

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фторурацил-ЛЭНС, 50 мг/мл, раствор для внутрисосудистого введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фторурацил.

Каждый мл раствора содержит 50 мг фторурацила.

Каждый флакон 5 мл содержит 250 мг фторурацила.

Каждый флакон 20 мл содержит 1000 мг фторурацила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутрисосудистого введения.

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Фторурацил показан к применению у взрослых при следующих заболеваниях:

- 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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Фторурацил-ЛЭНС должно осуществляться под наблюдением врача-онколога, имеющего опыт применения антиметаболитов. 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.

Режим дозирования

Суточная доза не должна превышать 1 г.

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.

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Фторурацил-ЛЭНС у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата Фторурацил-ЛЭНС перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фторурацилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- Угнетение костно-мозгового кроветворения
- 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 дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) (бривудин, соривудин)
- Установленный полный дефицит активности ДПД
- Ослабленные пациенты

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

С осторожностью препарат применяют у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; острыми инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или бактериальной природы (в том числе туберкулез, ветряная оспа, опоясывающий лишай); сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе; инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, ранее проводившейся лучевой терапии или химиотерапии; у пациентов с частичным дефицитом ДПД.

Особые указания

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.

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 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 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 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, *DYPD*2A*, варианты *с.1679T>G*, *с.2846A>T* и *с.1236G>A/НаpB3*), 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 4.3). 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 *с.2846A>T*, 2,6–6,3 % для варианта *с.1236G>A/НаpB3* и 0,07–0,1 % для *с.1679T>G*. Рекомендуется 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 с.1679T>G гена DYPD*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 Фторурацил-ЛЭНС 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 Фторурацил-ЛЭНС 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 дегидрогеназы (бривудин, соривудин) значительно увеличивается токсичность фторурацила, необходим перерыв перед приемом препарата Фторурацил-ЛЭНС для восстановления активности эндогенных и фторированных пиримидинов, как минимум 4 недели. До и во время терапии препаратом Фторурацил-ЛЭНС рекомендуется:

- ежедневный осмотр слизистой оболочки полости рта и глотки;
- выполнять клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов крови перед каждым применением препарата;
- корректировать 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 Фторурацил-ЛЭНС противопоказано применение живых вакцин, а также следует избегать контакта с людьми, недавно вакцинированными против полиомиелита.

Мужчинам и женщинам репродуктивного возраста во время лечения препаратом Фторурацил-ЛЭНС и как минимум в течение 6 месяцев после следует применять надежные методы контрацепции.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит 170,14 мг натрия на 1000 мг фторурацила. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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/м² 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, 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 дигидропиримидиндегидрогеназы, 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-х недель. При необходимости, перед началом терапии рекомендуется определение активности фермента дигидропиримидиндегидрогеназы.

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*.

Хлордiazепоксид, *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 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, 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 *циклофосфамидом, метотрексатом, фторурацилом и тамоксифеном*, увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 забеременеет во время лечения препаратом, следует рассмотреть вопрос о генетическом консультировании.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая, что при применении препарата Фторурацил-ЛЭНС у пациентов 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 следует воздержаться.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми и серьезными нежелательными реакциями при применении фторурацила являются гематологическая токсичность и нарушения со стороны ЖКТ.

Табличное резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно)

<i>Инфекции и инвазии</i>	
очень часто	инфекции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
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.	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
очень часто	иммуносупрессия с увеличением частоты возникновения инфекционных заболеваний
редко	генерализованные аллергические реакции, анафилактический шок

частота неизвестна	развитие вторичных инфекций, сепсис
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
частота неизвестна	повышение общего тироксина (Т ₄) и трийодтиронина (Т ₃) в плазме крови, без повышения содержания свободного Т ₄ и тиреотропного гормона (ТТГ) и без клинических признаков гипертиреоза
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
очень часто	гиперурикемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
нечасто	нистагм, головная боль, вертиго, паркинсонизм, пирамидные симптомы, транзиторный обратимый 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
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
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, диплопия, ограничение подвижности глаз(-а), нарушение зрения, корковая слепота (при высоких дозах)
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
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
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
нечасто	снижение артериального давления
редко	тромбофлебит
частота неизвестна	нарушение периферического, церебрального и интестинального кровообращения, синдром Рейно, тромбоз эмболия
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
очень часто	бронхоспазм
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
очень часто	снижение аппетита, воспаление и/или изъязвление слизистой оболочки ЖКТ (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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
нечасто	повреждение клеток печени, некалькулезный холецистит
очень редко	некроз печени (в том числе с летальным исходом)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
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, телеангиэктазии, изменение (диффузная 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 эритродизестезии развивается часто.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
нечасто	почечная недостаточность
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
нечасто	обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
очень часто	повышенная утомляемость, общая астения, лихорадка, слабость, снижение мотивации
частота неизвестна	тромбофлебит в месте введения

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Симптоматическое. Специфический антидот к фторурацилу не известен. Возможно применение трансфузии лейкоцитарного и тромбоцитарного концентратов, антибактериальной терапии, необходимо корректировать водно-электролитный баланс. Мониторинг клинического анализа крови необходимо проводить регулярно на протяжении 4-х недель после передозировки препарата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC02

Механизм действия

Фторурацил – противоопухолевое (цитостатическое) средство, антиметаболит урацила. Фторурацил нарушает синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и вызывает образование структурно несовершенной рибонуклеиновой кислоты (РНК), угнетая тем самым деление опухолевых клеток. Механизм действия определяется метаболическим превращением его в 5-фтор-дезоксиуридин-монофосфат и 5-фторуридина трифосфат.

Фармакодинамические эффекты

5-фтор-дезоксиуридин-монофосфат – конкурентный ингибитор фермента тимидинсинтетазы, что ведет к блокированию синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты. Блокирует реакцию метилирования дезоксиуридиновой кислоты и ее превращение в тимидиловую кислоту, что приводит к дефициту тимидина. Фторурацил подавляет синтез рибонуклеиновой кислоты путем включения 5-фторуридина трифосфата в ее структуру, вместо уридина трифосфата. Это приводит к нарушению процессинга рибонуклеиновой кислоты и синтеза белка.

Клиническая эффективность и безопасность

Фторурацил обладает высокой миелотоксичностью и гастроинтестинальной токсичностью. Максимальная эффективность действия наблюдается в пролиферативных тканях (костный мозг, кожа, слизистая оболочка). В отличие от многих противоопухолевых препаратов эффективен при опухолях желудочно-кишечного тракта. Относительно высокотоксичен, особенно сильно нарушает функцию костного мозга и желудочно-кишечного тракта.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Биодоступность фторурацила при внутривенном введении составляет около 80 %.

Распределение

После внутривенного и внутриартериального введения фторурацил быстро биотрансформируется и распределяется в быстро пролиферирующих тканях, таких как костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и опухолевых тканях. Объем распределения составляет 0,12 л/кг массы тела, связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 10 %. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер, попадая в спинномозговую жидкость и ткани головного мозга.

Биотрансформация

Метаболизируется в основном в печени с образованием активного метаболита – дигидро-5-фторурацил, период полувыведения которого значительно больше, чем фторурацила и неактивных метаболитов.

Элиминация

Период полувыведения фторурацила зависит от вводимой дозы и составляет 8–22 минуты. Через 3 ч после внутривенного введения неизмененный фторурацил в плазме крови не обнаруживается. Фторурацил выводится преимущественно легкими в виде двуокиси углерода (60–80 %). Около 7–20 % препарата выводится почками в неизмененном виде в течение 6 ч (90 % этого количества выводится в течение первого часа). Почечный клиренс фторурацила составляет 170–180 мл/мин. Незначительное количество фторурацила выводится желчью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид.

Вода для инъекций.

Раствор натрия гидроксида 10 М (для коррекции pH).

6.2. Несовместимость

Фторурацил нельзя разводить растворами с pH < 8, так как в этой среде фторурацил образует осадок.

Сообщалось о несовместимости со следующими веществами:

цисплатин, цитарабин, диазепам, доксорубин, дроперидол, филграстим, галлия нитрат, лейковорин, метотрексат, метоклопромид, морфин, ондансетрон, растворы для парентерального питания, винорелбин.

Фторурацил нельзя смешивать с кальция фолином в одном инфузионном растворе, так как это может привести к образованию осадка. Было доказано, что фторурацил 50 мг/мл несовместим с кальция фолином 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.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 15 до 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл или 20 мл во флаконы нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюмо-пластиковыми.

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

10 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

25, 35 или 50 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора

Препарат Фторурацил-ЛЭНС следует разводить только физиологическим раствором или 5 % раствором глюкозы.

Перед применением раствора препарата Фторурацил-ЛЭНС 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.

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.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Российская Федерация, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Электронная почта: info@veropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес: Российская Федерация, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Электронная почта: info@veropharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фторурацил-ЛЭНС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>