

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
5-ФТОРУРАЦИЛ "ЕБЕВЕ"
(5-Fluorouracil "Ebewe")

Склад:

діюча речовина: фторурацил (fluorouracil);

1 ампула або флакон містить 250 мг, 500 мг або 1000 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.

Пригнічення функції кісткового мозку, особливо після променевої терапії або лікування іншими протипухлинними препаратами.

Значні відхилення кількості формених елементів у крові.

Кровотечі.

Стоматити, виразки слизової оболонки рота і шлунково-кишкового тракту.

Тяжка діарея.

Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок.

Тяжкі інфекційні захворювання.

Сильне виснаження.

Рівень білірубіну в плазмі крові > 85 мкмоль/л.

У період лікування фторурацилом необхідно уникати активної вакцинації.

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 поєднанні з іншими видами лікування.

Починати лікування 5-фторурацилом "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 зі значною надмірною вагою, набряками, асцитом та іншими формами аномальної 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/м² 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 год. У наступні дні препарат вводять у такій же дозі, доки не проявляться 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/м² 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/м² 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/м² поверхні тіла) 1 раз на тиждень.

При появі небажаних побічних ефектів наступне введення препарату відкладають до зникнення токсичних ефектів!

Лікування раку молочної залози

Для лікування раку молочної залози 5-фторурацил "Ебеве" застосовують у поєднанні з іншими хіміопрепаратами, наприклад, метотрексатом і циклофосамідом або доксорубіцином і циклофосамідом.

При таких схемах лікування 5-фторурацил "Ебеве" вводять внутрішньовенно по 10-15 мг/кг маси тіла (400-600 мг/м² поверхні тіла) у перший і восьмий дні курсу тривалістю 28 днів.

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/м² поверхні тіла).

Інші способи введення

Внутрішньоартеріальні інфузії. Добову дозу 5-7,5 мг/кг маси тіла (200-300 мг/м² поверхні тіла) вводять шляхом безперервної 24-годинної внутрішньоартеріальної інфузії. У деяких випадках можуть застосовуватися регіональні внутрішньоартеріальні інфузії для лікування первинних пухлин або метастазів.

Особливі популяції пацієнтів

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

При лікуванні літніх хворих коригувати дози немає потреби.

Інструкції персоналу

Набирати розчин з флакона/ампули необхідно безпосередньо перед використанням.

Якщо в результаті охолодження в препараті утворився осад, його розчиняють шляхом нагрівання до 60°C та інтенсивного збовтування. Перед використанням препарат охолоджують до температури тіла.

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.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Пропасниця.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже часті (> 10%). Лейкопенія і тромбоцитопенія. Необхідно додержуватися описаних нижче запобіжних заходів.

Часті (> 1% – < 10%). Агранулоцитоз, анемія, пригнічення функції кісткового мозку.

З боку імунної системи

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Алергічні реакції.

Метаболічні розлади

Поодинокі (< 0,01%). 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 енилурацилу або противірусного препарату сорувідину). Рекомендується контролювати активність ДПД на початку лікування.

З боку нервової системи

Часті (> 1% – < 10%). Можливий транзиторний оборотний церебральний синдром, при якому спостерігаються атаксія, сплутаність свідомості і екстрапірамідні рухові і кортикальні розлади. Зазвичай зазначені явища зникають після відміни препарату.

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Сонливість.

Поодинокі (< 0,01%). Повідомлялося про випадки лейкоенцефалопатії, оборотної при негайній відміні фторурацилу. 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

Рідкі (> 0,01% – < 0,1%). Кон'юнктивіт, надмірне сльозовиділення, дакриостеноз, порушення зору, фотофобія, неврит зорового нерва.

З боку серцевої системи

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Біль у грудях, ішемія, відхилення на ЕКГ, дисфункція лівого шлуночка.

Рідкі (> 0,01% – < 0,1%). Інфаркт міокарда.

Поодинокі (< 0,01%). Кардіогенний шок.

Судинні розлади

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Носові кровотечі, артеріальна гіпотензія, тромбофлебіт.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часті (> 10%). Запалення слизових оболонок (зокрема, стоматит, езофагіт, фарингіт, проктит).

Часті (> 1% – < 10%). Діарея, нудота, блювання. Анорексія.

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Виразки шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові кровотечі.

Поодинокі (< 0,01%). Ушкодження клітин печінки. Летальний некроз печінки.

З боку шкіри і підшкірних тканин

Часті (> 1% – < 10%). Алопеція (оборотна).

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Дерматит, зміни шкіри (зокрема, сухість шкіри, тріщини, ерозії, еритема, висипи, 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 і сполучної тканини

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Некроз носових кісток.

З боку нирок і сечовивідної системи

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Порушення сперматогенезу і овуляції.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Нечасті (> 0,1% – < 1%). Утома.

Лабораторні показники

Поодинокі (< 0,01%). 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 призначати 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.

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ефекти при монотерапії фторурацилом у період вагітності вивчені недостатньо. При лікуванні фторурацилом у поєднанні з іншими цитотоксичними препаратами і променевою терапією були відмічені як випадки народження дітей з вадами розвитку, так і випадки народження здорових дітей, незважаючи на застосування фторурацилу в перший триместр вагітності.

Дослідження на різних видах тварин показали, що фторурацил є тератогенним і фетотоксичним, а також несприятливо впливає на фертильність.

5 фторурацил "Ебеве" не рекомендується призначати в період вагітності, особливо в перший триместр. У кожному окремому випадку необхідно ретельно зважувати очікувану користь для матері і потенційний ризик для плоду.

Невідомо, чи виділяється фторурацил з жіночим молоком. У період лікування фторурацилом годування груддю необхідно припинити.

Діти.

Рекомендації щодо лікування фторурацилом дітей не розроблені.

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.

При адекватному лікуванні фторурацилом зазвичай розвивається лейкопенія. Мінімальна кількість лейкоцитів зазвичай спостерігається в період між сьомим і чотирнадцятим днями першого курсу терапії, але іноді мінімум може спостерігатися і 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 з шлунково-кишкового тракту, а також при кровотечах і крововиливах будь-якої локалізації.

Фторурацил має вузький "коридор безпеки" – різниця між терапевтичними і токсичними дозами невелика. Малоімовірно, що можна досягти терапевтичного ефекту без деякої токсичної дії, тому необхідно ретельно відбирати пацієнтів і підбирати дози.

Фторурацил необхідно з обережністю призначати хворим з порушеннями функції нирок або печінки, а також жовтяницею. Обережність також необхідна при лікуванні пацієнтів, у яких під час попередніх курсів терапії виникав біль у грудях, а також хворим з кардіологічними захворюваннями в анамнезі. У разі тяжких кардіотоксичних ефектів лікування фторурацилом необхідно припинити.

Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів групи високого ризику (які одержували високі дози променевої терапії на ділянку тазу, алкілюючі препарати, а також 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 іншими механізмами

Залежно від індивідуальної чутливості, 5 фторурацил "Ебеве" може впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У медичній літературі описується комбінована терапія фторурацилом у поєднанні з кальцію 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), інтерфероном- α 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 попередньої променевої 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, дисульфірам, 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 посиленої реплікації вірусу.

Повідомлялося про розвиток гемолітико-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.

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-фтордезоксирідин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Спостерігається велика інтра- і інтраваріабельність показників абсорбції фторурацилу з 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 метаболізації 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 через нирки у вигляді незміненої вихідної сполуки (7-20%), приблизно 90% протягом першої години. Нирковий кліренс фторурацилу становить 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 з випробуваних розчинів-носіїв.

Сумісність у 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 год.

Інформація про можливість змішування 5 фторурацилу "Ебеєе" з іншими лікарськими засобами відсутня. Тому 5 фторурацил "Ебеєе" не можна змішувати з іншими лікарськими препаратами (зокрема з фолінатом кальцію інших виробників).

Термін придатності.

5-фторурацил "Ебеєе" в оригінальній упаковці – 2 роки.

Розчини для інфузій з концентрацією 0,35 мг/мл і 15,0 мг/мл, приготовлені шляхом розведення 5 фторурацилу "Ебеєе" 5% розчином глюкози або 0,9% розчином натрію хлориду, є хімічно і фізично стабільними протягом 28 діб у разі зберігання в холодильнику або при кімнатній температурі в захищеному або незахищеному від світла місці.

З мікробіологічної точки зору розведений розчин слід використовувати негайно. Якщо розчин для інфузій не використовується відразу ж, за терміном і умовами його зберігання повинна стежити відповідальна особа. Період зберігання розчину не повинен перевищувати 24 год при температурі 2-8°C, якщо тільки він не готувався у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі 15- 25 С. Не охолоджувати і не заморозувати!

Упаковка.

Ампули з безбарвного скла з крапкою у місці надпилю; 5 ампул у картонній коробці.

Флакони з коричневого скла, закупорені 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.

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG.

Місцезнаходження.

А-4866 Унтерах, Австрія.

А-4866 Unterach, Austria.