МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П015232/01-060819
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

5-Фторурацил-Эбеве

наименование лекарственного препарата

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

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

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 060819 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
	Торговое наименование: 5-Фторурацил-Эбеве.
Международное непатентованное название: фторурацил.	**Международное непатентованное наименование:** фторурацил.
Противопоказания • повышенная чувствительность к фторурацилу и/или любому другому компоненту препарата; • выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; • угнетение костно-мозгового кроветворения;	**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; • 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.	• активное кровотечение; • стоматит, изъязвления слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта; • псевдомембранозный энтероколит; • тяжелые инфекции; • тяжелые нарушения функции печени; • тяжелые нарушения функции почек; • беременность; • период грудного вскармливания (в ходе терапии и в течение 2 недель после последнего введения препарата); • детский возраст; • комбинация с ингибиторами дигидропиримидиндегидро-геназы (бривудин, соривудин); • установленный полный дефицит активности дигидропиримидиндегидро-геназы (ДПД); • ослабленные пациенты.
Меры предосторожности при применении	**С осторожностью** С осторожностью препарат применяют у пациентов с почечной

С осторожностью препарат применяют у пациентов с почечной недостаточностью; печеночной недостаточностью; острыми инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. туберкулез, ветряная оспа, опоясывающий лишай); сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе; инфильтрацией костного мозга JI опухолевыми клетками, ранее проводившейся лучевой терапией или химиотерапией.	недостаточностью легкой и средней степени тяжести; печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; острыми инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. туберкулез, ветряная оспа, опоясывающий лишай); сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе; инфильтрацией костного мозга JI опухолевыми клетками, ранее проводившейся лучевой терапией или химиотерапией; у пациентов с частичным дефицитом ДПД.
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. *Грудное вскармливание*	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** *Беременность* Фторурацил может оказывать мутагенное действие и не должен применяться в период беременности. Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время лечения фторурацилом и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания. Если пациентка

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.	забеременеет во время лечения препаратом, следует рассмотреть вопрос о генетическом консультировании. *Период грудного вскармливания* Грудное вскармливание противопоказано во время применения фторурацила и в течение 2 недель после последнего применения препарата. *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.
Побочное действие Наиболее частыми и серьезными нежелательными реакциями при применении фторурцацила являются	**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 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.	гематологическая токсичность и нарушения со стороны ЖКТ. 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 неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. *Инфекционные и паразитарные заболевания* *очень часто*: инфекции. *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

Нарушения 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. *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,	25 дня), тромбоцитов - с 7 по 17 день лечения. *Нарушения 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. *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

экстрапирамидальные двигательные и кортикальные расстройства), сонливость, эйфория, ретробульбарный неврит; *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). <u>*Нарушения со стороны органа зрения*</u> *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	церебральный синдром (атаксия, спутанность сознания, экстрапирамидальные двигательные и кортикальные расстройства), сонливость, эйфория, ретробульбарный неврит; *редко*: периферическая нейропатия (при применении в сочетании с лучевой терапией); *очень редко*: дисгевзия, лейкоэнцефалопатия с такими симптомами как атаксия, нарушение речи, спутанность сознания, нарушение ориентации, миастения, афазия, судороги, кома, инфаркт головного мозга (при комбинированной терапии с митомицином или цисплатином); *частота неизвестна*: печеночная энцефалопатия. <u>*Нарушения со стороны органа зрения*</u> *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

глаз(-а), нарушение зрения, корковая слепота (при высоких дозах); *Нарушения со стороны сердца* *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-	нерва, диплопия, ограничение подвижности глаз(-а), нарушение зрения, корковая слепота (при высоких дозах). *Нарушения со стороны сердца* *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; *частота неизвестна*: перикардит. *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*

кишечного тракта (в том числе стоматит, эзофагит, фарингит, 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	*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, сепсис, а также изъязвления и кровотечения из желудочно-кишечного тракта, отслойка некротизированного эпителия слизистых оболочек, 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.

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.	*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 (диффузная поверхностная синяя пигментация, гиперпигментация, ониходистрофия, онихолизис, боль и утолщение ногтевого ложа, паронихий) 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 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. 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 %	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Любые лечебные мероприятия, ухудшающие физическое состояние пациента или угнетающие функцию кроветворения (например, другие цитостатики), могут усиливать токсичность фторурацила. *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.

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 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	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 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.

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. Фторурацил не следует применять после и совместно с терапией *аминофеназоном, фенилбутазоном и сульфонамидом.*	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 дигидропиримидиндегидрогиназы, 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 дигидропиримидиндегидрогеназы. При одновременном применении *фенитоина* и фторурацила, повышается плазменная концентрация фенитоина, что может

Хлордиазепоксид, дисульфирам, 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, 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-	привести к появлению симптомов интоксикации. Фторурацил не следует применять после и совместно с терапией *аминофеназоном, фенилбутазоном и сульфонамидом.* *Хлордиазепоксид, дисульфирам, 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 (часто отмечается повышение активности щелочной фосфатазы, «печеночных» трансаминаз или билирубина). Имеются сообщения о снижении времени свертывания крови по Квику при одновременном применении *варфарина* и фторурацила, а также в комбинации с *левамизолом*. *Метронидазол, циметидин, интерфероны* и *аллопуринол* могут повышать концентрацию

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.	фторурацила в плазме крови, тем самым повышая его токсические эффекты. У пациенток, принимающих тиазидные диуретики совместно с циклофосфамидом, метотрексатом и фторурацилом, отмечалось более выраженное снижение числа гранулоцитов по сравнению с такой же цитостатической терапией без применения тиазидных диуретиков. При одновременном применении *винорелбина* и фторурацила/*фолиновой кислоты* возможно развитие выраженного 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*, фторурацилом и тамоксифеном, увеличивается 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. Начинать лечение необходимо в условиях стационара.	**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. 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. При появлении стоматита, диареи, кровотечения из желудочно-	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. *Кардиотоксичность* Применение фторпиримидинов связано с проявлениями кардиотоксичности, в том числе развитием инфаркта миокарда, стенокардии, аритмий, миокардита, кардиогенного шока, внезапной сердечной смерти и изменений на ЭКГ (включая очень редкие случаи удлинения интервала QT). Эти нежелательные реакции более часто встречаются при непрерывном внутривенном введении фторурацила, чем при внутривенном болюсном введении. Ишемическая болезнь сердца в анамнезе может

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. Поскольку при одновременном применении с ингибиторами	быть фактором риска развития нежелательных реакций со стороны сердца. Следовательно, следует соблюдать осторожность при лечении пациентов, испытывающих боли в сердце во время курсов лечения, или пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. При применении фторурацила необходимо регулярно контролировать функцию сердца. В случае развития выраженной кардиотоксичности лечение должно быть прекращено. *Энцефалопатия* При постмаркетинговых исследованиях фторурацила сообщалось о случаях развития энцефалопатии (в том числе печеночной энцефалопатии и лейкоэнцефалопатии). Признаками и симптомами энцефалопатии являются изменение ментального статуса, спутанность сознания, дезориентация, кома или атаксия. При развитии любого из этих симптомов следует немедленно приостановить лечение и определить уровень аммиака в плазме крови. При повышенной концентрации аммиака в

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: • ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта и глотки;	плазме крови следует начать терапию с целью его снижения. Необходимо соблюдать осторожность при применении фторурацила у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. У пациентов со сниженной функцией почек/печени возрастает риск развития гипераммониемии и печеночной энцефалопатии. *Недостаточность дигидропиримидиндегидрогеназы* Редко и внезапно развивающаяся при применении фторурацила выраженная токсичность (например, стоматит, диарея, воспаление слизистых оболочек, нейтропения и нейротоксичность) была связана со сниженной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). У пациентов, у которых активность ДПД, фермента, участвующего в катаболизме фторурацила, снижена или отсутствует, существует повышенный риск развития тяжелых, жизнеугрожающих или летальных

• 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 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.	нежелательных реакций, вызванных применением фторурацила. Хотя недостаточность ДПД не может быть точно определена, известно, что пациенты с определенными гомозиготными и определенными сложными гетерозиготными мутациями в локусах гена DYPD (например, DPYD*2A, варианты c.1679T>G, c.2846A>T и c.1236G>A/HapB3), которые могут привести к полному или почти полному дефициту ДПД (по данным лабораторных анализов), имеют наиболее высокий риск развития жизнеугрожающих или летальных нежелательных реакций и не должны получать лечение фторурацилом (см. раздел «Противопоказания»). При полном отсутствии активности ДПД ни один режим дозирования не был признан безопасным. Частота гетерозиготного генотипа DYPD*2A гена DYPD у пациентов европеоидной расы составляет около 1 %, 1,1 % для варианта c.2846A>T, 2,6 – 6,3 % для варианта c.1236G>A/HapB3 и 0,07 – 0,1 % для c.1679T>G. Рекомендуется

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.	генотипирование для данных аллелей с целью выявления пациентов с повышенным риском развития выраженных токсических реакций. Данные о частоте встречаемости этих вариантов гена DYPD у других рас лимитированы. Нельзя исключить, что существуют другие варианты этого гена, связанные с повышенным риском развития выраженной токсичности. Лечение пациентов с частичной недостаточностью ДПД (с гетерозиготными мутациями гена DYPD), при условии, что польза от применения фторурацила превосходит риски, должно осуществляться с крайней осторожностью, при частом наблюдении и коррекцией доз в зависимости от выраженности токсических реакций. Для этой группы пациентов может потребоваться снижение начальной дозы во избежание выраженной токсичности. По результатам специфических тестов оказалось недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать особый режим

	дозирования для пациентов с частичной недостаточностью ДПД. Сообщалось о том, что варианты c.1679T>G гена DPYD*2A вызывали более выраженный дефицит, и, соответственно, более высокий риск нежелательных реакций по сравнению с другими вариантами. Влияние применения сниженных доз на эффективность препарата на данный момент неясно. Поэтому при отсутствии выраженной токсичности доза препарата может быть увеличена при условии тщательного наблюдения за пациентом. Пациенты, у которых не были обнаружены приведенные выше аллели, также могут иметь риск развития тяжелых нежелательных реакций. У пациентов с недиагностированной недостаточностью ДПД, получающих лечение фторурацилом, а также у пациентов, у которых не было обнаружено специфических вариантов гена DYPD, возможно развитие жизнеугрожающей токсичности в виде острой передозировки. В случае острой

	токсичности 2 – 4-ой степени применение препарата стоит немедленно прекратить. Решение об окончательной отмене терапии должно приниматься, основываясь на манифестации, длительности и тяжести наблюдаемых токсических реакций. 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-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. 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. 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» 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 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, по возможности с ламинарным током воздуха. 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. **Владелец регистрационного удостоверения** Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения;
Производитель ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, А-4866, Унтерах, Австрия	**Производитель** ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг.КГ, Мондзеештрассе 11, А-4866 Унтерах-ам-Аттерзее, Австрия.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз» Припорова А.А.