

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Фторурацил-РОНЦ®****Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Фторурацил-РОНЦ®**Международное непатентованное наименование:** фторурацил**Лекарственная форма:** раствор для внутрисосудистого и внутримышечного введения**Состав:**

1 мл раствора содержит:

активное вещество: фторурацил 50 мгвспомогательные вещества: натрия гидроксид около 13,7 мг,
вода для инъекций до 1 мл**Описание:** прозрачный от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит.**Код АТХ:** L01BC02**Фармакологические свойства***Фармакодинамика.*

Фторурацил – противоопухолевое (цитостатическое) средство, антиметаболит урацила. Механизм действия обусловлен превращением препарата в тканях в активный метаболит фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление опухолевых клеток. Активные метаболиты локализуются внутри клетки.

Фармакокинетика.

После внутривенного введения препарат быстро биотрансформируется до активного метаболита фторуридина монофосфата и распределяется в опухолевых тканях, слизистой оболочке кишечника, костном мозге, печени и других тканях. Объем распределения

составляет 0,12 л/кг массы тела, связь с белками крови составляет около 10%. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер, попадая в спинномозговую жидкость и ткани головного мозга. Метаболизируется в основном в печени с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения фторурацила зависит от вводимой дозы и составляет 8-22 минуты. Около 20 % препарата выводится почками в неизмененном виде в течение 6 часов (90 % из этого количества выводится в течение 1-го часа) и 60-80 % - через дыхательные пути в форме двуокиси углерода (CO₂), незначительное количество выделяется с желчью.

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 мочевого пузыря, злокачественные опухоли головы и шеи, рак предстательной железы, рак надпочечников, рак вульвы, рак полового члена, карциноид.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к фторурацилу и/или любому другому компоненту препарата;
- комбинация с ингибиторами дигидропиримидин дегидрогеназы (ДПД) (бривудин, соривудин);
- беременность и период лактации;
- выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, угнетение костно-мозгового кроветворения, активное кровотечение;
- стоматит, изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), псевдомембранозный энтероколит;
- острая тяжелая инфекция (в том числе Herpes Zoster, ветряная оспа);
- выраженное нарушение функции почек;
- ослабленные пациенты;
- послеоперационный период менее 30 дней после обширного хирургического вмешательства;
- детский возраст (эффективность и безопасность не доказаны).

С осторожностью

С *осторожностью* назначают препарат больным с почечной и/или печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, острыми инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе туберкулез, ветряная оспа, опоясывающий лишай), инфильтрацией костного мозга

опухолевыми клетками, при ранее проводившейся интенсивной лучевой терапии или химиотерапии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фторурацил противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции при использовании фторурацила.

Фторурацил следует считать потенциальным тератогеном для человека.

Способ применения и дозы

Фторурацил-РОНЦ® 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. Препарат вводят внутривенно струйно или путем медленной инфузии, внутриартериально, внутримышечно.

Рекомендуются следующие дозы и режимы:

- 500 мг/м² или 12-13,5 мг/кг ежедневно в течение 3-5 дней, интервал между курсами - 4 недели;
- 600 мг/м² или 15 мг/кг (высшая разовая доза 1 г) 1 раз в неделю, 6-10 доз;
- 600 мг/м² в 1 и 8 дни внутривенно в комбинациях с другими цитостатиками;
- 1 г/м²/сутки внутривенно капельно в виде постоянной инфузии в течение 96-120 часов.

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

Побочное действие

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (>10 %); часто (>1 %, <10 %); нечасто (>0.1 %, <1 %); редко (>0.01 %, <0.1 %); очень редко (<0.01 %).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто – лейкопения, миелосупрессия, нейтропения; редко – тромбоцитопения, анемия. Наиболее значительное снижение количества лейкоцитов обычно наблюдается с 9 по 14 день (вплоть до 25 дня), тромбоцитов - с 7 по 17 день лечения. Очень редко – панцитопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

очень часто – иммуносупрессия с увеличением частоты возникновения инфекционных заболеваний; редко – генерализованные аллергические реакции, анафилактический шок, кожная сыпь, дерматит, крапивница, гиперемия кожи

ладоней и подошв; 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 питания и обмена веществ

нечасто - гиперурикемия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто – анорексия, снижение аппетита, воспаление и/или изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (в том числе стоматит, глоссит, фарингит, эзофагит, мукозит, проктит); часто – диарея, тошнота, рвота; нечасто – обезвоживание, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, повреждение клеток печени, нарушение функции печени; очень редко – холецистит, некроз печени, в т.ч. с летальным исходом; частота неизвестна – изжога, изменение вкуса.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

очень часто – ишемические изменения на ЭКГ, дилатационная кардиомиопатия; часто – боли в области сердца; нечасто – аритмии, ишемия, снижение артериального давления; редко – инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, миокардит, кардиомиопатия, кардиогенный шок, нарушение периферического церебрального кровообращения, синдром Рейно, тромбофлебит, тромбоэмболия; очень редко – стенокардия, остановка сердца, внезапная смерть.

Нарушения со стороны нервной системы

часто – мозжечковая атаксия, нарушение чувствительности, сонливость, эйфория, нистагм, ретробульбарный неврит, головная боль; нечасто – вертиго, транзиторный церебральный синдром (атаксия, спутанность сознания, экстрапирамидальные двигательные расстройства и кортикальные расстройства); очень редко – лейкоэнцефалопатия с такими симптомами как атаксия, нарушение речи, нарушение ориентации, миастения, афазия, судороги, кома (после применения в высоких дозах или у пациентов с недостаточностью дигидропиримидин дегидрогеназы), инфаркт головного мозга (при комбинированной терапии с цисплатином и митомицином).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень часто – носовое кровотечение, бронхоспазм, кашель, одышка.

Нарушения со стороны органов чувств

редко – конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки глаз, избыточное

слезотечение вследствие стеноза протоков, светобоязнь, неврит зрительного нерва, катаракта, корковая слепота (при высоких дозах), диплопия, нарушение зрения, блефарит, выворот века, ограничение подвижности глаза.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

нечасто – обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии.

Нарушения со стороны кожи, подкожных тканей и кожных придатков

очень часто – алоpecia (обратимая), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ощущение покалывания в кистях и стопах с последующим появлением боли, гиперемии и опухания); нечасто – гиперпигментация кожи, депигментация кожи в виде полос вблизи вен, зуд кожных покровов, сыпь, изменение (онихолизис, боль и утолщение ногтевого ложа, паронихия) и схождение ногтевых пластинок, сухость и трещины кожи, эритема, телеангиоэктазии; редко – фотосенсибилизация.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

нечасто - лихорадка, слабость, тромбофлебит в месте введения.

Передозировка

Симптомы: сонливость, тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит, желудочно-кишечное кровотечение, угнетение функции костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения и агранулоцитоз).

Лечение: симптоматическое. Возможно применение трансфузии лейкоцитарного и тромбоцитарного концентратов, необходимо контролировать электролитный баланс.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Кальция фолинат усиливает терапевтический и токсический эффекты фторурацила.

При применении в комбинации с другими цитостатиками и интерфероном-альфа также может наблюдаться усиление, как противоопухолевого эффекта, так и токсичности фторурацила.

Гемцитабин может увеличивать системную экспозицию фторурацила.

Фенитоин - при одновременном применении повышается токсичность фенитоина.

Клозапин не следует применять с фторурацилом в связи с повышением риска развития агранулоцитоза.

При длительном совместном применении с митомицином наблюдалось появление гемолитико-уремического синдрома.

Фторурацил не следует применять после и совместно с терапией аминофеназоном, фенилбутаноном и сульфонидами.

Хлордiazепоксид, дисульфирам, гризеофульвин и изониазид могут усиливать активность фторурацила.

В связи с подавлением естественных защитных механизмов при лечении фторурацилом возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса или снижение выработки антител в ответ на введение вакцины при вакцинации живыми и инактивированными вакцинами, поэтому интервал между окончанием применения фторурацила и вакцинацией составляет от 3 месяцев до 1 года. Фторурацил может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. При одновременном введении с живой вакциной могут развиваться тяжелые антигенные реакции.

У пациентов с раком молочной железы, получающих терапию циклофосфамидом, метотрексатом, фторурацил увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений. При применении в комбинации с лучевой терапией фторурацил может потенцировать кожную токсичность первой.

Одновременное использование антикоагулянтов, производных кумарина, таких, как варфарин, может повышать антикоагуляционный эффект. При одновременном применении варфарина с фторурацилом отмечается повышение протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО).

Тиазидные диуретики могут усиливать миелосупрессивные эффекты противоопухолевых препаратов.

При применении в комбинации с левамизолом значительно увеличивается степень гепатотоксичности (повышение активности щелочной фосфатазы часто сопровождается увеличением сывороточных трансаминаз или билирубина).

При одновременном приеме с ингибиторами фермента дигидропиримидин дегидрогеназы, ответственного за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (бривудин, соривудин), значительно увеличивается токсичность фторурацила. Интервал между применением бривудина, соривудина или их аналогов и фторурацила должен составлять не менее 4-х недель. При одновременном приеме с препаратом соривудин отмечалась выраженная лейкопения, в некоторых случаях приведшая к летальному исходу.

При комбинированной терапии в сочетании с другими препаратами, угнетающими функцию костного мозга, требуется коррекция доз фторурацила.

При одновременном применении фторурацила и антрациклинов может усиливаться кардиотоксический эффект последних.

Антимикробные (например, метронидазол) и противоязвенные (например, циметидин) препараты при одновременном применении ингибируют метаболизм и увеличивают плазменную концентрацию, длительность действия и токсичность фторурацила.

Метронидазол, циметидин и аллопуринол могут повышать концентрацию фторурацила в плазме, тем самым повышая его токсические эффекты.

При одновременном применении фторурацила, кальция фолината и винорелбина возможно развитие серьезного воспаления слизистых оболочек полости рта и желудочно-кишечного тракта.

При применении фторурацила возможны ложноположительные результаты при определении билирубина и 5-гидроксииндол уксусной кислоты в моче.

Фторурацил нельзя смешивать в одном флаконе с другими лекарственными средствами в связи с доказанной несовместимостью со многими препаратами.

Особые указания

Лечение фторурацилом должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии. 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.

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.

Следует соблюдать осторожность при назначении больным, ранее подвергшимся воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получавшим алкилирующие препараты.

При применении фторурацила возможно появление признаков кардиотоксичности. Следует проявлять осторожность при лечении пациентов, испытывающих боль в груди во время лечения или пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе.

При совместном применении с пероральными антикоагулянтами необходимо тщательно контролировать свертываемость крови, протромбиновый индекс.

При адекватно подобранной терапии с применением фторурацила обычно развивается лейкопения. Минимальное количество 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 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 дегидрогеназы, 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.

В период применения препарата противопоказано введение живых вакцин, следует также избегать контакта с людьми, недавно вакцинированными против полиомиелита.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения фторурацилом и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

В случае образования осадка под воздействием низких температур раствор перед использованием следует нагреть до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, энергично встряхивая, и затем охладить до комнатной температуры. Осадок должен раствориться. Если осадок не растворился, препарат необходимо утилизировать с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Все предметы, материалы и отходы, использованные при приготовлении раствора препарата и его применении, должны быть утилизированы в соответствии со стандартными операционными процедурами по обращению с цитотоксическими препаратами, принятыми в лечебном учреждении, с учетом действующих нормативных актов уничтожения опасных отходов.

Препарат предназначен только для однократного применения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая, что при применении Фторурацила-РОНЦ® у больных могут развиваться тошнота, рвота, дезориентация, спутанность сознания, головная боль, слезотечение, светобоязнь, нарушение зрения и другие симптомы, влияющие на общее состояние, от вождения автомобиля и работы с другими механизмами во время лечения рекомендуется воздержаться.

Форма выпуска

Раствор для внутрисосудистого и внутримышечного введения 50 мг/мл.

По 5 мл, 10 мл, 20 мл или 100 мл во флаконах светозащищенного стекла I гидролитического класса вместимостью 5 мл или 10 мл или 20 мл или 100 мл соответственно, укупоренных пробками из бромбутилового каучука под обкатку алюминиевыми колпачками или алюминиевыми колпачками с пластмассовой вставкой.

По одному флакону в картонной пачке с инструкцией по применению.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

Организация, принимающая претензии потребителей

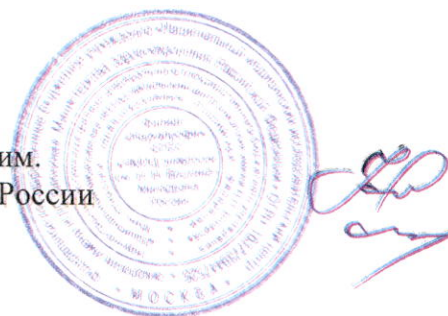
ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России

115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр.18, филиал "Научпрофи" ФГБУ

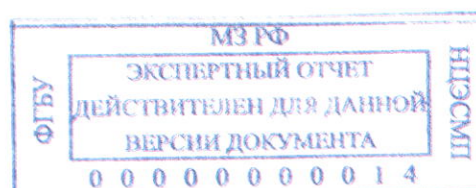
"НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России,

тел./факс: (499) 324-14-34

Директор
филиала "Научпрофи"
ФГБУ "НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина" Минздрава России



С.В. Копачевская



122883