

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ФТОРАФУР®
(FTORAFUR®)

Склад:

діюча речовина: Tegafurum;

1 капсула тверда містить 400 мг тегафуру;

допоміжна речовина: кислота стеаринова;

капсула:

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

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

Лікарська форма.

Капсули тверді.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Структурні аналоги пиримідину. Код АТС L01B C03.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Рак товстої та прямої кишки, шлунка, молочної залози; дифузний нейродерміт, шкірні лімфоми.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до препарату;
- термінальна стадія хвороби;
- гострі профузні кровотечі;
- тяжкі функціональні порушення печінки та/або нирок;
- лейкопенія (менше $3 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопенія (менше $100 \cdot 10^9/\text{л}$) та анемія (рівень гемоглобіну менше 30 од.);
- вагітність та період годування груддю;
- дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Капсули застосовують внутрішньо. Доза препарату підбирається індивідуально залежно від переносимості препарату пацієнтом.

При пероральному застосуванні добова доза Фторафуру® становить 20-30 мг/кг маси тіла (1,2 – 1,6 г або 3-4 капсули), але може досягти 2 г (5 капсул); дозу поділяють на 2 прийоми і приймають кожного дня кожні 12 ч або 2-4 рази на добу. Курсова доза при прийомі внутрішньо 30–40 г. Тривалість лікувального курсу зазвичай 28 днів, інтервал між курсами 7 днів. Препарат необхідно приймати за 1 годину до або після прийому їжі. Доза препарату може бути змінена залежно від токсичності.

Для пацієнтів літнього віку та у випадку довготривалої терапії, а також в пізніх стадіях захворювання доза Фторафуру® повинна бути знижена. Фторафур® у схемах комбінованої хіміотерапії та як доповнення при променевої терапії застосовується в дозі, яка дорівнює або менше за дозу, що застосовується при монотерапії.

Побічні реакції.**Дуже часто (>1/10):**

З боку кровоносної та лімфатичної системи: пригнічення кровотворення, анемія, тромбоцитопенія,

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

лейкопенія.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, анорексія, пронос, кишкові коліки, особливо на початку терапії.

Якщо токсичний вплив препарату підсилюється, необхідно або коригувати добову дозу Фторафуру[®], або припинити застосування препарату.

Часто (>1/100, <1/10):

З боку імунної системи: реакції підвищеної чутливості.

Фторафур[®] при застосуванні в дозах терапевтичного курсу спричиняє незначну імунодепресивну дію на загальну реактивність організму, а також на показники неспецифічного клітинного та гуморального імунітету.

З боку метаболізму та травлення: дегідратація організму.

З боку нервової системи: запаморочення, сонливість, втрата нюху, зміни смаку.

Порівнюючи внутрішнє та внутрішньовенне застосування Фторафуру[®], у випадку внутрішнього застосування констатована менш виражена токсичність та більш слабка інтенсивність побічних дій, особливо це відноситься до небажаних симптомів центральної нервової системи (ЦНС).

З боку шлунково-кишкового тракту: стоматит, анорексія .

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

З боку функцій печінки та/або жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки.

Шкірні та підшкірні порушення: дерматит з сверблячими макулопапульозними висипами, випадання волосся, пошкодження нігтів, суха шкіра.

Інші порушення: при дослідженнях виявлялося підвищення рівня АлАТ та АсАТ.

Рідше (>1/1 000, <1/100):

З боку кровоносної та лімфатичної системи: фебрильна нейтропенія.

Респіраторні, грудні порушення та середостіння: інтерстиціальна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: в особливо тяжких випадках розвивається виразковий езофагофарингіт, дуоденіт або виразка дванадцятипалої кишки.

З боку сечостатевої системи: порушення функції нирок.

У випадку порушень функції нирок в організмі можуть накопичуватися метаболіти тегафуру, які іноді зумовлюють тяжкі ускладнення інтоксикації.

Рідко (>1/10 000, <1/1 000):

Інфекції та паразитози: симптоми лейкоенцефаліту.

З боку функцій нирок та/або жовчовивідних шляхів: гострий гепатит.

Дуже рідко (1/10 000), включаючи окремі випадки:

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, особливо стенокардія спокою.

З боку шлунково-кишкового тракту: гострий панкреатит.

Фторафур[®] не властива кумуляція токсичного впливу.

Передозування.

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

Лікування: контроль функцій кровотворення протягом не менше 4-х тижнів, за необхідності проводять симптоматичну терапію.

Специфічний антидот невідомий.

Слід також враховувати порушення діяльності деяких ферментних систем, які беруть участь у метаболізмі Фторафуру . Внаслідок цього в організмі накопичуються активні метаболіти Фторафуру , що призводить до зростання токсичних ефектів препарату.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Застосування Фторафуру протипоказано під час вагітності та в період годування груддю.

Діти.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Безпека застосування Фторафуру у дітей не доведена.

Особливості застосування.

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

Частим побічним явищем застосування тегафуру є пронос, за пацієнтами з вираженим проносом слід дбайливо наглядати та призначати рідину та електролітно заміщуючу терапію, для запобігання можливому фатальному зневодненню.

Запаморочення, нудота і 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 капсул Фторафур[®] входить барвник пунцовий 4R (E 124), на який можуть розвинутися алергічні реакції.

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

Якщо при застосуванні Фторафура виникають сонливість або запаморочення, слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Висока ефективність та відносно добра переносимість дозволяє включати Фторафур[®] у схеми комбінованої терапії. У випадку комбінованої хіміотерапії Фторафур[®] з успіхом заміщує 5-фторурацил. Комбінована хіміотерапія ефективніша для тих пацієнтів, які до цього не отримували специфічне лікування тегафуrom. Виявлено, що в результаті комбінованої хіміотерапії неоперабельні пухлини можуть стати операбельними, до того ж під час довготривалої ремісії метастази регресують.

Цитостатичній дії Фторафуру[®] сприяють урацил, тимідин, метотрексат, цисплатин, Н-(фосфатацетил)-Л-аспарагінова кислота, лейковорин, тамоксифен та інші протипухлинні препарати, у яких немає перехресної резистентності до тегафуру.

Комбінація Фторафуру[®] з лейковорином забезпечує пацієнтів хворих на рак шлунково-кишкового тракту, більш вираженою ефективністю терапії та більш легкою переносимістю побічних явищ.

Виявлено, що одночасне застосування Фторафуру[®], неспецифічних імуномодуляторів та засобів, які підвищують захисні властивості організму (наприклад: левомізолу, інтерферону та ін.), чинить сприятливу дію.

У визначених умовах Фторафур[®] застосовується 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 Фторафуру та фенітоїну посилюється дія фенітоїну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

У процесі метаболізування 5-фторурацилу утворюється 5-фтор-2'-дезоксириндин-5'-монофосфат, який значно зменшує активність тимідилсинтетази. У таких умовах створюється дефіцит тимідин-5'-монофосфату (який можна вважати специфічним попередником дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК)), що зумовлює зупинення процесу поділу клітин, у тому числі злоякісних. До того ж інший

метаболіт 5-фторурацил-5-фторуридин-5'-трифосфат інкорпорується у ланцюг рибонуклеїнової кислоти (РНК) та заміщує урацил, що супроводжується також і порушеннями дії РНК. Важливо підкреслити, що тегафур викликає вираженіші порушення біосинтезу, ніж 5-фторурацил. Це вказує на те, що тегафур діє не тільки як транспортна форма 5-фторурацилу, а й самостійно.

В основі цитостатичного ефекту тегафуру полягає його здатність втрутитися у метаболізм РНК повільно зростаючих пухлинних клітин (з невеликою проліферацією). До таких пухлин відносяться аденокарциноми травного тракту.

Найкращі результати отримані при застосуванні Фторафуру для лікування пухлин шлунково-кишкового тракту (шлунка, товстої і прямої кишки) і раку молочної залози.

Препарату властива також протизапальна і аналгетична дія, зменшення свербіжжю.

Фармакокінетика.

В основі фармакокінетичних властивостей тегафуру – його висока ліофільність (у 250 разів перевищує ліофільність 5-фторурацилу), препарат різко перетинає біологічні мембрани та поширюється по всьому організму, у тому числі і в тканину мозку.

При прийомі внутрішньо тегафур швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту (ЖКТ) і виявляється в крові щонайменше протягом 24 год після його одноразового введення.

Біодоступність тегафуру з травного тракту у 3 рази більша, ніж у 5-фторурацилу.

Біодоступність при прийомі внутрішньо та внутрішньовенно застосованого тегафуру схожа (площа під кривою концентрації та часу відповідно 668 та 510 нг/мл/годину).

Метаболізується в печінці з утворенням метаболітів, серед яких центральне місце займає фармакологічно активний 5-фторурацил. Виділення 5-фторурацилу з молекули тегафуру залежить від дози та виду введення; концентрація у плазмі 0,1-1,0 мг/мл зберігається протягом 48-96 год.

Тевафур швидко потрапляє до пухлини, у слизову травного тракту, у печінку, до кісткового мозку та до інших тканин.

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 виділяється із організму з сечею. В експериментах доведено, що у сечі 60 % є незмінний тегафур, 10 % - 5-фторурацил та всього 5 % - активні метаболіти тегафуру. Через 12 годин відбувається значне зменшення кількості активної речовини, тому рекомендується застосовувати тегафур з інтервалом 12 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

тверді желатинові капсули. Корпус капсул жовтого кольору, кришечка оранжевого кольору. Вміст капсул - порошок білого кольору без запаху.

Термін придатності.

4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 капсул в пластмасовому контейнері з притиснювальною кришкою та контролем першого відкриття; по 1 контейнеру в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс», Латвія.

Місцезнаходження.

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

Тел.: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Ел.пошта: grindeks@grindeks.lv