія, також стенокардія спокою.

З боку органів дихання, захворювання грудної клітки та середостіння

Часто: інтерстиціальна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота, блювання, анорексія, діарея, кишкові коліки, особливо на початку терапії.

Якщо токсична дія препарату посилюється, необхідно або коригувати добову дозу Фторафуру®, або припинити його застосування.

Часто: стоматит.

Особливо важкими побічними діями є стоматит та діарея, які зазвичай розвиваються на кінцевому етапі терапії, коли досягається загальна доза Фторафуру® 50 г і більше.

Рідко: в особливо важких випадках розвивається виразковий езофагофарингіт, дуоденіт або виразка дванадцятипалої кишки.

Дуже рідко: гострий панкреатит.

З боку печінки та/або жовчовивідних шляхів

Часто: порушення функції печінки.

Рідко: гострий гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: дерматит з макулопапульозними висипаннями, що сверблять; випадання волосся, пошкодження нігтів, суха шкіра.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Часто: порушення функції нирок.

У разі порушень функції нирок в організмі можуть накопичуватися метаболіти тегафуру, які іноді спричиняють збільшення токсичної дії препарату.

Лабораторні дослідження

Часто: підвищення рівня АлАТ і АсАТ.

Фторафур® не властива кумуляція токсичної дії.

Термін придатності. 4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

ерігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.
ерігати при температурі не вище 25 °С.
ерігати в недоступному для дітей місці.

Паковка.

100 капсул в контейнері; по 1 контейнеру в коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Г «Гріндекс», Латвія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

л. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

л./факс: +371 67083205 / +371 67083505

електронна пошта: grindeks@grindeks.lv

Заявник.

Г «Гріндекс».

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

л. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.