МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015232/01-220518
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

5-Фторурацил-Эбеве

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг/мл

Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 220518 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания для применения • повышенная чувствительность к фторурацилу и/или любому другому компоненту препарата; • выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; • угнетение костно-мозгового кроветворения; • активное кровотечение; • стоматит, изъязвления слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта; • псевдомембранозный энтероколит;	**Противопоказания** • повышенная чувствительность к фторурацилу и/или любому другому компоненту препарата; • выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; • угнетение костно-мозгового кроветворения; • активное кровотечение; • стоматит, изъязвления слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта; • псевдомембранозный энтероколит; • тяжелые инфекции;

• острая тяжелая инфекция (в том числе *Herpes Zoster*, ветряная оспа); • выраженное нарушение функции печени; • выраженное нарушение функции почек; • беременность; • период грудного вскармливания; • детский возраст; • комбинация с ингибиторами дигидропиримидин дегидрогеназы (бривудин, соривудин), недостаточность дигидропиримидин дегидрогеназы; • ослабленные пациенты.	• выраженное нарушение функции печени; • выраженное нарушение функции почек; • беременность; • период грудного вскармливания; • детский возраст; • комбинация с ингибиторами дигидропиримидин дегидрогеназы (бривудин, соривудин), недостаточность дигидропиримидин дегидрогеназы; • ослабленные пациенты.
Применение при беременности и в период лактации 5-фторурацил относится к препаратам категории **D**. Контролируемых исследований по применению 5-фторурацила у беременных женщин нет, однако, на основании фармакологических и токсикологических характеристик 5-фторурацила, можно предположить, что при назначении беременным	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Беременность* Фторурацил может обладать мутагенным эффектом и не должен применяться во время беременности. Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после применения фторурацила.

женщинам 5- фторурацил может оказать повреждающее действие на плод. В исследованиях репродуктивное™ на животных назначение 5-фторурацила сопровождалось увеличением гибели эмбрионов и тератогенным действием, что является ожидаемым эффектом производных фторпиримидина. 5-фторурацил следует считать потенциальным тератогеном для человека. Во время беременности применять 5-фторурацил не следует. Если 5-фторурацил назначают во время беременности или если беременность возникает у пациентки, уже принимающей этот препарат, ее следует предупредить о возможной опасности для плода. Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение 5- фторурацилом только при условии применения надежной контрацепции. Неизвестно, выделяется ли 5-фторурацил и ее метаболиты с грудным молоком. Поскольку в грудное молоко человека попадают многие препараты, а также из-за возможных тяжелых побочных	*Грудное вскармливание* Применение фторурацила во время грудного вскармливания противопоказано. *Фертильность* Фторурацил может вызвать генетические нарушения. Мужчины, получающие терапию фторурацилом, должны использовать эффективные методы контрацепции во время и в течение 6 месяцев после применения фторурацила. Следует проконсультироваться с врачом о возможности криоконсервации спермы до начала лечения из-за возможного необратимого бесплодия вследствие применения фторурацила.

реакций у грудных детей, назначения 5-фторурацила кормящей матери следует избегать, или в период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.	
Способ применения и дозы Доза и схема терапии определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента и вида рака, а также в зависимости применяется ли 5-фторурацил в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Начинать лечение необходимо в условиях стационара. Препарат вводят внутривенно струйно или путем медленной инфузии, внутриартериально, внутриполостно. Суточная доза 5-фторурацила не должна превышать 1 г. Рекомендуются следующие дозы и режимы: -500 мг/м^2 или 12-13,5 мг/кг ежедневно в течение 3-5 дней, интервал между курсами - 4 недели; -600 мг/м^2 или 15 мг/кг (высшая разовая доза 1 г) 1 раз в неделю, 6-10 доз;	**Способ применения и дозы** Доза и схема терапии определяются индивидуально в зависимости от состояния пациента и вида рака, а также в зависимости от того, применяется ли фторурацил в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Начинать лечение необходимо в условиях стационара. Препарат вводят внутривенно струйно или путем медленной инфузии, внутриартериально, внутриполостно. Суточная доза фторурацила не должна превышать 1 г. Рекомендуются следующие дозы и режимы: - 500 мг/м^2 или 12-13,5 мг/кг ежедневно в течение 3-5 дней, интервал между курсами - 4 недели;

-600 мг/м^2 в 1 и 8 дни внутривенно в комбинациях с другими цитостатиками; -1 г/м^2/сутки внутривенно капельно в виде постоянной инфузии в течении 96-120 часов. При применении в сочетании с кальция фолинатом дозу фторурацила обычно уменьшают на 25-30%.	- 600 мг/м^2 или 15 мг/кг (высшая разовая доза 1 г) 1 раз в неделю, 6-10 доз; - 600 мг/м^2 в 1 и 8 дни внутривенно в комбинациях с другими цитостатиками; - 1 г/м^2/сутки внутривенно капельно в виде постоянной инфузии в течении 96-120 часов. При применении в сочетании с кальция фолинатом дозу фторурацила обычно уменьшают на 25 - 30 %. Фторурацил следует разводить только физиологическим раствором или 5 % раствором глюкозы. Фторурацил нельзя разводить растворами с pH < 8, так как в этой среде фторурацил образует осадок.
Побочное действие По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота	**Побочное действие** Наиболее частыми и серьезными нежелательными реакциями при применении фторурцацила являются гематологическая токсичность и нарушения со стороны ЖКТ. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с

неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Со стороны системы крови и лимфатической системы* *очень часто:* миелосупрессия (дозолимитирующая), нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, анемия, панцитопения. Наиболее значительное падение количества лейкоцитов обычно наблюдается с 9 по 14 день (вплоть до 25 дня), тромбоцитов - с 7 по 17 день лечения. *Со стороны иммунной системы* *очень часто:* иммуносупрессия с увеличением частоты возникновения инфекционных заболеваний; *редко:* генерализованные аллергические реакции, анафилактический шок; *частота неизвестна:* развитие вторичных инфекций, сепсис. *Эндокринные нарушения* *частота неизвестна:* повышение общего тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в плазме крови, без повышения содержания	их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *очень часто*: миелосупрессия (дозолимитирующая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), анемия, носовое кровотечение; *часто*: фебрильная нейтропения; *очень редко*: агранулоцитоз, панцитопения. Наиболее значительное падение количества лейкоцитов обычно наблюдается с 9 по 14 день (вплоть до 25 дня), тромбоцитов - с 7 по 17 день лечения. *Нарушения со стороны иммунной системы* *очень часто*: иммуносупрессия с увеличением частоты возникновения инфекционных заболеваний;

свободного T_4 и тиреотропного гормона (ТТГ) и без клинических признаков гипертиреоза. *Со стороны питания и обмена веществ* *очень часто:* гиперурикемия. *Со стороны нервной системы* *нечасто:* нистагм, головная боль, вертиго, транзиторный обратимый церебральный синдром (атаксия, спутанность сознания, экстрапирамидальные двигательные и кортикальные расстройства), сонливость, эйфория, ретробульбарный неврит; *очень редко:* лейкоэнцефалопатия с такими симптомами как атаксия, нарушение речи, нарушение ориентации, миастения, афазия, судороги, кома (поле применения фторурацила в высоких дозах или у пациентов с недостаточностью дигидропиримидин дегидрогеназы), инфаркт головного мозга (при комбинированной терапии с митомицином или цисплатином). *Со стороны органов чувств* *нечасто:* конъюктивит, избыточное слезотечение вследствие стеноза	*редко*: генерализованные аллергические реакции, анафилактический шок; *частота неизвестна*: развитие вторичных инфекций, сепсис. *Нарушения со стороны эндокринной системы* *частота неизвестна*: повышение общего тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в плазме крови, без повышения содержания свободного T_4 и тиреотропного гормона (ТТГ) и без клинических признаков гипертиреоза. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* *очень часто*: гиперурикемия. *Нарушения со стороны нервной системы* *нечасто*: нистагм, головная боль, вертиго, паркинсонизм, пирамидные симптомы, транзиторный обратимый церебральный синдром (атаксия, спутанность сознания, экстрапирамидальные двигательные и кортикальные расстройства), сонливость, эйфория, ретробульбарный неврит;

протоков, блефарит, выворот века, светобоязнь, неврит зрительного нерва, ограничение подвижности глаз(-а), нарушение зрения, корковая слепота (при высоких дозах), *Со стороны сердечно-сосудистой системы* *очень часто:* ишемические изменения на ЭКГ; *часто:* боли в области сердца; *нечасто:* аритмии, ишемия, инфаркт миокарда, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, снижение артериального давления, кардиогенный шок, сердечная недостаточность; *редко:* нарушение периферического, церебрального кровообращения, синдром Рейно, тромбофлебит, тромбоэмболия; *очень редко:* стенокардия, остановка сердца, внезапная сердечная смерть. *Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *очень часто:* носовое кровотечение, бронхоспазм, кашель, одышка. *Со стороны пищеварительной системы*	*редко*: периферическая нейропатия (при применении в сочетании с лучевой терапией); *очень редко*: дисгевзия, лейкоэнцефалопатия с такими симптомами как атаксия, нарушение речи, нарушение ориентации, миастения, афазия, судороги, кома (поле применения фторурацила в высоких дозах или у пациентов с недостаточностью дигидропиримидин дегидрогеназы), инфаркт головного мозга (при комбинированной терапии с митомицином или цисплатином). *Нарушения со стороны органа зрения* *нечасто*: конъюнктивит, избыточное слезотечение вследствие стеноза протоков, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, блефарит, выворот века (эктропион) обусловленный шрамами или фиброзом слезных желез, светобоязнь, неврит зрительного нерва, ограничение подвижности глаз(-а), нарушение зрения, корковая слепота (при высоких дозах); *Нарушения со стороны сердца*

очень часто: снижение аппетита, воспаление и/или изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (в том числе стоматит, эзофагит, фарингит, проктит), диарея, тошнота, рвота, анорексия; *нечасто:* обезвоживание, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, повреждение клеток печени, нарушение функции печени; *очень редко:* холецистит, некроз печени (в том числе с летальным исходом); *частота неизвестна:* изжога, изменение вкуса. *Со стороны мочеполовой системы* *нечасто:* почечная недостаточность, обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии. *Со стороны кожи и подкожных тканей* *очень часто:* алопеция (обратимая), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ощущение покалывания в кистях и стопах с последующим появлением боли,	*очень часто*: ишемические изменения на ЭКГ; *часто*: боли в области сердца; *нечасто*: аритмии, ишемия, инфаркт миокарда, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, кардиогенный шок, сердечная недостаточность; *очень редко*: стенокардия, остановка сердца, внезапная сердечная смерть. *Нарушения со стороны сосудов* *нечасто*: снижение артериального давления; *редко*: тромбофлебит; *частота неизвестна*: нарушение периферического, церебрального и интестинального кровообращения, синдром Рейно, тромбоэмболия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* *очень часто*: бронхоспазм. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *очень часто*: снижение аппетита, воспаление и/или изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (в том числе стоматит, эзофагит, фарингит,

гиперемии, опухания и шелушения кожи); *нечасто:* гиперпигментация или депигментация кожи в виде полос вблизи вен, сухость кожи, трещины кожи, эритема, зуд кожных покровов, сыпь, телеангиоэктазии, изменение (онихолизис, боль и утолщение ногтевого ложа, паронихия) и схождение ногтевых пластинок (редко), фотосенсибилизация; *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто:* повышенная утомляемость, лихорадка, слабость; *частота неизвестна:* тромбофлебит в месте введения.	проктит), диарея, тошнота, рвота, анорексия; *нечасто*: обезвоживание, сепсис, а также изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта, нарушение функции печени; *частота неизвестна*: изжога. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *нечасто*: повреждение клеток печени, некалькулезный холецистит; *очень редко*: некроз печени (в том числе с летальным исходом). *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *нечасто*: почечная недостаточность. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* *нечасто*: обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *очень часто*: алопеция (обратимая), удлинение сроков заживления ран, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ощущение покалывания в кистях и стопах с последующим появлением боли,

	гиперемии, опухания и шелушения кожи); *нечасто*: экзантемы, гиперпигментация или депигментация кожи в виде полос вблизи вен, сухость кожи, трещины кожи, эритема, зуд кожных покровов, макулопапулезная сыпь, телеангиоэктазии, изменение (онихолизис, боль и утолщение ногтевого ложа, паронихия) и схождение ногтевых пластинок (редко), фотосенсибилизация, дерматит, крапивница. При внутривенном болюсном введении фторурацила синдром ладонно-подошвенной эритродизэстезии развивается *часто*. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* *очень часто*: повышенная утомляемость, общая астения, лихорадка, слабость, снижение мотивации; *частота неизвестна*: тромбофлебит в месте введения.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Кальция фолинат усиливает терапевтический и токсический эффекты фторурацила. Выраженная диарея, иногда с летальным исходом может возникнуть, как клиническое проявление данного взаимодействия. Наиболее часто такое осложнение с летальным исходом возникало при применении 600 мг/м^2 фторурацила внутривенно болюсно один раз в неделю, в комбинации с кальция фолинатом. Применение в комбинации с *другими цитостатиками и интерфероном-альфа* также может наблюдаться усиление, как противоопухолевого эффекта, так и токсичности фторурацила. При применении в комбинации с *лучевой терапией* фторурацил может потенцировать кожную токсичность первой. При длительном совместном применении с *митомицином* наблюдалось появление гемолитического уремического синдрома. При комбинированной терапии в сочетании с *другими препаратами,*	*Кальция фолинат* усиливает терапевтический и токсический эффекты фторурацила. Выраженная диарея, иногда с летальным исходом может возникнуть, как клиническое проявление данного взаимодействия. Наиболее часто такое осложнение с летальным исходом возникало при применении 600 мг/м^2 фторурацила внутривенно болюсно один раз в неделю, в комбинации с кальция фолинатом. Фторурацил нельзя смешивать с кальция фолинатом в одном инфузионном растворе, так как это может привести к образованию осадка. Было доказано, что фторурацил 50 мг/мл несовместим с кальция фолинатом 20 мг/мл, с 5 % водным раствором декстрозы или без него, при смешивании в разных количествах и хранении в контейнерах из поливинилхлорида (ПВХ) при температуре 4°С, 23°С или 32°С. Применение в комбинации с *другими цитостатиками и интерфероном-альфа* также может наблюдаться усиление, как противоопухолевого

угнетающими функцию костного мозга, требуется коррекция дозы фторурацила. При одновременном применении фторурацила и *антрациклинов* может усиливаться кардиотоксический эффект последних. При одновременном применении с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, ответственного за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность фторурацила. Поэтому интервал между применением фторурацила и бривудина, соривудина или их аналогов должен составлять не менее 4 недель. При необходимости, перед началом терапии рекомендуется определение активности фермента дигидропиримидин дегидрогеназы. При одновременном применении *фенитоина* и фторурацила, повышается плазменная концентрация фенитоина, что может привести к появлению симптомов интоксикации.	эффекта, так и токсичности фторурацила. При применении в комбинации с *лучевой терапией* фторурацил может потенцировать кожную токсичность первой. При длительном совместном применении с *митомицином* наблюдалось появление гемолитического уремического синдрома. При комбинированной терапии в сочетании с *другими препаратами, угнетающими функцию костного мозга,* требуется коррекция дозы фторурацила. При одновременном применении фторурацила и *антрациклинов* может усиливаться кардиотоксический эффект последних. При одновременном применении с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, ответственного за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность фторурацила. Поэтому интервал между применением

Фторурацил не следует применять после и совместно с терапией *аминофеназоном, фенилбутазоном и сульфонамидом.* *Хлордиазепоксид, дисулъфирам, гризеофульвин и изониазид* могут усиливать активность фторурацила. Фторурацил может снижать иммунологический ответ на *вакцинацию.* Применение живых вакцин в период лечения фторурацилом может привести к усиленной репликации вируса. *Левамизол* может усиливать гепатотоксичность фторурацила. Имеются сообщения о снижении времени свертывания крови по Квику при одновременном применении *варфарина* и фторурацила, а также в комбинации с *левамизолом*. *Метронидазол, цименидин* и *аллопуринол* могут повышать концентрацию фторурацила в плазме крови, тем самым повышая его токсические эффекты. *Тиазидные диуретики* могут усиливать миелотоксичность фторурацила.	фторурацила и бривудина, соривудина или их аналогов должен составлять не менее 4 недель. При необходимости, перед началом терапии рекомендуется определение активности фермента дигидропиримидин дегидрогеназы. При одновременном применении *фенитоина* и фторурацила, повышается плазменная концентрация фенитоина, что может привести к появлению симптомов интоксикации. Фторурацил не следует применять после и совместно с терапией *аминофеназоном, фенилбутазоном и сульфонамидом.* *Хлордиазепоксид, дисулъфирам, гризеофульвин и изониазид* могут усиливать активность фторурацила. Фторурацил может снижать иммунологический ответ на *вакцинацию.* Применение живых вакцин в период лечения фторурацилом может привести к усиленной репликации вируса. *Левамизол* может усиливать гепатотоксичность фторурацила.

При одновременном применении фторурацила, *кальция фолината и винорельбина* возможно развитие серьезного воспаления слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, в том числе с летальным исходом. У пациентов с раком молочной железы, получающих комбинированную терапию с *циклофосфамидом, метотрексатом*, фторурацил и тамоксифен увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений. При применении фторурацила возможны ложно-положительные результаты при определении билирубина и 5-гидроксииндол уксусной кислоты в моче.	Имеются сообщения о снижении времени свертывания крови по Квику при одновременном применении *варфарина* и фторурацила, а также в комбинации с *левамизолом*. *Метронидазол, циметидин* и *аллопуринол* могут повышать концентрацию фторурацила в плазме крови, тем самым повышая его токсические эффекты. *Тиазидные диуретики* могут усиливать миелотоксичность фторурацила. При одновременном применении фторурацила, *кальция фолината и винорельбина* возможно развитие серьезного воспаления слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта, в том числе с летальным исходом. У пациентов с раком молочной железы, получающих комбинированную терапию с *циклофосфамидом, метотрексатом*, фторурацил и тамоксифен увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений. При применении фторурацила возможны ложно-положительные

	результаты при определении билирубина и 5-гидроксииндол уксусной кислоты в моче. Фторурацил не следует смешивать с растворами, содержащими другие химиотерапевтические вещества. Сообщалось о несовместимости со следующими веществами: цисплатин, цитарабин, диазепам, доксорубицин, дроперидол, филграстим, галлия нитрат, лейковорин, метотрексат, метоклопрамид, морфин, ондансетрон, растворы для парентерального питания, винорелбин.
Особые указания Лечение препаратом 5-фторурацил-Эбеве должно осуществляться под наблюдением врача-онколога, имеющего опыт применения антиметаболитов. Принимая во внимание риск развития тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах безопасности.	**Особые указания** Лечение препаратом 5-Фторурацил-Эбеве должно осуществляться под наблюдением врача-онколога, имеющего опыт применения антиметаболитов. Принимая во внимание риск развития тяжелых токсических реакций, в том числе с летальным исходом, врач обязан подробно проинформировать пациента о возможном риске и необходимых мерах безопасности.

Начинать лечение необходимо в условиях стационара. Перед применением раствора 5-фторурацил-Эбеве в случае образования осадка под воздействием низких температур раствор следует нагреть до 60 °С, энергично встряхивая, и затем охладить до комнатной температуры. Если осадок не растворился, препарат необходимо утилизировать с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов. При адекватно подобранной терапии препаратом 5-фторурацил-Эбеве обычно развивается лейкопения. Минимальное количество лейкоцитов обычно наблюдается в период между 7-14 днями первого курса терапии, но иногда этот минимум может наблюдаться и через 20 дней, который возвращается к норме к 30 дню терапии. В процессе терапии препаратом 5-фторурацил-Эбеве необходимо не реже одного раза в неделю выполнять клинический анализ крови. При появлении стоматита, диареи, кровотечения из желудочно-	Начинать лечение необходимо в условиях стационара. Перед применением раствора 5-Фторурацил-Эбеве в случае образования осадка под воздействием низких температур раствор следует нагреть до 60°С, энергично встряхивая, и затем охладить до комнатной температуры. Если осадок не растворился, препарат необходимо утилизировать с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов. Применять можно только свежеприготовленный раствор и только однократно. При адекватно подобранной терапии препаратом 5-Фторурацил-Эбеве обычно развивается лейкопения. Минимальное количество лейкоцитов обычно наблюдается в период между 7 - 14 днями первого курса терапии, но иногда этот минимум может наблюдаться и через 20 дней, который возвращается к норме к 30 дню терапии. В процессе терапии препаратом 5-Фторурацил-Эбеве необходимо не реже одного раза в неделю выполнять клинический анализ крови.

кишечного тракта или любой другой локализации, лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов. При диареи легкой степени тяжести может быть достаточно применения только противодиарейных средств. При значительном снижении массы тела, сниженной функции костного мозга, нарушении функции печени или почек, в ранний послеоперационный период (до 30 дней) после обширного хирургического вмешательства начальная доза должна быть уменьшена на 1/3 или 1/2. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, ранее подвергавшихся воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получавших алкилирующие препараты. Поскольку при одновременном применении с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность фторурацила, необходим перерыв	При появлении стоматита, диареи, кровотечения из желудочно-кишечного тракта или любой другой локализации, лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов. При диарее легкой степени тяжести может быть достаточно применения только противодиарейных средств. При применении фторурацила в виде непрерывной внутривенной инфузии больше вероятность, что стоматит, а не миелосупрессия, будет являться дозолимитирующим фактором. При значительном снижении массы тела, сниженной функции костного мозга, нарушении функции печени или почек, в ранний послеоперационный период (до 30 дней) после обширного хирургического вмешательства начальная доза должна быть уменьшена на 1/3 или 1/2. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, ранее подвергавшихся воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получавших алкилирующие препараты.

перед приемом препарата 5-фторурацил-Эбеве для восстановления активности эндогенных и фторированных пиримидинов, как минимум 4 недели. При применении препарата 5-фторурацил-Эбеве возможно появление признаков кардиотоксичности. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов, испытывающих боль в груди во время курсов лечения, или пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. До и во время терапии препаратом 5-фторурацил-Эбеве рекомендуется: • ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта и глотки; • выполнять клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови перед каждым применением препарата; • корригировать водно-электролитный баланс; • оценивать функцию печени (активность «печеночных» ферментов). При одновременном применении фторурацила и пероральных	Поскольку при одновременном применении с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность фторурацила, необходим перерыв перед приемом препарата 5-Фторурацил-Эбеве для восстановления активности эндогенных и фторированных пиримидинов, как минимум 4 недели. При применении препарата 5-Фторурацил-Эбеве возможно появление признаков кардиотоксичности. Наиболее часто симптомы кардиотоксичности проявляются во время или в течение нескольких часов после первого цикла лечения. У пациентов с ишемической болезнью сердца или кардиомиопатией существует повышенный риск кардиотоксичности. На ЭКГ часто обнаруживаются отклонения, характерные для ишемии. До и во время терапии препаратом 5-Фторурацил-Эбеве рекомендуется:

антикоагулянтов необходимо тщательно контролировать свертываемость крови (например, протромбиновый индекс). В период применения препарата 5-фторурацил-Эбеве противопоказано применение живых вакцин, а также следует избегать контакта с людьми, недавно вакцинированными против полиомиелита. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом 5-фторурацил-Эбеве и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции. В связи с тем, что фторурацил обладает мутагенными и канцерогенными свойствами, разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься подготовленный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора фторурацила на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой	• ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта и глотки; • выполнять клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови перед каждым применением препарата; • корригировать водно-электролитный баланс; • оценивать функцию печени (активность «печеночных» трансаминаз). При одновременном применении фторурацила и пероральных антикоагулянтов необходимо тщательно контролировать свертываемость крови (например, протромбиновый индекс). В период применения препарата 5-Фторурацил-Эбеве противопоказано применение живых вакцин, а также следует избегать контакта с людьми, недавно вакцинированными против полиомиелита. Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста во время лечения препаратом 5-Фторурацил-Эбеве и как минимум в течение 6

(халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании фторурацила на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть мылом и водой либо (глаза) большим количеством воды. Беременный персонал должен быть отстранен от работы с фторурацилом.	месяцев после следует применять надежные методы контрацепции. В связи с тем, что фторурацил обладает мутагенными и канцерогенными свойствами, разводить препарат следует в асептических условиях в специально отведенном помещении. Этим должен заниматься подготовленный персонал. Необходимо принимать все меры для предотвращения попадания раствора фторурацила на кожу и слизистые оболочки, в частности пользоваться защитной одеждой (халат, шапочка, маска, очки и одноразовые перчатки). При попадании фторурацила на кожу или слизистые оболочки необходимо тщательно промыть поверхность мылом и водой, при попадании на слизистую оболочку глаз - большим количеством воды. Беременный персонал должен быть отстранен от работы с фторурацилом.
Сведения о возможном влиянии 5-фгорурацил-Эбеве на способность управлять транспортными средствами, механизмами	**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких как сонливость, головная боль и спутанность сознания, следует соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. **Условия отпуска** По рецепту.	Фторурацил может вызывать тошноту и рвоту, таким образом, косвенно влияя на способность управлять транспортными средствами и механизмами. По этой причине следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами во время применения фторурацила. **Условия отпуска** Отпускают по рецепту.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»

Слизкова К.Ш.