

**Пам'ятка щодо застосування препарату  
Флюороурацил 25 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів (20 мл – 1000 мл)**

**Склад**

- 1 мл препарату містить 25,0 мг флюороурацилу

Допоміжні речовини:

- Натрію гідроксид
- Вода для ін'єкцій

**Лікарська форма**

Концентрат для інфузійних лікарських засобів.

**Інформація щодо застосування**

*(Витяг з Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого Наказом міністерства охорони здоров'я України 13.06.2022 р. № 1011).*

**Фармакотерапевтична група**

L01BC02 – Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину.

**Основна фармакотерапевтична дія**

Протипухлинний засіб з групи антиметаболітів. Як антагоніст піримідину порушує синтез ДНК і інгібує поділ клітин.

Сам флюороурацил (фторурацил) не має антинеопластичної активності, протипухлинна дія проявляється в організмі після ферментної трансформації фторурацилу в фосфорильовані форми – 5-фторуридин і 5-фтордезоксифторуридин.

**Показання**

Прогресуючий або метастатичний колоректальний рак.

Прогресуючий рак шлунку.

Прогресуючий рак підшлункової залози.

Прогресуючий та/або метастатичний рак молочної залози.

Плоскоклітинний рак голови та шиї.

Неоперабельні місцевопрогресуючі пухлини у пацієнтів, які раніше не отримували лікування; локальний рецидив та віддалені метастази.

Ад'ювантна хіміотерапія раку товстої кишки на стадії III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини.

Ад'ювантна хіміотерапія раку прямої кишки на стадіях II (T3-4) і III (T1-4 N1-2) після попереднього проведення лікувальної резекції первинної пухлини.

Прогресуючий рак стравоходу.

Ад'ювантна терапія первинного інвазивного раку молочної залози.

**Спосіб застосування та дози**

Флюороурацил має призначатися виключно фахівцем, компетентним у застосуванні протиракової хіміотерапії!

Увага! Флюороурацил 25 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів має бути розведений перед використанням!

Способи введення: внутрішньовенно інфузійно.

Доза та тривалість лікування залежать від показань, схеми комбінованої терапії, індивідуальних потреб пацієнта з урахуванням загального стану здоров'я.

Визначена добова доза (DDD): парентерально - не визначено (залежить від протоколу лікування).

**Побічна дія та ускладнення при застосуванні**

Пропасниця, інфекції, сепсис; мієлосупресія (один з дозолімітуючих побічних ефектів), нейтропенія та тромбоцитопенія (обидві від середнього до вкрай важкого ступеня тяжкості), лейкопенія,

фібрильна нейтропенія, анемія, носові кровотечі, імуносупресія, фебрильна нейтропенія, агранулоцитоз, панцитопенія; імуносупресія зі збільшенням частоти інфекцій, генералізовані алергічні реакції, анафілаксія, анафілактичний шок; гіперурикемія, сплутаність свідомості; ністагм, головний біль, запаморочення, симптоми хвороби Паркінсона, пірамідні симптоми, ейфорія, сонливість; дисгезія, периферична нейропатія, симптоми лейкоенцефалопатії, включаючи атаксію, що є оборотною після негайного припинення; проблеми з мовленням, гострий мозочковий синдром, дизартрія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, міастенія, афазія, судоми або кома у пацієнтів, які отримують високі дози, та у пацієнтів з дефіцитом дигідропіримідиндегідрогенази, гіперамоніємічна енцефалопатія; надмірна сльозотеча і стеноз слізних каналів, нечіткість зору, порушення руху очей, неврит зорового нерва, диплопія, зниження гостроти зору, світлобоязнь, кон'юнктивіт, кератит, запалення повік; ектропіон, спричинений утворенням рубців, та фіброз слізних залоз; порушення ЕКГ, характерні для ішемії, біль в грудній клітці, схожий на стенокардію, аритмія, ІМ, ішемія міокарда, міокардит, серцева недостатність, дилатативна кардіоміопатія та кардіогенний шок, зупинка серця та раптовий серцевий летальний наслідок, перикардит; гіпотонія, церебральна ішемія, ішемія кишечника та периферична ішемія, с-м Рейно, тромбоемболія, тромбоз вен; бронхоспазм; мукозит (стоматит, фарингіт, езофагіт, проктит), гастроентерит, ентерит, коліт, анорексія, водяниста діарея, нудота, блювання (можуть лікуватися за допомогою протиблювальних та протидіарейних засобів, відповідно), зневоднення, сепсис, шлунково-кишкові виразки та кровотеча, відторгнення некротичних мас; печінковий цитолітичний синдром, некрози печінки (часом летальні), склероз жовчних шляхів, холецистит; алопеція, повільне загоєння ран, дерматит, зміни шкіри (зокрема сухість шкіри, тріщини, ерозії, еритема, висипання), свербіж, фоточутливість, шкірні алергічні р-ції, пігментація, гіперпігментація або депігментація у вигляді смуг поблизу вен, зміни нігтів (наприклад дифузна поверхнева пігментація синього кольору, гіперпігментація, дистрофія нігтів), біль та потовщення нігтьової платини (пароніхія) та оніхоліз); синдром долонно-підшовної еритродисестезії; некроз носових кісток, м'язова слабкість; ниркова недостатність, гіперурикемія; підвищення рівня загального тироксину (Т4) і загального трийодтироніну (Т3) в сироватці крові без підвищення вільного Т4 і тиреотропіну без клінічних ознак гіпертиреозу; порушення сперматогенезу та овуляції; виснаження, загальна астенія, втомлюваність, апатія, пропасниця; відзначалися поодинокі випадки збільшення протромбінового часу при комбінованому застосуванні фторурацилу і варфарину.

### **Протипоказання**

Гіперчутливість до фторурацилу або до будь-якого з компонентів препарату.

Значні відхилення кількості формених елементів у крові.

Пригнічення функції кісткового мозку, особливо після променевої терапії або лікування іншими протипухлинними препаратами.

Кровотечі.

Тяжкі порушення функції печінки та/або нирок.

Тяжкі інфекційні захворювання (наприклад оперізувальний лишай, вітряна віспа).

Стоматити, виразки слизової оболонки рота і ШКТ, псевдомембранозний ентероколіт, мієлосупресія, тяжка діарея.

Сильне виснаження (кахексія).

Рівень білірубину у плазмі крові вище 85 мкмоль/л.

У період лікування фторурацилом необхідно уникати вакцинації живими вакцинами.

Період вагітності.

Період годування груддю.

Не застосовується для лікування доброякісних пухлин.

Не застосовується одночасно з бривудином, соривудином або з їх аналогами.

Повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Алопуринол – підвищення концентрації фторурацилу в плазмі крові, що призводить до посилення його токсичності.

Антрацикліни – підвищення кардіотоксичності.

Бривудин – Протипоказано!!!

Вакцини, що містять живі віруси – не слід призначати одночасно.

Варфарин – виражене підвищення протромбінового часу і міжнародного нормалізаційного індексу (МНІ).

Вінорельбін – фармацевтична несумісність. Можливий розвиток тяжкого мукозиту з летальним наслідком.

Гемцитабін – підвищення системної експозиції фторурацилу.

Гризеофульвін – підвищення ефективності фторурацилу.

Діазепам – фармацевтична несумісність.

Доксорубіцин – фармацевтична несумісність.

Дроперидол – фармацевтична несумісність.

Живі вакцини – підвищення ризику інфекції.

Ізоніазид – підвищення ефективності фторурацилу.

Інтерферон альфа – підвищення концентрації фторурацилу в плазмі крові, що призводить до посилення його токсичності.

Кальцію фолінат – підвищення токсичності фторурацилу.

Клозапін – уникати!

Левамізол – підвищення гепатотоксичності фторурацилу.

Лейковорин – фармацевтична несумісність.

Метоклопрамід – фармацевтична несумісність..

Метотрексат – фармацевтична несумісність.

Метронідазол – підвищення концентрації фторурацилу в плазмі крові, що призводить до посилення його токсичності.

Мітоміцин – підвищення ризику виникнення гемолітико-уремічного синдрому.

Морфін – фармацевтична несумісність.

Нітрат галію – фармацевтична несумісність.

Ондансетрон – фармацевтична несумісність.

Соривудин – протипоказано!!!

Фенітоїн – підвищення у плазмі крові рівня фенітоїну.

Філграстим – фармацевтична несумісність.

Фолінова кислота – підвищення концентрації фторурацилу в плазмі крові, що призводить до посилення його токсичності, тяжка діарея.

Хлордіазепоксид – підвищення ефективності фторурацилу.

Циметидин – підвищення концентрації фторурацилу в плазмі крові та посилення його токсичності.

Цисплатин – фармацевтична несумісність.

Цитарабін – фармацевтична несумісність.

### **Особливості застосування**

*Особливості застосування при порушенні функції печінки.*

З обережністю при порушеннях функції. За необхідності, дозу зменшують на 1/3-1/2.

*Особливості застосування при порушенні функції нирок.*

З обережністю при порушеннях функції. За необхідності, дозу зменшують на 1/3-1/2.

*Особливості застосування при порушенні функції серцево-судинної системи.*

З обережністю пацієнтам, у яких з попередніх курсів терапії виникав біль у грудях, а також хворим з кардіологічними захворюваннями в анамнезі. Може чинити токсичну дію на серцеву систему навіть тих пацієнтів, у яких відсутні прояви захворювань серця в анамнезі. Слід регулярно контролювати функцію серця. У разі виникнення тяжкої кардіотоксичності лікування слід припинити.

*Особливості застосування у період вагітності.*

Протипоказаний. Якщо вагітність настає під час лікування, рекомендується отримати консультацію генетика.

*Особливості застосування і обмеження у дітей, віком до 12 років.*

Рекомендації щодо лікування відсутні.

*Особливості застосування і обмеження у осіб похилого та старечого віку.*

З обережністю через ризик виникнення токсичності. Лікування рекомендується починати зі зменшених доз.

#### **Умови та термін зберігання**

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі від 15 °С до 25 °С.

Термін придатності: 90 діб.

#### **Категорія відпуску**

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

#### **Фармацевтична опіка**

*Фармацевтична опіка, скерована на лікарів та медичний персонал.*

Лікування повинно здійснюватися під наглядом кваліфікованого лікаря-онколога, який має досвід застосування потужних антиметаболітів; починати лікування в умовах стаціонару. Препарат не слід змішувати з іншими речовинами при інфузійному введенні за винятком вільних від трометамолу розчинів кальцію фолінату. Не сумісний з парентеральними поживними розчинами. Не можна проводити вакцинацію живими вакцинами. При адекватному лікуванні розвивається лейкопенія; мінімальна кількість лейкоцитів спостерігається в період між 7 і 14-м днями першого курсу терапії, мінімум може спостерігатися через 20 днів. Кількість лейкоцитів нормалізується до 30-го дня. Щодня контролювати кількість тромбоцитів і лейкоцитів, припиняти лікування у разі зниження кількості тромбоцитів до рівня менше  $100 \times 10^9/\text{л}$ , а лейкоцитів – менше  $3 \times 10^9/\text{л}$ . При зменшенні кількості лейкоцитів нижче  $2 \times 10^9/\text{л}$ , особливо при наявності гранулоцитопенії, госпіталізувати пацієнтів у лікарняний ізолятор і вживати заходів для запобігання розвитку системних інфекцій. Лікування припиняти при появі перших ознак стоматиту, виразок ротової порожнини, середньої та тяжкої діареї, виразок ШКТ, кровотечі з ШКТ, при кровотечах і крововиливах будь-якої локалізації. Має вузький “коридор безпеки” – різниця між терапевтичними і токсичними дозами невелика. З обережністю пацієнтам групи високого ризику (які одержували високі дози променевої терапії на ділянку тазу, алкілюючі препарати, які перенесли адреналектомію або гіпофізектомію). З обережністю призначати хворим з порушенням функції нирок або печінки та жовтяницею.

Лікування припиняти при кровотечах і крововиливах будь-якої локалізації. З терапією фторпіримідином асоціюється кардіотоксичність, інфаркт міокарду, стенокардію, аритмії, міокардит, кардіогенний шок, раптовий летальний наслідок і електрокардіографічні зміни (включаючи дуже рідкісні випадки подовження QT). Ці побічні явища частіше виникають у пацієнтів, які отримують безперервну інфузію фторурацилу, а не болюсні ін'єкції.

Наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця може бути фактором ризику виникнення побічних р-цій для серцево-судинної системи.

Можливий розвиток енцефалопатії (включаючи гіперамонемічну енцефалопатію, лейкоенцефалопатію), пов'язані з лікуванням фторурацилом. У випадку виникнення енцефалопатії слід негайно призупинити лікування та перевірити рівень сироваткового аміаку. У пацієнтів з невизначеним дефіцитом ДПД, які отримували фторурацил, а також у пацієнтів з негативним тестом на специфічні зміни DPYD може виникнути небезпечна для життя токсичність, що проявляється як гостре передозування. У разі гострої токсичності 2-4 ступеня лікування негайно призупинити.

*Фармацевтична опіка, скерована на пацієнтів.*

Може впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Може викликати нудоту і блювання. Може мати мутагенний ефект, тому під час лікування і протягом 6 місяців після закінчення терапії чоловіки і жінки повинні користуватися відповідними контрацептивними засобами. Уникати будь-яких контактів з людьми, які отримали вакцинацію від поліомієліту.

#### **Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)**

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити **карту-повідомлення** і надіслати її на [office@chemoteka.com.ua](mailto:office@chemoteka.com.ua):

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>