МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

Фторурацил-Дарница

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Фторурацил-Дарница

Международное непатентованное название (МНН): фторурацил

Лекарственная форма

Раствор для внутрисосудистого и внутриполостного введения.

Состав:

1мл препарата содержит:

действующее вещество: фторурацил 50 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидроксид до pH от 9,0 до 10,0, вода для инъекций до 1 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антиметаболит.

Код АТХ: L01B C02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоопухолевое средство из группы антиметаболитов. Является антиметаболитом урацила, конкурирует с ним за тимидилатсинтетазу, блокирует синтез ДНК, вызывает образование структурно несовершенной РНК (путем внедрения в ее синтез), угнетая деление опухолевых клеток. Через несколько часов после введения концентрация в опухолевой ткани выше, чем в здоровой ткани.

Фармакокинетика

Легко проходит гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер, и распределяется в тканях (опухоли, костный мозг, печень и др.) и биологическим жидкостям (внеклеточной, спинномозговой).

Быстро метаболизируется в тканях, через сложный путь метаболических превращений с образованием активного метаболита – фторуридинмонофосфата. Катаболическое расщепление происходит в тканях. T1/2 при внутривенном введении – 16 мин. Выводится преимущественно через дыхательные пути (около 90 % в виде диоксида углерода), почками (7-20 % – в неизмененном виде, 90 % в течение первого часа).

Показания к применению

Рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, первичный рак печени, рак яичников, рак шейки матки, рак вульвы, рак мочевого пузыря, злокачественные опухоли головы и шеи, рак предстательной железы, рак надпочечников, рак полового члена, карциноид.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к фторурацилу и/или любому другому компоненту препарата; выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; стоматит, изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, псевдомембранозный энтероколит; применение в комбинации с ингибиторами дигидропиримидин дегидрогеназы (бривудин, соривудин); беременность и период кормления грудью.

С осторожностью.

Почечная и/или печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т.ч. туберкулез, ветряная оспа, опоясывающий лишай) инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, ранее проводившаяся лучевая терапия или химиотерапия.

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно струйно или путем медленной инфузии, внутриартериально, внутриполостно.

Фторурацил входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи, с чем при выборе пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

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;
- 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 течение 96-120 часов.

При применении в сочетании с кальция фолинатом дозу фторурацила обычно уменьшают на 25-30 %.

Побочное действие

Ниже описаны нежелательные эффекты по частоте их возникновения: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10) нечасто (от > 1/1000 до <1/100), редко (от > 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000).

Со стороны органов кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения; редко – агранулоцитоз. Наибольшее падение

количества лейкоцитов обычно наблюдается с 9 по 14 день (вплоть до 25 дня), тромбоцитов – с 7 по 17 день лечения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, воспаление и/или изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (в том числе стоматит, эзофагит, фарингит, проктит); нечасто – изжога, изменение вкуса, язва желудка, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, нарушение функции печени; очень редко – повреждение клеток печени, некроз печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – боль в области сердца, изменения на электрокардиограмме, стенокардия, тахикардия; нечасто – снижение артериального давления, расширение вен; редко – аритмия, инфаркт миокарда, миокардит, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, острая сердечная недостаточность, ощущение сердцебиения, остановка сердца, васкулит, синдром Рейно, церебральная ишемия, интестинальная ишемия, периферическая ишемия, тромбоэмболия.

Со стороны органов дыхания: нечасто – носовое кровотечение, одышка, бронхоспазм; редко – кашель.

Со стороны нервной системы: часто – сонливость; редко – атаксия, экстрапирамидные нарушения, мозжечковые расстройства, церебральные нарушения, корковые нарушения, нистагм, головная боль, вертиго, паркинсоноподобный синдром, пирамидные симптомы, эйфория, лейкоэнцефалопатия, нарушение речи, афазия, судороги, потеря сознания, поражение зрительного нерва, периферическая нейропатия, спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит; нечасто – повышенное слезотечение, дакриостеноз (сужение носослезного протока), нарушение зрения, светобоязнь, диплопия, снижение зрения, блефарит, эктропион (выворот века), корковая слепота (при высоких дозах).

Со стороны мочеполовой системы: нечасто – почечная недостаточность, обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия (ощущение покалывания в кистях и стопах с последующим появлением боли, гиперемии и опухания); нечасто – дерматит, гиперпигментация или депигментация кожи, изменение ногтевых пластинок, боль/воспаление в области ногтевого ложа, онихолизис, сухость кожи, эрозии кожи, эритема, кожный зуд, телеангиоэктазии, фотосенсибилизация.

Прочие: очень часто – лихорадка, слабость, иммуносупрессия; нечасто – гиперурикемия, дегидратация, тромбофлебит в месте введения; редко – присоединение вторичных инфекций, сепсис, повышение в крови концентрации общего тироксина (Т4) и общего трийодтиронина (Т3); очень редко – анафилактоидные реакции, анафилактический шок.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит и желудочное кровотечение, угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения и агранулоцитоз). *Лечение*: симптоматическая терапия, контроль функции кроветворения на протяжении, как минимум, 4 недель. Специфический антидот к фторурацилу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Кальция фолинат, метотрексат, метронидазол, аллопуринол и циметидин – при одновременном применении биохимически модулируют противоопухолевый эффект и могут усиливать как эффективность, так и токсичность фторурацила. При длительном совместном применении с митомицином наблюдалось развитие гемолитического уремического синдрома. При комбинированной терапии в сочетании с другими препаратами, угнетающими функцию костного мозга, требуется коррекция доз фторурацила. При одновременном применении фторурацила и антрациклинов может усиливаться кардиотоксичность последних. Гемцитабин может увеличивать системную экспозицию фторурацила. Антимикробные и противоязвенные препараты при одновременном применении ингибируют метаболизм и увеличивают плазменную концентрацию, длительность действия и токсичность фторурацила. Варфарин – при одновременном применении с фторурацилом отмечается повышение протромбинового времени и международного нормализованного соотношения (INR). Фенитоин – при одновременном применении повышается токсичность фенитоина. Клозапин не следует применять с фторурацилом в связи с повышением риска развития агранулоцитоза. Левамизол может усиливать гепатотоксичность фторурацила. Тиазиды могут усиливать миелотоксичность фторурацила. При одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, ответственного за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность фторурацила. Фторурацил не следует применять после или совместно с терапией аминофеназоном, фенилбутазоном и сульфонамидами. Хлордиазопоксид, дисульфирам, гризеофульвин и изониазид могут усиливать активность фторурацила. Фторурацил может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном введении с живой вакциной могут развиться тяжелые антигенные реакции. Фторурацил нельзя смешивать в одном флаконе с другими лекарственными средствами в связи с доказанной несовместимостью с многими препаратами.

Особые указания

Лечение фторурацилом должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии. Фторурацил является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность. При

появлении стоматита, диареи, кровотечений лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов. В период лечения необходимо контролировать общее число лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов, тромбоцитов, определять гематокрит, гемоглобин, активность «печеночных» проб и уровень билирубина, осматривать полость рта больного для выявления признаков стоматита. 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. Нуклеозидные аналоги, являющиеся ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогиназы, такие как бривудин и соривудин, могут послужить причиной резкого увеличения концентрации фторурацила в сыворотке крови, которая может привести к летальной токсичности. В связи с этим, интервал между применением фторурацила и применением бривудина и соривудина, а также их аналогов должен составлять не менее 4 недель. Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения фторурацилом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению 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.

Форма выпуска

Раствор для внутрисосудистого и внутриполостного введения.

По 5 мл в ампуле.

По 5 ампул с ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным в контурной ячейковой упаковке. При упаковке ампул с цветным кольцом излома, укладка ножей для вскрытия ампул или скарификаторов ампульных исключается.

По 2 контурные упаковки с инструкцией по применению в пачке. По 10 ампул с инструкцией по применению с ножом для вскрытия ампул или скарификатором ампульным вкладывается в коробку.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте, при температуре от 15°С до 25°С.

Примечание: При хранении препарата при более низких температурах возможно выпадение осадка. В этом случае ампулу следует нагреть до температуры 60°С при энергичном встряхивании, после чего препарат необходимо охладить до температуры 35°С. Если осадок растворится и раствор станет прозрачным, препарат годен к

употреблению.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Предприятие-производитель:

ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»

Юридический адрес: 02093, Украина, г. Киев, ул. Бориспольская, 13

Адрес производства: 02093, Украина, г. Киев, ул. Бориспольская, 13

Тел./факс +38(044) 207-73-27

www.darnitsa.ua

Предприятие, принимающее претензии от потребителей.

ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»

02093, Украина, г. Киев, ул. Бориспольская, 13

Тел./факс +38(044) 207-73-27

vigilance@darnitsa.kiev.ua

Председатель Правления –

Генеральный директор

ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» Г.В. Загорий