ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ФТОРУРАЦИЛ-ДАРНИЦЯ
(FTORURACIL-DARNITSA)

Склад:
діюча речовина: fluorouracil;
1 мл розчину містить 50 мг фторурацилу (у перерахуванні на 100 % суху речовину);
допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

Клінічні характеристики.
Показання.
Паліативна моно- або комбінована з іншими цитостатиками терапія ряду злоякісних пухлин, особливо раку товстої кишки і молочної залози.

Протипоказання.
Підвищена чутливість до фторурацилу або до інших компонентів препарату. Виснаження або пригнічення кісткового мозку після променевої терапії або після лікування іншими протипухлинними засобами. Виражені зміни складу периферичної крові: рівень лейкоцитів нижче $4x10^9$/л, тромбоцитів – нижче $150x10^9$/л.
Виражені порушення функції печінки та нирок, синдром мальабсорбції, тяжкі інфекційні захворювання, виразки слизової оболонки ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту, псевдомембранозний коліт, тяжка діарея, сильне виснаження, рівень білірубіну в плазмі крові понад 85 мкмоль/л.
Активна вакцинація у період лікування фторурацилом.
Препарат абсолютно протипоказаний під час вагітності, при кровотечах будь-якої локалізації, у період годування груддю. Забороняється застосовувати препарат дітям.
Не застосовують для лікування доброякісних пухлин. Не можна приймати одночасно з бривудином, соривудином або з їх аналогами. Бривудин, соривудин та аналоги – потужні інгібітори ферменту дигідропіримідиндегідрогенази, що руйнує фторурацил.

Спосіб застосування та дози.
Фторурацил-Дарниця вводять шляхом внутрішньовенних ін'єкцій або внутрішньовенних інфузій чи інтраартеріальних інфузій.
Дорослі
Підбір відповідної дози і схему терапії визначають індивідуально залежно від стану пацієнта (наприклад рак, який необхідно лікувати), а також залежно від того, застосовують Фторурацил-Дарниця як монотерапію чи у комбінації з іншими видами терапії.
Розпочинати лікування необхідно в умовах стаціонару. Загальна добова доза не повинна перевищувати 1 г.
Зазвичай дози визначають із розрахунку на 1 кг маси тіла пацієнта, однак хворим зі значною надмірною масою тіла, набряками, асцитом та іншими формами аномальної затримки рідини в організмі дози визначають із розрахунку на 1 кг ідеальної маси тіла.
Зниження дози рекомендується хворим у наступних випадках:
1. Кахексія.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

2. Тяжка хірургічна операція у попередні 30 днів.
3. Погіршення функції кісткового мозку.
4. Наявність порушень функції печінки або нирок.

Дози для дорослих

Рекомендується такий режим для застосування Фторурацилу-Дарниця у вигляді монотерапії.

Початок лікування.

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

Внутрішньовенна інфузія

15 мг на 1 кг маси тіла, але не більше 1 г на інфузію, розводять 500 мл 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду і вводять шляхом внутрішньовенної інфузії по 40 крапель за хвилину протягом 4 годин.

Альтернативно добова доза може вводитися шляхом інфузії протягом 30-60 хв або шляхом безперервної 24-годинної внутрішньовенної інфузії. У наступні дні препарат вводять у тій же дозі до появи токсичних ефектів або поки загальна доза не досягне 12-15 г.

Внутрішньовенна ін'єкція

Фторурацил-Дарниця слід розводити тільки 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози.

Фторурацил-Дарниця не можна змішувати з іншими препаратами в одному інфузійному розчині. По 12 мг на 1 кг маси тіла можна вводити щодня протягом 3 днів. При відсутності ознак токсичних ефектів альтернативно можна продовжувати введення в дозі 6 мг на 1 кг маси тіла у трьох наступних дозах ще протягом 3 днів.

Альтернативний режим – 15 мг на 1 кг маси тіла як одноразове внутрішньовенне введення 2 рази на тиждень.

Інтраартеріальна інфузія

Добову дозу 5-7,5 мг на 1 кг маси тіла вводять шляхом безперервної 24-годинної інтраартеріальної інфузії.

Підтримуюча терапія

Початковий інтенсивний курс може супроводжуватися підтримуючою терапією, якщо немає будь-яких значних токсичних ефектів. У таких випадках токсичні побічні ефекти мають зникнути перед початком підтримуючої терапії.

Початковий курс лікування Фторурацилом-Дарниця можна повторити через 4-6 тижнів після отримання останньої дози або альтернативно лікування можна продовжити з подальшим внутрішньовенним введенням 5-15 мг/кг маси тіла на тиждень.

Ця послідовність становить курс терапії. Деякі пацієнти отримували до 30 г препарату на курс, по 1 г на добу (максимальна добова доза). Більш сучасний альтернативний метод полягає в тому, щоб застосовувати дози 15 мг на 1 кг маси тіла внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом усього курсу лікування. Це усуває необхідність застосовувати препарат щоденно.

У комбінації з радіотерапією

Стандартні дози препарату можна застосовувати у комбінації з радіотерапією при наявності у пацієнтів деяких типів метастаз у легенях і для полегшення болю, спричиненого рецидивуючим неоперабельним новоутворенням.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози не потрібна.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є діарея, нудота. Лейкопенія також дуже часто спостерігається. Нижче описані небажані ефекти.

Оцінка частоти: дуже поширені (1/10), поширені (1/100, 1/10), непоширені (1/1000, 1/100), рідко поширені (1/10 000, 1/1000), дуже рідко поширені (1/10 000).

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

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Кров і лімфатична система: дуже поширені – лейкопенія, мієлосупресія, нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія; рідко поширені – агранулоцитоз.
Імунна система: дуже поширені – імуносупресія, розвиток умовно патогенних інфекцій, сепсис; дуже рідко поширені – анафілактичні реакції, анафілактичний шок.
Ендокринні розлади: рідко поширені – збільшення загальної кількості тироксину (T_4), збільшення загальної кількості трийодтироніну (T_3).
Метаболізм: непоширені – гіперурикемія.
Психічні розлади: рідко поширені – сплутаність свідомості.
Порушення з боку нервової системи: рідко поширені – атаксія, екстрапірамідні розлади, мозочкові порушення, церебральні порушення, кіркові порушення, ністагм, головний біль, вертиго, паркінсоноподібний синдром, пірамідні симптоми, ейфорія, лейкоенцефалопатія, порушення мови, афазія, судоми, кома, ураження зорового нерва, периферична нейропатія.
Орган зору: поширені – кон'юнктивіт; непоширені – підвищена сльозотеча, дакріостеноз (звуження носо-слізної протоки), порушення зору, фотофобія, диплопія, зниження зору, блефарит, ектропіон (виворіт повіки), неврит зорового нерву.
Серцево-судинні розлади: поширені – біль у грудях, тахікардія, зміни на ЕКГ, стенокардія; рідко поширені – аритмія, інфаркт міокарда, міокардит, серцева недостатність, кардіоміопатія, гостра серцева недостатність, відчуття серцебиття, зупинка серця, раптова серцева смерть; васкуліт, синдром Рейно, мозкова ішемія, шлуночкова ішемія, периферична ішемія, тромбоемболія.
Органи дихання: непоширені – носова кровотеча, диспное, бронхоспазм, некроз носових кісток.
Шлунково-кишкові розлади: дуже поширені – діарея, нудота, блювання, запалення слизової оболонки, стоматит; непоширені – виразка шлунка, шлунково-кишкові кровотечі та перфорації.
Печінка: непоширені – порушення функції печінки; рідко поширені – некроз печінки.
Шкіра та підшкірні тканини: дуже поширені – алопеція, долонно-підошовна еритродизестезія; непоширені – дерматит, гіперпігментація, гіпопігментація, зміна нігтьових пластинок, депігментація та гіперпігментація нігтів, дистрофія нігтів, запалення нігтьового ложа, нігтьова дегенерація, біль нігтьового ложа, часткова втрата нігтів, оніхолізис, екзантема, кропив'янка, фоточутливість, сухість, тріщини, ерозії та свербіж шкіри.
Інші: дуже поширені – гарячка, втомлюваність; непоширені – тромбофлебіт, дегідратація, розширення вен.

Передозування.
Симптоми: нудота, блювання, діарея, виразка шлунка і кровотеча, пригнічення діяльності кісткового мозку (включаючи тромбоцитопенію, лейкопенію і агранулоцитоз).
Лікування: специфічний антидот не відомий. Пацієнтам, які піддалися передозуванню, необхідно проводити аналіз крові протягом 4 тижнів. Якщо симптоми передозування ще проявляються, слід проводити відповідну терапію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Застосовування препарату категорично протипоказане у період вагітності. На час лікування необхідно припинити годування груддю.

Діти.
Немає рекомендацій щодо лікування дітей, тому не слід застосовувати препарат у педіатричній практиці.

Особливості застосування.
Лікування Фторурацилом-Дарниця повинно здійснюватися під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування антиметаболітів.
Хворі повинні знаходитися в умовах стаціонару.
При адекватному лікуванні Фторурацилом-Дарниця зазвичай розвивається лейкопенія. Мінімальну

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

кількість лейкоцитів зазвичай відмічають 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 щодня контролювати кількість тромбоцитів і лейкоцитів і припиняти лікування у разі зменшення кількості тромбоцитів до рівня менше 100 10^9/л, а лейкоцитів – менше 3 10^9/л. При зменшенні кількості лейкоцитів менше 2 10^9/л, особливо при наявності гранулоцитопенії, рекомендується госпіталізувати пацієнтів у лікарняний ізолятор і вжити заходів для запобігання розвитку системних інфекцій.
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. Різниця між терапевтичними і токсичними дозами невелика. Малоймовірно, що можна досягти терапевтичного ефекту без деякої токсичної дії, тому необхідно ретельно відбирати пацієнтів для терапії і підбирати дози.
Фторурацил-Дарниця слід з обережністю призначати хворим з порушеннями функції нирок або печінки, а також із жовтяницею. При лікуванні препаратом виникали ангіна, зміни на ЕКГ, рідко – інфаркт міокарда. Обережність також необхідна при терапії пацієнтів, у яких під час попередніх курсів терапії виникав біль у грудях, а також хворим із кардіологічними захворюваннями в анамнезі.
Були повідомлення про збільшення токсичних ефектів у хворих з дефіцитом ферменту дегідропіримідиндегідрогенази (ДПД).
Фермент ДПД відіграє важливу роль у розпаді Фторурацилу-Дарниця. Нуклеозидні аналоги, такі як бривудин і соривудин, можуть спричинити гостре підвищення концентрації 5-флуороурацилу або будь-якого флуоропіримідину в плазмі, що супроводжується токсичними ефектами. За цієї причини інтервал між застосуванням Фторурацилу-Дарниця і застосуванням бривудину і соривудину, а також їх аналогів повинен становити 4 тижні.
У разі випадкового застосування бривудину пацієнтам, які лікуються Фторурацилом-Дарниця, необхідно вжити ефективних заходів, щоб зменшити токсичність Фторурацилу-Дарниця. Рекомендується негайна госпіталізація. Всі заходи повинні бути спрямовані на запобігання системним інфекціям та дегідратації.
За пацієнтами, які приймають фенітоїн одночасно з Фторурацилом-Дарниця, слід встановити регулярне спостереження, оскільки існує можливість підвищення фенітоїну в плазмі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.
Під час лікування необхідно утримуватися від керування автотранспортом і занять іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Інші протипухлинні препарати, кальцію фолінат, хлордіазепоксид, дисульфірам, гризеофульвін, ізоніазид – при одночасному застосуванні підвищується ефективність та токсичність фторурацилу.
Мітоміцин – одночасне тривале застосування потенціює ризик виникнення гемолітико-уремічного синдрому.
Антимікробні та противиразкові засоби – при одночасному застосуванні інгібують метаболізм і збільшують плазматичну концентрацію, тривалість дії та токсичність фторурацилу.
Метотрексат, метронідазол, лейковорин, алопуринол, алонуринен, циметидин – при одночасному застосуванні біохімічно модулюють протипухлинний ефект та токсичність фторурацилу.
Циметидин – може підвищувати концентрацію фторурацилу в плазмі крові.
Кальцію фолінат – може посилювати протипухлинну та токсичну дію фторурацилу, особливо на шлунково-кишковий тракт.
Варфарин – при одночасному застосуванні з фторурацилом відміачається підвищення

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

протромбінового часу та міжнародного нормалізованого співвідношення (INR).
Фенітоїн - при одночасному застосуванні з фторурацилом підвищується токсичність фенітоїну.
Флуоракрил – не слід застосовувати з фторурацилом через підвищення ризику розвитку агранулоцитозу.
Противірусний препарат «соривудин» та його хімічні аналоги – в результаті взаємодії з фторурацилом можливе інгібування ДПД соривудином або його хімічними аналогами.
Левамізол – може посилювати гепатотоксичність фторурацилу.
Тіазиди – можуть посилювати мієлотоксичність протипухлинних препаратів.
Гемцитабін – може збільшувати системну експозицію фторурацилу.
Ефективність і токсичність терапії збільшується у разі застосування фторурацилу в поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами (циклофосфамідом, вінкристином, цисплатином, доксорубіцином), інтерфероном-α або фоліновою кислотою.
Перед або під час лікування фторурацилом не можна приймати амінофеназон, фенілбутазон і сульфонаміди.
Під час лікування Фторурацилом-Дарниця не можна проводити вакцинацію живою вірусною вакциною як самого хворого, так і осіб, що перебувають з ним у контакті, внаслідок можливої активації вірусу в умовах імуносупресії.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка. Фторурацил належить до структурних аналогів піримідину і виявляє протипухлинну активність як антиметаболіт нуклеїнового обміну.
Фторурацил пригнічує ріст епітеліальних новоутворень і меншою мірою впливає на пухлини залозного походження. Препарат інактивується в печінці і виявляє виражену гепатотоксичність. Пригнічує імунологічну активність організму.
Фармакокінетика. Легко проходить через гістогематичні бар'єри, включаючи гематоенцефалічний бар'єр, і розподіляється у тканинах (пухлини, кістковий мозок, печінки) і рідинах організму (спинномозкова, позаклітинна). При внутрішньовенному введенні період напіввиведення фторурацилу із плазми становить приблизно 16 хв (у діапазоні 8-20 хв), залежить від введеної дози. Виводиться через дихальні шляхи (60-80 % у вигляді вуглецю діоксиду) і нирками (приблизно 7-20 % в незміненому вигляді, 90 % – протягом першої години). Протягом 6 годин в незміненому вигляді виводиться із сечею менше 20 % одноразової дози (внутрішньовенне введення). Невелика кількість фторурацилу виводиться з жовчею.

Фармацевтичні характеристики.
Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі від 15 °С до 25 °С.
При зберіганні препарату при більш низьких температурах можливе випадання осаду. У цьому випадку ампулу слід нагріти до температури 60 °С при енергійному струшуванні, після чого препарат необхідно охолодити до температури 35 °С. Якщо осад розчиниться і розчин стане прозорим, препарат придатний для застосування.

Упаковка. По 5 мл в ампулах; по 10 ампул у коробці; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com