

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
13.04.2021 № 721
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8091/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.12.2023 № 2101
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8091/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЮОРОУРАЦИЛ МЕДАК
(FLUOROURACIL MEDAC)

Склад:

діюча речовина: fluorouracil;
1 мл розчину містить флюороурацилу 50 мг;
допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або майже безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група

Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.

Код АТХ L01B C02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Флюороурацил після перорального застосування абсорбується з дуже високою варіабельністю в шлунково-кишковому тракті шляхом метаболізму першого проходження, спричиненого різними рівнями дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) – першого ферменту катаболічного перетворення флюороурацилу.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення флюороурацил розподіляється по всіх рідинах організму і виводиться з крові протягом 3 годин. Він переважно поглинається активно проліферуючими тканинами і пухлинами після перетворення його в нуклеотид. Флюороурацил легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр і тканини мозку.

Біотрансформація

Дигідропіримідиндегідрогеназа – це початковий фермент катаболізму флюороурацилу, який

зумовлює катаболізм більше 85% введеної дози до дигідрофлюороурацилу. Потім дигідрофлюороурацил перетворюється у флюоро- β -уреїдопропіонат, і далі – у флюоро- β -аланін. Дефіцит ферментів в цьому процесі може призвести до тяжкої і навіть загрозової для життя токсичності флюороурацилу. У разі печінкової недостатності метаболізм флюороурацилу уповільнюється, що може потребувати коригування дози.

Внутрішньоклітинно за допомогою ряду ферментів флюороурацил перетворюється в активні метаболіти флюорозедоксиуридину монофосфат, флюорозедоксиуридин трифосфат і фторуридин трифосфат.

Елімінація

Після внутрішньовенного введення період напіввиведення флюороурацилу з плазми становить приблизно 10-20 хв і залежить від введеної дози. Після одноразового внутрішньовенного введення флюороурацилу приблизно 15% дози виводиться в незміненому вигляді з сечею протягом 6 годин; більше 90% дози виводиться із організму протягом першої години. Залишок метаболізується, головним чином, в печінці за допомогою звичайних механізмів організму для урацилу.

Клінічні характеристики.

Показання.

- лікування метастатичного колоректального раку;
- ад'ювантна терапія раку товстої і прямої кишки;
- лікування розповсюдженого раку шлунка;
- лікування розповсюдженого раку підшлункової залози;
- лікування розповсюдженого раку стравоходу;
- лікування розповсюдженого або метастатичного раку молочної залози;
- ад'ювантна терапія операбельного первинного інвазивного раку молочної залози;
- лікування неоперабельного місцеворозповсюдженого плоскоклітинного раку голови та шиї у пацієнтів без попереднього лікування;
- лікування локального рецидивного або метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї.

Протипоказання.

Флюороурацил протипоказаний у таких випадках:

- підвищена чутливість до флюороурацилу або до будь-якої з допоміжних речовин;
- пригнічення кісткового мозку після променевої терапії або після лікування іншими протипухлинними засобами;
- не слід застосовувати для лікування доброякісних пухлин;
- тяжкі порушення функції печінки;
- тяжкі інфекційні захворювання (оперізувальний герпес, вітряна віспа);
- стан тяжкого виснаження;
- флюороурацил абсолютно протипоказаний у період годування груддю.
- повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ «Особливості застосування»);
- нещодавнє, або одночасне лікування бривудином (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Бривудин

Описано клінічно значущу взаємодію між бривудином та фторпіримідинами (наприклад, капецитабіном, флюороурацилом, тегафуром), що виникає внаслідок інгібування дигідропіримідиндегідрогенази бривудином. Взаємодія, яка призводить до підвищеної токсичності фторпіримідину, є потенційно летальною. З цієї причини необхідно дотримуватися щонайменше 4-тижневого інтервалу між прийомом флюороурацилу та бривудину, соривудину та їх аналогів. Лікування бривудином можна розпочати через 24 години після застосування останньої дози фторурацилу. Було відзначено біохімічний вплив різних препаратів на протипухлинну ефективність або токсичність флюороурацилу. Відомі препарати, такі як метотрексат, метронідазол, фолінова кислота, інтерферон альфа, а також алопуринол, можуть впливати на ефективність флюороурацилу.

Цитотоксичні лікарські засоби

Флюороурацил посилює дію інших цитостатиків та променевої терапії. У комбінації з іншими мієлосупресивними препаратами коригування дози необхідне.

Кардіотоксичність антрациклінів може збільшуватись.

Променева терапія

При одночасній або попередній променевій терапії потрібне зменшення дози флюороурацилу.

Фолінова кислота

Ефективність і токсичність флюороурацилу може збільшуватися у разі застосування його з фоліновою кислотою. Побічні ефекти можуть бути більш вираженими, і може виникнути тяжка діарея. При введенні 600 мг/м² флюороурацилу (в/в болюсне введення 1 раз на тиждень) разом з фоліновою кислотою спостерігалася діарея із загрозою для життя.

Фенітоїн

При одночасному застосуванні фенітоїну та флюороурацилу повідомлялося про підвищення у плазмі крові рівня фенітоїну, що призводило до появи симптомів інтоксикації фенітоїном.

Циметидин, метронідазол, інтерферон

Циметидин, метронідазол або інтерферон можуть підвищувати концентрацію флюороурацилу в плазмі крові і посилювати токсичні ефекти.

Тіазидні діуретики, циклофосфамід, метотрексат

У пацієнтів, які приймали циклофосфамід, метотрексат та 5-фторурацил, додавання тіазидних діуретиків призводило до більш вираженого зменшення кількості гранулоцитів порівняно з пацієнтами, які не приймали тіазиди. У пацієнтів, які хворіють на рак молочної залози, повідомляли про те, що комбінована терапія з циклофосфамідом, метотрексатом, 5-фторурацилом та тамоксифеном підвищувала ризик тромбоемболічних подій.

Варфарин

Виражене збільшення протромбінового часу і міжнародного нормалізаційного індексу (МНІ) були зареєстровані у декількох пацієнтів, стабілізованих терапією варфарином, після початку прийому флюороурацилу.

Левамізол

У пацієнтів, які отримують флюороурацил у комбінації з левамізолом, зазвичай спостерігається гепатотоксичність (збільшення рівня лужної фосфатази, трансаміназ або білірубіну).

Клозапін

Слід уникати застосування флюороурацилу в комбінації з клозапіном через збільшення ризику агранулоцитозу.

Антрацикліни

Може підвищитися кардіотоксичність антрациклінів.

Тамоксифен

У пацієнтів з раком молочної залози комбінована терапія циклофосфамідом, метотрексатом, флюороурацилом і тамоксифеном збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень.

Вінорелбін у поєднанні з флюороурацилом може спричинити запалення слизових оболонок.

Живі вакцини

Слід уникати вакцинації живими вакцинами у пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Цисплатин

Про підвищену частоту виникнення церебрального інфаркту повідомляли у пацієнтів із раком ротоглотки, яких лікували фторурацилом та цисплатином.

Особливості застосування.

Лікування флюороурацилом здійснюється під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування антиметаболітів, в умовах стаціонару та має засоби для регулярного моніторингу клінічних, біохімічних та гематологічних ефектів під час та після застосування.

Усі пацієнти мають бути госпіталізовані до лікарні для стартової терапії. Різниця між терапевтичними і токсичними дозами невелика. Малоімовірно, що можна досягти терапевтичного ефекту без деякої токсичної дії, тому необхідно ретельно відбирати пацієнтів для терапії і підбирати дози. У разі тяжкої токсичності лікування слід припинити.

Гематотоксичність

При адекватному лікуванні флюороурацилом зазвичай розвивається лейкопенія. Мінімальну кількість лейкоцитів зазвичай відзначають у період між 7-м і 14-м днем першого курсу лікування, але іноді мінімум може спостерігатися і через 20 днів. Кількість лейкоцитів зазвичай нормалізується до 30-го дня.

Рекомендується щоденно контролювати кількість тромбоцитів і лейкоцитів і припиняти лікування у разі зменшення кількості тромбоцитів до рівня менше $100\,000/\text{мм}^3$, а лейкоцитів – менше $3500/\text{мм}^3$. При зменшенні кількості лейкоцитів до рівня $2000/\text{мм}^3$, особливо при наявності гранулоцитопенії, рекомендується госпіталізувати пацієнта у лікарняний ізолятор і вжити заходів для запобігання розвитку системних інфекцій.

Токсична дія на шлунково-кишковий тракт

Лікування також необхідно припиняти при появі перших ознак стоматиту або виразок слизової оболонки ротової порожнини, тяжкої діареї, виразок травного тракту, кровотечі зі шлунково-кишкового тракту, а також при кровотечі і крововиливах будь-якої локалізації.

Кардіотоксичність

З терапією фторпіримідином асоціюється кардіотоксичність, у тому числі інфаркт міокарда, стенокардія, аритмії, міокардит, кардіогенний шок, раптова серцева смерть, стресова кардіоміопатія (синдром такоцубо) та електрокардіографічні зміни (включаючи дуже рідкісні випадки подовження QT). Ці побічні явища частіше виникають у пацієнтів, які отримують безперервну інфузію флюороурацилу, а не болюсні ін'єкції. Наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця є фактором ризику виникнення побічних реакцій з боку серцево-судинної системи. Тому слід приділяти увагу пацієнтам, які скаржились на біль у грудях під час курсу лікування, та пацієнтам із серцевими захворюваннями в анамнезі. Під час лікування флюороурацилом 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), синдром задньої оборотної енцефалопатії пов'язаного з лікуванням флюороурацилом. Ознаками та 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 флюороурацилу пацієнтам з порушенням функції нирок та/або печінки, оскільки вони мають підвищений ризик гіперамонемії та гіперамонемічної енцефалопатії.

Часто виникає гіперамонемічна енцефалопатія водночас з лактоацидозом.

Синдром лізису пухлини

З постмаркетингового досвіду відомо про випадки синдрому лізису пухлини, що пов'язаний із застосуванням фторурацилу (fluorouracil). Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з підвищеним ризиком розвитку синдрому лізису пухлини (наприклад, пацієнтами з нирковою недостатністю, гіперурикемією, високим пухлинним навантаженням, швидким прогресуванням захворювання). Може бути доцільним проведення профілактичних заходів (наприклад, гідратація, корекція високого рівня сечової кислоти).

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД)

Активність ДПД є фактором, що обмежує швидкість катаболізму флюороурацилу тому пацієнти з дефіцитом ДПД мають підвищений ризик токсичності, пов'язаної із фторпіримідинами, включаючи, наприклад, стоматит, діарею, запалення слизових оболонок, нейтропенію та нейротоксичність.

Токсичність, пов'язана із дефіцитом ДПД, зазвичай виникає під час першого циклу лікування або після підвищення дози.

Повний дефіцит ДПД.

Повний дефіцит ДПД зустрічається рідко (0,01–0,5 % представників європеїдної раси). Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають підвищений ризик загрозливої для життя або летальної токсичності, тому їм не слід застосовувати лікарський засіб Флюороурацил медак.

Частковий дефіцит ДПД.

Частковий дефіцит ДПД спостерігається у 3–9 % представників європеїдної раси. Пацієнти із частковим дефіцитом ДПД мають підвищений ризик тяжкої і потенційно загрозливої для життя токсичності. Для зменшення цієї токсичності слід розглянути можливість зниження початкової

доз. Дефіцит ДПД слід розглядати як параметр, що слід враховувати разом з іншими рутинними заходами щодо зниження дози. Зниження початкової дози може впливати на ефективність лікування. У разі відсутності серйозної токсичності наступні дози можуть бути збільшені за умови ретельного моніторингу.

Тестування для визначення дефіциту ДПД.

Рекомендується проводити тестування на фенотип та/або генотип до початку лікування препаратом Флюороурацил медак, незважаючи на невизначеність відносно оптимальних методик тестування до початку лікування. Слід розглянути відповідні клінічні рекомендації.

Генотипова характеристика дефіциту ДПД.

Попереднє тестування на рідкісні мутації гена DPYD дає змогу виявити пацієнтів із дефіцитом ДПД. Чотири варіанти DPYD c.1905+1G>A (також відомий як DPYD*2A), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T та c.1236G>A/НарВ3 можуть бути причиною повної відсутності або зниження ферментативної активності ДПД. Інші рідкісні варіанти також можуть бути пов'язані із підвищеним ризиком тяжкої або загрозливої для життя токсичності.

Відомо, що деякі гомозиготні та складні гетерозиготні мутації в локусі гена DPYD (наприклад, комбінації чотирьох варіантів із хоча би 1 алелем c.1905+1G>A або c.1679T>G) викликають повну або майже повну відсутність ферментативної активності ДПД.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи варіанти c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T та c.1236G>A/НарВ3) мають підвищений ризик тяжкої токсичності при лікуванні фторпіримідинами.

Частота гетерозиготного генотипу c.1905+1G>A в гені DPYD у представників європеоїдної раси становить приблизно 1 %, c.2846A>T – 1,1 %, c.1236G>A/НарВ3 – 2,6–6,3 %, c.1679T>G – 0,07–0,1 %.

Дані щодо частоти чотирьох варіантів DPYD у інших рас, крім європейської, є обмеженими. На сьогодні чотири варіанти DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T та c.1236G>A/НарВ3) вважаються практично відсутніми у представників африканської або азійської раси.

Фенотипова характеристика дефіциту ДПД.

Для фенотипової характеристики дефіциту ДПД рекомендується вимірювання у плазмі крові рівня ендогенного субстрату ДПД – урацилу (U).

Підвищені концентрації урацилу до початку лікування пов'язані з підвищеним ризиком його токсичності. Незважаючи на невизначеність відносно порогових значень ДПД, що визначають повний або частковий дефіцит ДПД, рівень ДПД в крові ≥ 16 нг/мл та < 150 нг/мл слід розглядати як такий, що свідчить про частковий дефіцит ДПД та пов'язаний із підвищеним ризиком токсичності фторпіримідинів. Рівень урацилу в крові ≥ 150 нг/мл слід розглядати як такий, що свідчить про повну відсутність ДПД та пов'язаний із ризиком для життя або летальною токсичністю фторпіримідинів.

Терапевтичний лікарський моніторинг флюороурацилу.

Терапевтичний лікарський моніторинг флюороурацилу може сприяти покращенню клінічних результатів у пацієнтів, які регулярно отримують інфузії флюороурацилу, зниженню токсичності та збільшенню ефективності. Передбачається, що АUC становитиме від 20 до 30 мг×год/л.

Бривудин

Флюороурацил медак не слід застосовувати з бривудином. Повідомлялося про летальні випадки внаслідок цієї лікарської взаємодії. З цієї причини необхідно дотримуватися щонайменше 4-тижневого інтервалу між прийомом флюороурацилу та бривудину. Лікування бривудином можна розпочати через 24 години після застосування останньої дози флюороурацилу. У разі застосування бривудину пацієнтам, які лікуються флюороурацилом, необхідно вжити ефективних заходів, щоб зменшити токсичність флюороурацилу. Рекомендується негайна госпіталізація. Всі заходи слід спрямувати на запобігання системним інфекціям та дегідратації.

Фенітоїн

За станом пацієнтів, які приймають фенітоїн одночасно з флюороурацилом, слід встановити регулярне спостереження, оскільки існує можливість підвищення концентрації фенітоїну у плазмі крові. Пацієнтам не рекомендується тривале перебування на сонці через ризик фотосенсибілізації. Флюороурацил медак слід застосовувати з обережністю хворим, які отримали високі дози променевої терапії на ділянку таза.

Порушення функції нирок або печінки

Флюороурацил слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі зниженою функцією нирок або печінки або жовтяницею.

Світлочутливість

Пацієнтам не рекомендується тривале перебування на сонці через ризик фотосенсибілізації.

Променева терапія на ділянку таза.

Препарат слід застосовувати з обережністю хворим, які отримали високі дози променевої терапії на ділянку таза.

Вакцинація живими вакцинами

Слід уникати вакцинації за допомогою живих вакцин пацієнтам, які отримують фторурацил, у зв'язку з можливістю розвитку тяжких інфекцій або інфекцій з летальними наслідками. Слід уникати контакту з особами, які нещодавно були вакциновані протиполіомієлітної вакциною.

Комбінація флюороурацилу і фолінової кислоти

Профіль токсичності флюороурацилу може бути підвищений або змінений при одночасному застосуванні фолінової кислоти. Найбільш поширеними проявами є лейкопенія, мукозит, стоматит та/або діарея, які можуть бути дозолімітуючими. При комбінованому застосуванні флюороурацилу і фолінової кислоти у разі розвитку токсичності дозу флюороурацилу слід зменшувати більше, ніж коли флюороурацил застосовується окремо. Токсичний ефект, що спостерігався у пацієнтів, які отримували цю комбінацію, якісно подібний токсичному ефекту, що спостерігався у пацієнтів, які отримували монотерапію флюороурацилом.

Шлунково-кишкова токсичність спостерігається частіше і може бути більш тяжкою або навіть загрожувати життю (особливо стоматит і пронос). У тяжких випадках флюороурацил і фолінову кислоту слід відмінити і розпочати підтримуючу внутрішньовенну терапію. Пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність негайно повідомляти лікаря, якщо спостерігаються стоматит (виразки від легкого до помірного ступеня) та/або діарея (водянисті випорожнення).

Натрій

Флюороурацил медак містить таку кількість натрію залежно від пакування:

5 мл розчину містить 1,79 ммоль (41,19 мг)/дозу натрію, містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

10 мл розчину містить 3,58 ммоль (82,37 мг)/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

20 мл розчину містить 7,16 ммоль (164,75 мг) дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

100 мл розчину містить 35,82 ммоль (823,75 мг) дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок не проводилися; однак повідомлялося про вади розвитку плода і викидні у жінок, які під час вагітності застосовували флюороурацил. Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності і застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування флюороурацилом і принаймні 6 місяців після закінчення лікування. Якщо лікарський засіб Флюороурацил медак застосовується під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому препарату, вона повинна бути проінформована про потенційну небезпеку для плода і необхідність генетичної консультації.

Флюороурацил слід застосовувати під час вагітності, лише якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає флюороурацил в грудне молоко, тому, якщо жінки застосовують флюороурацил, годування груддю має бути припинено.

Фертильність

Чоловікам, які отримують флюороурацил, рекомендується використовувати надійні засоби контрацепції під час терапії і протягом 3 місяців після її припинення. Питання щодо кріоконсервації сперми слід вирішити до початку лікування через ймовірність необоротного безпліддя внаслідок терапії флюороурацилом.

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

Дослідження щодо впливу на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами не проводились. Флюороурацил може спричиняти побічні ефекти, такі як нудота і блювання. Він може також чинити несприятливий вплив на нервову систему та зір, що може перешкоджати керуванню автотранспортом або роботі з важким обладнанням.

Спосіб застосування та дози.

Флюороурацил медак потрібно застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря з великим досвідом роботи в галузі протипухлинної хіміотерапії. Під час лікування стан пацієнта необхідно пильно і часто контролювати. Перед лікуванням слід зважити ризик і користь для кожного окремого пацієнта.

Дорослі

Підбір відповідної дози і схема терапії залежать від стану пацієнта, типу раку, який необхідно лікувати, а також від того, застосовується флюороурацил як монотерапія чи в комбінації з іншими видами терапії. Кількість застосовуваних циклів має визначати лікар залежно від місцевих лікувальних протоколів та настанов, беручи до уваги ефективність лікування і переносимість препарату.

Починати лікування необхідно в умовах стаціонару.

Зниження дози рекомендується хворим у таких випадках:

- кахексія;
- тяжка хірургічна операція у попередні 30 днів;
- погіршення функції кісткового мозку;
- наявність порушень функції печінки або нирок.

У дорослих пацієнтів та хворих літнього віку, які отримують флюороурацил, перед введенням кожної дози необхідно контролювати гематологічну (кількість тромбоцитів, лейкоцитів і гранулоцитів), шлунково-кишкову (стоматит, діарея, шлунково-кишкова кровотеча), а також неврологічну токсичність і у разі потреби зменшити дозу флюороурацилу або припинити лікування. Необхідність корекції дози або відміни лікарського засобу залежить від появи побічних реакцій. При гематологічній токсичності, наприклад зниженні кількості лейкоцитів ($\leq 3500/\text{мм}^3$) та/або тромбоцитів ($\leq 100\,000/\text{мм}^3$), можливе припинення лікування. Питання про поновлення лікування повинен приймати лікар залежно від клінічної ситуації.

Колоректальний рак

Флюороурацил застосовують для лікування раку товстої кишки і раку прямої кишки у ряді схем лікування. Флюороурацил застосовують, головним чином, разом з фоліновою кислотою. Часто в схемах лікування об'єднують флюороурацил і фолінову кислоту з іншими хіміотерапевтичними препаратами, такими як іринотекан, оксаліплатин або з обома разом.

Зазвичай флюороурацил застосовують в діапазоні доз 200–2600 мг/м² поверхні тіла. Доза також варіює залежно від способу введення – внутрішньовенний болюс або безперервна внутрішньовенна інфузія.

Режим дозування залежить також від схеми хіміотерапії. Дозу флюороурацилу можна призначати один раз на тиждень, один раз на два тижні або один раз на місяць. Кількість циклів залежить від застосовуваної схеми лікування, а також від клінічного рішення, яке ґрунтується на ефективності лікування і переносимості.

Рак шлунка та гастроезофагеального з'єднання

Пацієнтам з потенційно виліковним раком шлунка рекомендується інтраопераційна хіміотерапія із застосуванням такої схеми: епірубіцин, цисплатин, флюороурацил. Рекомендована доза флюороурацилу за цією схемою становить 200 мг/м² поверхні тіла на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 3 тижнів. Рекомендується 6 циклів, але це залежить від ефективності лікування і переносимості лікарського засобу пацієнтом.

Пацієнтам з невиліковним місцеворозповсюдженим або метастатичним раком флюороурацил зазвичай застосовують у комбінації з цисплатином та з епірубіцином або доцетакселом чи без епірубіцину або доцетакселу.

Рак стравоходу

Флюороурацил зазвичай застосовують у комбінації з цисплатином або з цисплатином і епірубіцином, або з епірубіцином і оксаліплатином. Доза препарату варіює в діапазоні 200–1000 мг/м² поверхні тіла на добу і вводиться у вигляді безперервної інфузії; курс лікування становить декілька днів і циклічно повторюється залежно від схеми лікування.

Для лікування раку нижньої частини стравоходу рекомендується інтраопераційна хіміотерапія за такою схемою: епірубіцин, цисплатин, флюороурацил. Рекомендована доза флюороурацилу за цією схемою становить 200 мг/м² поверхні тіла на добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 3 тижнів, що повторюється циклічно.

Рак підшлункової залози

Флюороурацил застосовують, головним чином, у комбінації з фоліновою кислотою або гемцитабіном. Доза варіює в діапазоні 200–500 мг/м² поверхні тіла на добу і вводиться, залежно від схеми лікування, у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції або внутрішньовенної інфузії, що циклічно повторюється.

Рак молочної залози

Флюороурацил часто застосовують в хіміотерапії у комбінації з циклофосфамідом і метотрексатом, або з епірубіцином та циклофосфамідом або з метотрексатом та лейковорином (MFL). Рекомендована доза становить 500–600 мг/м² поверхні тіла і вводиться у вигляді внутрішньовенного болюсу, за необхідності повторюється кожні 3–4 тижні.

Тривалість ад'ювантної терапії первинного інвазивного раку молочної залози становить 6 циклів.

Рак голови та ший

Флюороурацил застосовують, головним чином, у комбінації з цисплатином або карбоплатином. Доза варіює в діапазоні 600–1200 мг/м² поверхні тіла на добу і вводиться у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом декількох днів. Циклічно повторюється залежно від схеми лікування.

Ниркова або печінкова недостатність

Лікарський засіб Флюороурацил медак з обережністю застосовують хворим з нирковою або печінковою недостатністю, при необхідності дозу зменшують.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Спосіб застосування

Флюороурацил зазвичай застосовують внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції, кількогодинної інфузії або безперервної інфузії протягом від декількох днів до декількох тижнів. Дуже важливо суворо дотримуватися тривалості ін'єкції/інфузії, обраної схеми лікування.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Діти.

Немає рекомендацій щодо лікування дітей, тому не слід застосовувати лікарський засіб у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми

Симптоми і ознаки передозування флюороурацилу якісно подібні до побічних реакцій, але зазвичай більш виражені. Зокрема, можуть виникнути такі побічні реакції: нудота, блювання, діарея, шлунково-кишкові виразки, мукозити, кровотечі, пригнічення функції кісткового мозку (у тому числі тромбоцитопенія, лейкопенія та агранулоцитоз).

Лікування

Лікування полягає у припиненні застосування препарату і проведенні підтримуючих заходів. Специфічний антидот невідомий. Пацієнтам необхідно проводити аналізи крові принаймні протягом 4 тижнів після передозування. У разі появи патологічних змін слід застосовувати відповідну терапію.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є шлунково-кишкові розлади: діарея, нудота і мікозит. Дуже часто спостерігається також лейкопенія. Нижче описані небажані ефекти.

Оцінка частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$), частота невідома (не може бути оцінена за наявними даними).

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції; непоширені – сепсис.

Кров і лімфатична система: дуже поширені – мієлосупресія (прояв: 7–10 діб, спад: 9–14 діб, одужання: 21–28 діб), нейтропенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, анемія, панцитопенія; поширені – фібрильна нейтропенія.

Імунна система: дуже поширені – імуносупресія; рідко поширені – генералізовані алергічні реакції, анафілактичні реакції, анафілактичний шок.

Ендокринні розлади: рідко поширені – збільшення загальної кількості тироксину (Т4), збільшення загальної кількості трийодтироніну (Т3).

Метаболізм та розлади харчування: дуже поширені – гіперурикемія, непоширені – зневоднення організму, частота невідома – лактоацидоз, синдром лізису пухлини.

Психічні розлади: поширені – ейфорія, рідко поширені – сплутаність свідомості, дуже рідко поширені – дезорієнтація.

Порушення з боку нервової системи: непоширені – ністагм, головний біль, запаморочення, симптоми хвороби Паркінсона, пірамідальні ознаки, сонливість, неврит зорового нерва; рідко поширені – екстрапірамідні розлади, церебральні розлади, кортикальні розлади, периферична нейропатія; дуже рідко поширені – лейкоенцефалопатії, в тому числі атаксія, гострі мозочкові порушення, дизартрія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, міастенія, афазія, судоми або кома у пацієнтів; частота невідома – гіперамонемічна енцефалопатія, синдром задньої оборотної енцефалопатії.

Органи зору: поширені – кон'юнктивіт; непоширені – посилена сльозотеча, нечіткий зір, порушення руху очей, диплопія, зниження гостроти зору, фотофобія, блефарит, ектропіон, дакриостеноз.

Серцеві розлади: дуже поширені – ішемічні зміни на ЕКГ; поширені – біль у грудях, подібний до болю при стенокардії; непоширені – аритмія, інфаркт міокарда, міокардит, серцева недостатність, дилатаційна кардіоміопатія, гостра серцева слабкість; дуже рідко поширені – зупинка серця, раптова серцева смерть; частота невідома – перикардит, стресова кардіоміопатія (синдром такоцубо).

Судинні розлади: непоширені – гіпотензія; рідко поширені – васкуліт, мозкова ішемія, шлуночкова ішемія, периферична ішемія, синдром Рейно, васкуліт, тромбофлебіт, тромбоемболія.

Органи дихання: дуже поширені – бронхоспазм, носова кровотеча; непоширені – диспное.

Шлунково-кишкові розлади: дуже поширені – шлунково-кишкові побічні ефекти, які можуть бути небезпечними для життя: запалення слизової оболонки (стоматит, езофагіт, фарингіт, проктит), анорексія, водяниста діарея, нудота, блювання; непоширені – виразка шлунка, шлунково-кишкова кровотеча; частота невідома – кишковий пневматоз.

Порушення з боку печінки: непоширені – печінковоклітинні порушення; дуже рідко поширені – некроз печінки (випадки з летальним кінцем), склероз жовчних шляхів, холецистит.

Шкіра та підшкірні тканини: дуже поширені – алопеція, синдром долонно-підшовної еритродизестезії спостерігався при тривалій і безперервній інфузії високими дозами препарату. Синдром розпочинався з дизестезії долонь і підшов, що переходило в біль і болючість. Паралельно розвивався набряк і еритема рук і ніг.

Непоширені – дерматитзмінні стану шкіри (сухість шкіри, тріщини, еритема, сверблячий макуло-папульозний висип, гіперпигментація, гіпопигментація), екзантема, кропив'янка, смугаста гіперпигментація або депігментація поблизу вен, (наприклад, дифузна поверхнева синя пігментація, гіперпигментація, дистрофія нігтів, біль та потовщення нігтьового ложе, пароніхія) та оніхолісис, феномену повернення побічної реакції. Частота невідома – шкірний червоний вовчак.

З боку нирок і сечовидільної системи: нечасто – ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: непоширені – порушення сперматогенезу і овуляції.

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату: дуже поширені – повільне загоювання ран, пропасниця, загальна слабкість, втомлюваність, астенія.

Звіти про небажані лікарські реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського

засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не заморожувати.

Несумісність.

Несумісний з фоліновою кислотою, кальцію фолінатом, карбоплатином, цисплатином, цитарабіном, діазепамом, доксорубіцином, дроперидолом, філграстимом, галію нітратом, метотрексатом, метоклопрамідом, морфієм, ондансетроном, з продуктами для парентерального харчування, вінорельбіном, іншими антрациклінами.

Приготовані розчини є лужними, тому не рекомендується змішувати їх з лікарськими засобами, які мають кислотні властивості.

У зв'язку із відсутністю досліджень сумісності цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Особливі застереження щодо утилізації.

рН розчину флюороурацилу становить 8,9. Препарат має максимальну стабільність при рН 8,6–9,4. Флюороурацил є подразником, тому слід уникати контакту зі шкірою і слизовими оболонками.

Упаковка.

По 5 мл, 10 мл, 20 мл, 100 мл препарату у флаконі. По 1 флакону поміщають в картонну коробку.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ.

Місцезнаходження.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

11.12.2023