

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ФТОРУРАЦИЛ-БЕЛМЕД, 50 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

ФТОРУРАЦИЛ-БЕЛМЕД, 50 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий, в каждом миллилитре содержит действующее вещество: 5-фторурацил – 50 мг. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (для коррекции pH).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный бесцветный или желтоватый раствор.

pH от 8,5 до 9,5.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат Фторурацил-Белмед показан к применению у взрослых при адьювантном или паллиативном лечении:

- распространенного колоректального рака;
- распространенного рака желудка;
- распространенного рака поджелудочной железы;
- распространенного и (или) метастатического рака молочной железы;
- распространенных злокачественных опухолей головы и шеи;
- распространенного рака шейки матки.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Фторурацил-Белмед следует проводить только под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с цитостатическими препаратами. На начальном этапе следует рассмотреть вопрос о госпитализации пациента.

Препарат Фторурацил-Белмед применяют в монокимиотерапии или комбинированной терапии. Поскольку режим дозирования и способ применения могут значительно отличаться, следующие рекомендации носят исключительно ознакомительный характер.

При выборе точной дозы необходимо руководствоваться протоколами лечения, доказавшими свою эффективность при лечении соответствующего заболевания.

Режим дозирования

Начальная терапия при ежедневном применении:

внутривенная инфузия: 15 мг/кг (600 мг/м²) вводят в течение 4 часов ежедневно - до появления нежелательных реакций;

внутривенная инъекция: 12 мг/кг (480 мг/м²) вводят путем медленной внутривенной



инъекции (2-3 мин) ежедневно в течение 3 дней; при отсутствии признаков токсичности – возможно введение 6 мг/кг (240 мг/м²) на 5, 7 и 9 дни.

Начальная терапия при еженедельном применении:

15 мг/кг (600 мг/м²) вводят медленно внутривенно один раз в неделю.

Поддерживающая терапия:

5–10 мг/кг (200-400 мг/м²) внутривенно один раз в неделю после достижения ремиссии или устранения нежелательных реакций и восстановления количества лейкоцитов до 3000-4000/мкл, а тромбоцитов – до 80000-100000/мкл.

Максимальная суточная доза не должна превышать 1,0 г.

Приведенные данные рассчитаны для нормальной массы тела пациента. При наличии ожирения, асцита или отеков доза должна быть соответствующим образом скорректирована.

Продолжительность лечения зависит от типа и течения заболевания; она определяется опытным специалистом или рассчитывается в соответствии с протоколом лечения.

При комбинированном применении фторурацила с другими цитостатическими препаратами, имеющими аналогичный профиль нежелательных реакций, или с лучевой терапией дозу следует соответственно уменьшить. Фторурацил можно также вводиться путем 24-часовой непрерывной капельной инфузии.

Специальные рекомендации по режиму дозирования

Рекомендуется снизить дозу на 1/3 или 1/2 при наличии любого из перечисленных состояний: кахексия, обширное хирургическое вмешательство, миелосупрессия (лейкоциты < 4000/мкл, тромбоциты < 100 000/мкл), тяжелое нарушение функции печени и почек.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Рекомендуется соблюдать осторожность при применении фторурацила для лечения пациентов с нарушением функции печени или почек, может потребоваться уменьшение дозы.

Дети

По причине недостаточного количества данных об эффективности и безопасности, назначение фторурацила детям до 18 лет не рекомендовано.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости корректировать дозу, однако рекомендован тщательный контроль за состоянием таких пациентов.

Способ применения

Для внутривенного введения.

Препарат Фторурацил-Белмед используется только для внутривенного введения путем инъекции или инфузии после разбавления 5% раствором глюкозы, 0,9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций (см. раздел 6.6).

Следует избегать экстраваascularного применения.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к фторурацилу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- миелосупрессия;
- серьезные отклонения от нормы показателей крови;
- кровотечение;
- тяжелые нарушения функции печени и/или почек;
- острые, тяжелые инфекции (например, Herpes Zoster, ветряная оспа);
- стоматит;
- изъязвление полости рта и желудочно-кишечного тракта;

- псевдомембранозный энтероколит;
- общее тяжелое состояние пациента;
- пациенты с установленным полным отсутствием активности дигидропиримидиндегидрогеназы (см. раздел 4.4);
- недавняя, сопутствующая или планируемая (в течение последующих 4 недель) терапия бривудином. Взаимодействие между бривудином и фторпиримидинами (например, капецитабином, фторурацилом и др.) может привести к летальному исходу (см. также разделы 4.4, 4.5 и 4.8). Бривудин является мощным ингибитором фермента дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД), расщепляющего фторурацил. У пациентов с дефицитом ДПД обычные дозы фторурацила вызывают усиление выраженности нежелательных реакций. В случае развития серьезных нежелательных реакций может быть показан контроль активности ДПД. У пациентов с дефицитом ДПД фторурацил применять нельзя;
- на фоне лечения фторурацилом нельзя прививать живыми вакцинами. Следует избегать любого контакта с вакцинами против полиомиелита.
- период лактации (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Меры предосторожности при обращении и применении препарата Фторурацил-Белмед

Врачи и персонал больницы должны соблюдать повышенные меры безопасности из-за возможного мутагенного и канцерогенного воздействия.

При работе с фторурацилом необходимо избегать любого контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками. Если такой контакт произошел, кожу (слизистые) необходимо тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания в глаза их необходимо промыть большим количеством воды и обратиться к врачу. Должны быть приняты все меры для обеспечения работы в полностью асептических условиях. Работать следует в защитной одежде и по возможности в комнате с ламинарным потоком воздуха.

Беременным сотрудницам работать с фторурацилом запрещено.

Терапевтический лекарственный мониторинг фторурацила (ТЛМ)

ТЛМ фторурацила может улучшить клинические исходы у пациентов, получающих непрерывные инфузии фторурацила, за счет снижения токсичности и повышения эффективности препарата. Рекомендуемая величина площади под кривой концентрации (AUC) составляет от 20 до 30 мг × ч/л.

Кардиотоксичность

Терапия фторпиримидинами сопровождается кардиотоксичностью, включая инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, миокардит, кардиогенный шок, внезапную смерть, стресс-индуцированную кардиомиопатию (синдром такоцубо) и электрокардиографические изменения (включая очень редкие случаи удлинения интервала QT). Эти нежелательные реакции чаще встречаются у пациентов, получающих непрерывную инфузию фторурацила, а не болюсную инъекцию. Наличие ишемической болезни сердца в анамнезе может послужить фактором риска развития нежелательных реакций со стороны сердца. Поэтому следует проявлять осторожность при лечении пациентов, которые испытывали боль в грудной клетке во время предыдущих курсов лечения, а также при лечении пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. Во время лечения фторурацилом следует регулярно контролировать функцию сердца. В случае тяжелой кардиотоксичности лечение следует прекратить.

Энцефалопатия

В постмаркетинговый период сообщалось о случаях энцефалопатии (включая гипераммониемическую энцефалопатию, лейкоэнцефалопатию, синдром задней

обратимой энцефалопатии (СЗОЭ), энцефалопатию Вернике), связанных с лечением фторурацилом. Признаками или симптомами энцефалопатии являются изменение психического состояния, спутанность сознания, дезориентация, кома или атаксия. При появлении у пациента любого из этих симптомов, следует прекратить лечение и немедленно проверить уровень аммиака и витамина В₁ в сыворотке крови. В случае повышенного уровня аммиака в сыворотке крови или дефицита витамина В₁ следует начинать соответствующую терапию. Гипераммониемическая энцефалопатия часто развивается вместе с лактоацидозом.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении фторурацила пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью. Пациенты с нарушениями функции почек и/или печени могут иметь повышенный риск развития гипераммониемии и гипераммониемической энцефалопатии.

Синдром лизиса опухоли

В постмаркетинговый период сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли, связанного с лечением фторурацилом. Пациенты с повышенным риском развития синдрома лизиса опухоли (например, с почечной недостаточностью, гиперурикемией, высокой опухолевой массой, быстрым прогрессированием) должны находиться под тщательным наблюдением. Следует рассмотреть профилактические меры (например, гидратация, коррекция высокого уровня мочевой кислоты).

Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД)

Активность ДПД является фактором, ограничивающим скорость катаболизма фторурацила (см. раздел 5.2). Поэтому у пациентов с дефицитом ДПД повышен риск развития токсичности фторпиримидинов (включая, например, стоматит, диарею, воспаление слизистых оболочек, нейтропению и нейротоксичность).

Токсичность, связанная с дефицитом ДПД, обычно возникает во время первого курса лечения или после повышения дозы препарата.

Полный дефицит ДПД

Полный дефицит ДПД встречается редко (у 0,01–0,5% представителей европеоидной расы). У пациентов с полным дефицитом ДПД повышен риск развития жизнеугрожающей или летальной токсичности, и поэтому они не должны получать лечение фторурацилом (см. раздел 4.3).

Частичный дефицит ДПД

Частичный дефицит ДПД встречается примерно у 3–9% представителей европеоидной расы. У пациентов с частичным дефицитом ДПД повышен риск развития тяжелой и потенциально угрожающей жизни токсичности. Если у пациентов с частичным дефицитом ДПД (например, у пациентов с гетерозиготными мутациями в локусе DPYD) нет возможности применения других режимов химиотерапии, не содержащих фторпиримидины, и польза от применения у них фторурацила перевешивает риск, применять фторурацил следует с крайней осторожностью. Необходим частый контроль с корректировкой дозы в зависимости от токсичности. Во избежание развития серьезной токсичности у этих пациентов следует рассмотреть снижение начальной дозы. Для рекомендации конкретной дозы у пациентов с частичным дефицитом активности ДПД, измеряемой с помощью специального теста, данных недостаточно.

Дефицит ДПД следует рассматривать как параметр, который необходимо учитывать наряду с другими рутинно измеряемыми показателями для снижения дозы. Снижение начальной дозы препарата может отрицательно сказаться на эффективности лечения. При отсутствии тяжелой токсичности последующие дозы препарата могут быть увеличены под тщательным наблюдением.

Сообщалось, что варианты с.1905+1G>A, с.1679T>G приводят к большему снижению активности фермента, чем другие варианты, и они ассоциируются с более высоким



риском нежелательных реакций. Влияние снижения дозы на эффективность в настоящее время не определено. Пациенты с отрицательным результатом теста на вышеуказанные аллели все равно могут иметь высокий риск развития серьезных нежелательных реакций.

Тестирование для выявления дефицита ДПД

Рекомендуется проводить тестирование фенотипа и/или генотипа до начала лечения фторурацилом, несмотря на неопределенность в отношении оптимальных методик тестирования перед началом лечения. Следует учитывать применимые клинические руководства.

Нарушение функции почек может привести к повышению уровня урацила в крови, что приводит к повышению риска ошибочно диагноза у пациентов с дефицитом ДПД и умеренной или тяжелой почечной недостаточностью.

Генотипические варианты дефицита ДПД

Выполняемое перед началом лечения тестирование с целью обнаружения редких мутаций гена DPYD позволяет выявить пациентов с дефицитом ДПД.

Полное отсутствие или снижение активности ДПД может возникать в результате четырех вариантов мутации гена DPYD: с.1905+1G>A (также известный как DPYD*2A), с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3. Другие редкие варианты мутаций также могут быть связаны с повышенным риском развития тяжелой или жизнеугрожающей токсичности.

Определенные гомозиготные и комбинированные гетерозиготные мутации локуса гена DPYD (например, комбинации четырех вариантов, включающие как минимум один аллель с.1905+1G>A или с.1679T>G) вызывают полное или почти полное отсутствие активности ДПД.

У пациентов с определенными гетерозиготными вариантами DPYD (включая варианты с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) при лечении фторпиримидинами повышен риск тяжелой токсичности.

Частота встречаемости гетерозиготного генотипа с.1905+1G>A в гене DPYD у пациентов европеоидной расы составляет около 1%, частота варианта с.2846A>T – 1,1%, частота варианта с.1236G>A/НарВ3 – 2,6-6,3%, а частота варианта с.1679T>G – 0,07-0,1%. Для выявления пациентов с повышенным риском тяжелой токсичности рекомендуется генотипирование этих аллелей.

Данные о частоте встречаемости этих четырех вариантов DPYD у представителей других рас, кроме европеоидной, ограничены. В настоящее время считается, что перечисленные четыре варианта мутации DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) практически не встречаются в популяции африканского (афроамериканского) или азиатского происхождения.

Фенотипическая характеристика дефицита ДПД

Для фенотипической оценки дефицита ДПД рекомендуется выполнять измерение уровня эндогенного субстрата ДПД урацила (У) в плазме крови перед началом лечения.

Повышенные концентрации урацила перед лечением связаны с повышенным риском токсичности. Несмотря на неопределенность в отношении пороговых значений уровня урацила, определяющих полный или частичный дефицит ДПД, уровень урацила в крови ≥ 16 нг/мл и < 150 нг/мл следует рассматривать как показатель частичного дефицита ДПД, связанного с повышенным риском развития токсичности фторпиримидина. Уровень урацила в крови ≥ 150 нг/мл следует рассматривать как показатель полного дефицита ДПД, который связан с риском развития жизнеугрожающей или летальной токсичности фторпиримидина.

Уровень урацила в крови следует определять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек (см. подраздел «Тестирование на дефицит ДПД»).

У пациентов с не выявленным дефицитом ДПД, получающих фторурацил, а также у пациентов с отрицательным результатом теста на специфические варианты DPYD, может возникнуть опасная для жизни токсичность, проявляющаяся в виде острой передозировки (см. раздел 4.9). В случае острой токсичности 2-4-й степени лечение необходимо немедленно прекратить. Полную отмену препарата следует рассматривать на основе клинической оценки возникновения, продолжительности и тяжести наблюдаемой токсичности.

Аналоги нуклеозидов, такие как бривудин, соривудин и другие

Взаимодействие между бривудином и фторпиримидинами потенциально смертельно. Сообщалось о смертельных случаях в результате такого взаимодействия. Между применением бривудина (а также соривудина и его аналогов) и терапией фторпиримидинсодержащими лекарственными препаратами должно пройти не менее 4 недель (см. разделы 4.3, 4.5 и 4.8).

При сопутствующем применении фенитоина с фторурацилом необходимо регулярно проверять плазменные концентрации фенитоина (см. раздел 4.5).

Из-за возможного развития анафилактической реакции перед применением фторурацила в наличии должны иметься стандартные средства для борьбы с шоком. При повреждении стенок кишечника требует симптоматическое лечение в зависимости от степени тяжести, например, восполнения жидкости в организме. Легкую диарею купируют противодиарейными препаратами, однако при умеренной и тяжелой диарее потребуется применение других методов лечения.

До и во время терапии фторурацилом рекомендуются следующие обследования и анализы:

- ежедневный осмотр полости рта и горла на предмет выявления повреждений слизистой оболочки;
- развернутый анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением количества тромбоцитов перед каждым введением фторурацила и каждые 2–3 дня в начале лечения;
- регулярное определение лабораторных показателей функции почек;
- регулярное определение показателей печеночных проб;
- определение уровня мочевины;
- анализ кала на наличие скрытой крови.

Пациентов следует предупреждать о возможном развитии стоматита/мукозита, диареи и кровотечения (в частности, из желудочно-кишечного тракта). При появлении первых признаков они должны проконсультироваться с врачом.

Лечение немедленно прекращают при наличии следующих симптомов: реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, мукозит, тяжелая диарея, тяжелая рвота, язвы, кровотечения), лейкоциты <3000/мкл, тромбоциты <80000/мкл, нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы (в том числе атаксия и тремор) и любые нежелательные реакции со стороны сердца.

Лечение может быть возобновлено после исчезновения нежелательных реакций и при общем удовлетворительном состоянии пациента. При тяжелых токсических проявлениях со стороны желудочно-кишечного тракта, сердца или нервной системы лечение возобновлять не рекомендуется.

При сопутствующем применении фторурацила с пероральными антикоагулянтами необходим тщательный контроль протромбинового индекса.

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам из группы риска, подвергавшимся воздействию высоких доз облучения на область малого таза, получавшим алкилирующие препараты, с обширными метастазами в костях и печени (сниженное выведение!) и (или) кахектичным пациентам.

В комбинации с метотрексатом для достижения оптимального эффекта метотрексат



применяют не позднее чем за 24 часа до фторурацила (не наоборот!). Фторурацил может проявлять мутагенность. Мужчины, получающие фторурацил, должны воздержаться от зачатия ребенка во время лечения фторурацилом и как минимум в течение 3 месяцев после его окончания. Поскольку вследствие терапии фторурацилом может развиваться необратимое бесплодие, до начала лечения рекомендуется проконсультироваться по вопросу консервации спермы. Женщинам должны исключить наступление беременности во время лечения фторурацилом и использовать эффективные меры контрацепции. При планировании беременности после лечения рекомендуется генетическое консультирование.

Дети и подростки

Данных о безопасности и эффективности лечения данной категории пациентов недостаточно.

Лекарственный препарат Фторурацил-Белмед содержит натрий

Данный лекарственный препарат содержит натрий в количестве 14,7 мг на мл; в максимальной суточной дозе – в количестве 169 мг (около 7,34 ммоль) натрия, что соответствует 8,45% максимально рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения суточного потребления натрия взрослым человеком, равного 2 г. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Приведенные ниже данные также относятся к недавно применявшимся лекарственным препаратам.

Противопоказаны комбинации со следующими препаратами:

аналоги нуклеозидов, такие как бривудин, соривудин и другие

Описано клинически значимое взаимодействие между бривудином и фторпиримидинами, например, фторурацилом. Данное взаимодействие приводит к повышенной токсичности фторпиримидинов, и может быть смертельно опасным. Поэтому сопутствующее применение бривудина с фторурацилом запрещено (см. разделы 4.3, 4.4 и 4.8).

После прекращения лечения бривудином до начала терапии фторурацилом или другими препаратами, содержащими фторпиримидины, должно пройти не менее 4 недель.

Все лечебные мероприятия, отрицательно влияющие на физическое состояние пациента или на функцию костного мозга (например, применение других цитостатиков), могут усиливать токсичность фторурацила.

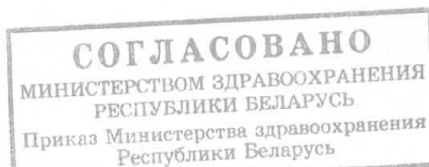
Фторурацил может усиливать кожную токсичность лучевой терапии.

Кальция фолинат может усиливать действие фторурацила. Вследствие данного взаимодействия может развиваться тяжелая, а в ряде случаев и смертельная диарея, особенно при внутривенном струйном введении фторурацила в дозе 600 мг/кг² площади поверхности тела один раз в неделю в сочетании с кальция фолинатом.

В случае сопутствующего применения фенитоина и фторурацила возможно повышение уровня фенитоина в плазме, что приводит к симптомам интоксикации фенитоином. Необходимо регулярное определение уровня фенитоина в плазме.

Циметидин, метронидазол, аллопуринол и интерфероны могут повышать уровень фторурацила в плазме и его токсичность.

У женщин, получающих тиазидные диуретики в сочетании с циклофосфамидом, метотрексатом или фторурацилом, возможно более выраженное снижение количества гранулоцитов, чем при проведении подобных курсов терапии цитостатиками без тиазидов.



Сопутствующее применение фторурацила и варфарина может привести к удлинению протромбинового времени; данный параметр следует тщательно контролировать. В единичных случаях у пациентов, получавших варфарин в сочетании с фторурацилом (отдельно или в комбинации с левамизолом), наблюдалось снижение протромбинового индекса.

Во время сопутствующего лечения фторурацилом и левамизолом часто наблюдаются гепатотоксические эффекты (повышение уровней щелочной фосфатазы, трансаминаз или билирубина).

У пациентов с карциномой молочной железы, получающих комбинированную терапию циклофосфамидом, метотрексатом, фторурацилом и тамоксифеном, повышается риск возникновения тромбоэмболических осложнений.

В случае сопутствующего применения винорелбина и фторурацила/фолиниевой кислоты может развиться тяжелый мукозит с летальным исходом.

Методы количественного определения билирубина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты могут давать повышенные или ложноположительные результаты.

Фторурацил не следует применять после аминофеназона, фенилбутазона и сульфонамида и совместно с ними.

Хлордиазепоксид, дисульфирам, гризеофульвин и изониазид могут усиливать действие фторурацила.

При длительном применении фторурацила в комбинации с митомицином наблюдалось развитие гемолитико-уремического синдрома.

При применении фторурацила в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами (митомицином С или цисплатином) очень редко сообщали о случаях ишемического инсульта.

Общая информация

Цитостатики могут снижать формирование антител после вакцинации против гриппа. Применение цитостатиков сопряжено с повышенным риском развития тяжелой инфекции после введения живой вакцины.

Несовместимость

Препарат Фторурацил-Белмед допускается разводить только физиологическим раствором хлорида натрия, 5%-ным раствором глюкозы или водой для инъекций. Не допускается смешивать фторурацил с другими веществами в растворе для инфузии. Сообщалось о несовместимости со следующими препаратами: цисплатин, цитарабин, диазепам, доксорубин, дроперидол, филграстим, нитрат галлия, лейковорин, метотрексат, метоклопрамид, морфин, ондансетрон, растворы для парентерального введения питательных веществ, винорелбин.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватные и хорошо контролируемые клинические исследования безопасности применения фторурацила у беременных женщин не проводились, однако сообщалось о случаях нарушения развития плода и выкидышах.

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать избегать беременности и применять эффективные средства контрацепции во время лечения фторурацилом и по крайней мере в течение 6 месяцев после окончания терапии. В случае применения фторурацила во время беременности или наступления беременности во время терапии, необходимо проинформировать пациентку о потенциальном риске для плода и рекомендовать генетическую консультацию.

Фторурацил следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск для плода.

В исследованиях на животных тератогенного воздействия на плод не обнаружено.

Фторурацил может вызвать серьезные врожденные дефекты, если он используется во

время беременности.

Кормление грудью

Поскольку неизвестно, проникает ли фторурацил в грудное молоко, препарат нельзя применять в период кормления грудью. Если введение препарата является совершенно необходимым, грудное вскармливание должно быть прекращено (см. раздел 4.3).

Фертильность

Мужчинам, получающим фторурацил, следует применять эффективные средства контрацепции во время лечения фторурацилом и в течение 3 месяцев после окончания терапии. Поскольку вследствие терапии фторурацилом может развиваться необратимое бесплодие, до начала лечения рекомендуется проконсультироваться по вопросу консервации спермы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

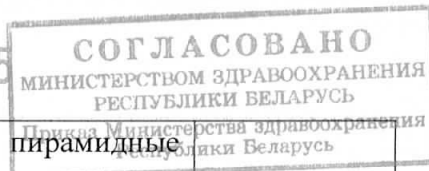
Фторурацил может вызвать тошноту, рвоту, нежелательные реакции со стороны нервной системы и нарушения зрения и таким образом косвенно влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. По этой причине во время лечения фторурацилом рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

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

Частота развития нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	инфекции	очень часто
	иммуносупрессия с повышенным риском заражения	часто
	сепсис	редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	миелосупрессия (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), анемия	очень часто
	фебрильная нейтропения	часто
	агранулоцитоз, панцитопения	очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	генерализованные аллергические реакции, анафилаксия, анафилактический шок	редко
Эндокринные нарушения	увеличение содержания общего тироксина (Т4) и общего трийодтиронина (Т3) в сыворотке без увеличения свободного Т4 и ТТГ и без клинических признаков гипертиреоза (клинически – эутиреоз)	частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	гиперурикемия	очень часто
	лактоацидоз, синдром лизиса опухоли, гипертриглицеридемия, дефицит витамина В ₁	частота неизвестна
Психические нарушения	спутанность сознания	редко
Нарушения со	нистагм, головная боль, головокружение,	нечасто



стороны нервной системы	симптомы паркинсонизма, симптомы, эйфория, сонливость	редко
	периферическая нейропатия (в сочетании с лучевой терапией)	очень редко
	дисгевзия, (лейко-)энцефалопатия с такими симптомами, как атаксия, острый мозжечковый синдром, дизартрия, спутанность сознания, дезориентация, миастения, афазия, судороги или кома	частота неизвестна
	гипераммониемическая энцефалопатия, синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES), энцефалопатия Вернике	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	повышенное слезотечение и стеноз слезного протока, нечеткость зрения, нарушение глазной моторики, неврит зрительного нерва, диплопия, снижение остроты зрения, светобоязнь, конъюнктивит, блефарит, эктропион в результате образования рубцовой ткани, фиброз слезных желез	очень часто
	ишемические признаки на ЭКГ	часто
	боль в грудной клетке по типу стенокардии	нечасто
	аритмия, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, миокардит, сердечная недостаточность, дилатационная кардиомиопатия, кардиогенный шок	очень редко
	остановка сердца, внезапная смерть	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	перикардит, стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такоцубо)	нечасто
	артериальная гипотензия	редко
	тромбофлебит	частота неизвестна
	церебральная ишемия, кишечная и периферическая ишемия, синдром Рейно, тромбоэмболия	очень часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	бронхоспазм, носовое кровотечение	очень часто
	заболевания желудочно-кишечного тракта (в отдельных случаях потенциально угрожающие жизни), такие как воспаление слизистой оболочки (стоматит, фарингит, эзофагит, проктит), анорексия, (водянистая) диарея, тошнота, рвота (см. также раздел 4.4)	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	обезвоживание, изъязвления и кровотечения в желудочно-кишечном тракте, отхождение некротических масс	частота неизвестна
	пневматоз кишечника, энтероколит, колит (включая некротизирующий колит)	очень часто
		нечасто

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повреждение клеток печени, некалькулезный холецистит	нечасто
	некроз печени (иногда с летальным исходом)	очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (так называемый синдром «кисть-стопа», см. ниже) с дизестезией, покраснением, отеком, болью и шелушением кожи на ладонях рук и подошвах ног	очень часто
	дерматит, изменения кожи (сухость кожи, эрозии/трещины, эритема, зудящая макулопапулезная сыпь), экзантема, крапивница, фотосенсибилизация, гиперпигментация кожи, гиперпигментация или депигментация в виде полос вблизи вен, изменения ногтей (например, диффузная поверхностная пигментация синего цвета, гиперпигментация, дистрофия ногтей, боль и утолщение ногтевого ложа, паронихия), онихолиз	нечасто
	кожная красная волчанка	частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	нарушения сперматогенеза и овуляции	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	замедленное заживление ран, истощение, общая астения, утомляемость, вялость, лихорадка	очень часто
	местная реакция, вызванная экстравазацией (боль, отек, эритема)	частота неизвестна

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Миелосупрессия является дозолимитирующей нежелательной реакцией (см. также раздел 4.2).

Степень тяжести миелосупрессии (от I до IV по оценочной шкале общих критериев токсичности, разработанной Национальным онкологическим институтом США) зависит от способа введения (в/в струйная инъекция или в/в непрерывная инфузия) и режима дозирования. Нейтропения возникает после каждого курса лечения с введением внутривенной струйной инъекции в надлежащей дозе (максимальное снижение содержания нейтрофилов: с 9-го по 14–20-й день лечения; нормализация, как правило, начинается после 30-го дня).

Нарушения со стороны сердца

Кардиотоксические нежелательные реакции развиваются в основном во время или в течение нескольких часов после первого курса терапии. Существует повышенный риск кардиотоксичности у пациентов с ишемической болезнью сердца или кардиомиопатией в анамнезе.

Желудочно-кишечные нарушения

Степень (от I до IV по оценочной шкале общих критериев токсичности, разработанной

Национальным онкологическим институтом США) нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта зависит от режима дозирования и способа введения. При введении путем непрерывной внутривенной инфузии дозоограничивающим эффектом с большей вероятностью будет стоматит, чем миелосупрессия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Так называемый синдром «кисть-стопа» начинается с расстройств чувствительности на ладонях и подошвах с присоединением покраснения, отека, боли и шелушения кожи. Данный синдром после непрерывной внутривенной инфузии развивается очень часто, а после внутривенной струйной инъекции – часто.

Бривудин может взаимодействовать с химиотерапевтическими препаратами фторпиримидинового типа. Это взаимодействие, приводящее к повышенной токсичности фторпиримидинов, может быть потенциально летальным (см. также разделы 4.3, 4.4 и 4.5).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Симптомы

Признаки и симптомы передозировки: тошнота, рвота, диарея, тяжелый мукозит, изъязвления и кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте, миелосупрессия (тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз).

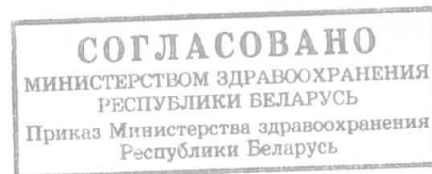
Острая интоксикация включает: психотические реакции, сонливость, усиление действия седативных лекарственных препаратов, усиление токсичности алкоголя. При необходимости приема седативного препарата можно назначить внутривенно диазепам в малых дозах (например, начиная с 5 мг) под контролем систем кровообращения и дыхания.

Для хронической интоксикации характерны миелосупрессия вплоть до агранулоцитоза и критической тромбоцитопении, склонность к кровотечениям, изъязвления в желудочно-кишечном тракте, диарея, выпадение волос.

Лечение

При развитии симптомов интоксикации введение фторурацила немедленно прекращают и начинают симптоматическую терапию.

Проводят инфузию лейкоцитарного или тромбоцитарного концентрата, профилактика инфекций. Для восстановления объема циркулирующей крови и минерального баланса может быть полезным форсированный диурез. В большинстве случаев в гемодиализе нет необходимости. Требуется тщательный мониторинг для своевременного выявления поздних гематологических и желудочно-кишечных



осложнений.

Выраженная миелосупрессия подлежит лечению в стационарных условиях, которое включает (при необходимости) восполнение недостающих компонентов крови и антибактериальную терапию. Может потребоваться перевод пациента в асептическую палату.

Функцию кроветворения следует контролировать в течение не менее 4 недель после передозировки. Если несмотря на возникновение нежелательных реакций со стороны сердца терапию фторурацилом необходимо продолжать, для предотвращения развития спазма коронарных артерий показано назначение вазодилататоров.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые препараты.

Антиметаболиты. Аналоги пиримидина.

Код АТХ: L01BC02.

Механизм действия

Антиметаболит фторурацил представляет собой фторированный пиримидин, который активируется под действием ферментов с образованием дезоксифторурацил монофосфата. Он ингибирует активность тимидилатсинтетазы за счет образования с ней комплекса и таким образом не допускает синтеза дезокситимидинмонофосфата. Это приводит к фазоспецифическому ингибированию синтеза ДНК. Кроме того, дезоксифторнуклеотиды ингибируют синтез новых пиримидиновых нуклеотидов.

Фолилат кальция образует относительно стабильный тройной комплекс с фторурацилом и тимидилатсинтетазой, тем самым пролонгируя ингибирующее действие фторурацила на тимидилатсинтетазу. Это приводит к усилению цитотоксического действия фторурацила.

Активность фторурацила характеризуется фазоспецифичностью в клеточном цикле, в частности он больше проявляет свое действие в S-фазе. Действие вещества особенно выражено в быстро пролиферирующих тканях (костном мозге, коже и слизистых оболочках).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном приеме 5-фторурацил всасывается неполностью (0–80%).

Распределение

Объем распределения 0,12 л/кг массы тела (после внутривенного введения дозы 15 мг/кг массы тела). Фторурацил распределяется по всему организму и обнаруживается преимущественно в быстро пролиферирующих тканях, таких как костный мозг, слизистая оболочка кишечника и опухолевые ткани. Проходит через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

5-фторурацил катаболизируется ферментом дигидропиримидиндегидрогеназой (ДПД) до гораздо менее токсичного дигидро-5-фторурацила. Фермент дигидропиримидиназа расщепляет пиримидиновое кольцо с образованием 5-фторурацидопропионовой кислоты (ФУПК). Наконец, β -урацидопропионаза расщепляет ФУПК до α -фтор- β -аланина, который выводится с мочой. Активность ДПД является фактором, ограничивающим скорость катаболической реакции. Дефицит ДПД может привести к повышенной токсичности фторурацила (см. разделы 4.3 и 4.4).

Метаболизм происходит в печени и аналогичен метаболизму урацила. Под действием ферментов фторурацил быстро превращается в активный метаболит дигидро-5-



фторурацил, период полувыведения которого значительно превышает таковой фторурацила. Кроме того, образуются нетоксичные продукты расщепления – углекислый газ и мочеви́на.

Элиминация

Период полувыведения фторурацила в альфа-фазе составляет от 8 до 22 минут, а в бета-фазе зависит от дозы и достигает примерно 20 часов.

Выведение происходит главным образом (60 – 80%) через легкие в виде углекислого газа. В меньшей степени (приблизительно 7 – 20%) фторурацил выводится почками в неизменном виде, причем 90% – в течение первого часа. Почечный клиренс составляет примерно 170 – 180 мл/мин. У пациентов с почечной недостаточностью, вещество выводится медленно.

Максимальная концентрация в спинномозговой жидкости достигается примерно через 1,5 – 2 часа и составляет около 50% концентрации в плазме.

Кинетика в особых клинических ситуациях: несмотря на то, что почками выводится небольшая часть препарата (около 15%), по причине нарушения функции костного мозга при азотемии (вследствие почечной недостаточности) и потенциального воздействия на тромбоциты показана надлежащая коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности и индивидуальной реакции пациента. Следует также предусмотреть коррекцию дозы при почечной недостаточности.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсичность

Действие фторурацила в виде угнетения деления клеток поражает преимущественно быстро пролиферирующие ткани – как опухолевые, так и здоровые. Соответственно, токсичность особенно выражена на уровне костного мозга в виде лейкопении, тромбоцитопении, а также в виде кровотечений в желудочно-кишечном тракте и вторично – в виде инфекций.

Репродуктивная токсичность/мутагенность/канцерогенность

Фторурацил проявляет мутагенный потенциал в различных культурах *in vitro* (различные штаммы *Salmonella typhimurium*, микроядерный тест на мышах, разрывы хромосомных цепей в фибробластах хомяков при применении в высоких концентрациях). *In vivo* у самцов крыс обнаружены хромосомные aberrации и изменения сперматогенеза вплоть до бесплодия. У самок крыс фторурацил снижал фертильность и вызывал хромосомные aberrации у эмбрионов. Менее выраженные эффекты наблюдались у кроликов.

В исследованиях на животных антиметаболиты проявляли канцерогенные свойства. Однако предполагается, что риск развития вторичных опухолей у человека ниже, чем при применении алкилирующих веществ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид (для коррекции pH);
вода для инъекций.

6.2 Несовместимость

Фторурацил несовместим с фолиновой кислотой, карбоплатином, цисплатином, цитарабином, диазепамом, доксорубицином, дроперидолом, филграстимом, нитратом галлия, метотрексатом, метоклопрамидом, морфином, ондансетроном, растворами для парентерального питания, винорелбином и другими антрациклинами.

Раствор имеет щелочную реакцию (pH от 8,5 до 9,5), поэтому рекомендуется избегать смешивания с препаратами, имеющими кислую реакцию.

Исследования совместимости не проводились, поэтому фторурацил не следует

смешивать с другими лекарственными препаратами, включая оксалиплатин или иринотекан.

6.3 Срок годности

2 года.

После вскрытия флакона препарат следует использовать немедленно.

Химическая и физическая стабильность раствора при использовании в качестве разбавителя 5% глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида и воды для инъекций была продемонстрирована в течение 24 часов при 25 °С при концентрации фторурацила 0,98 мг/мл.

С микробиологической точки зрения раствор препарата следует использовать немедленно. Если раствор препарата не используется немедленно, ответственность за время и условия хранения перед применением несет пользователь. Приготовленный раствор препарата не следует хранить в течение более 24 часов при 2-8 °С и если только разбавление проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить флаконы в пачке для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

Не хранить в холодильнике и не замораживать.

В случае образования осадка, который может быть обусловлен влиянием низких температур, препарат перед использованием следует нагреть на водяной бане до 60°С при энергичном встряхивании до растворения осадка, а затем охладить до комнатной температуры. Применять только прозрачный раствор без осадка.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл во флаконы из темного или бесцветного стекла вместимостью 5 мл, укупоренные пробками резиновыми.

По 10 мл во флаконы из темного или бесцветного стекла вместимостью 10 мл, укупоренные пробками резиновыми.

Флаконы обкатывают колпачками алюминиевыми или алюминиевыми/пластиковыми.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 5 или 8 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Флакон предназначен для однократного применения. После вскрытия флакона препарат следует использовать немедленно.

Препарат следует использовать только в том случае, если раствор прозрачный бесцветный или желтоватый, а флакон не имеет видимых признаков повреждения.

Перед введением препарат следует разбавить 5% раствором глюкозы, 0,9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций.

Меры предосторожности

Фторурацил следует применять только под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт работы с цитостатическими препаратами.

Разведение фторурацила должен проводить обученный персонал в специально оборудованном месте с использованием защитной одежды (одноразовых перчаток, защитных очков, масок) и соблюдением мер предосторожности, принятых при работе с цитостатическими препаратами.

Необходимо избегать попадания растворов фторурацила на кожу и слизистые



оболочки. Если такой контакт произошел, их тщательно промывают водой с мылом или физиологическим раствором. Для устранения зуда кожи можно применять гидрокортизон (1% мазь). При попадании растворов фторурацила в глаза их необходимо промыть большим количеством воды и немедленно обратиться за медицинской помощью. При случайном вдыхании или проглатывании препарата необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Беременные медицинские работники не должны работать с препаратом.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями к утилизации отходов цитостатических препаратов.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30,
тел./факс:(+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 16 июня 2020 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.rceth.by.