

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004943 - 200718

ИНСТРУКЦИЯ

СОГЛАСОВАНО

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА

Фторурацил

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Фторурацил

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
фторурацил

**Лекарственная форма:** Раствор для внутрисосудистого и внутрисполостного введения

**Состав на 1 мл:**

действующее вещество: фторурацил 50,0 мг

вспомогательные 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. Является пролекарством, механизм действия которого связан с превращением в клетках в активные метаболиты: фторуридинмонофосфат, являющийся конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, необходимой для синтеза тимидинфосфата и нуклеиновых кислот,

фторуридинфосфата, встраивающегося в РНК блокируя ее функцию и фтордезоксифторуридинтрифосфата, который встраивается в ДНК и вызывает разрывы ее цепей. За счет указанных эффектов Фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление раковых клеток. Активные метаболиты локализуются внутри клетки.

### ***Фармакокинетика.***

После внутривенного или внутриартериального введения препарат 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 крови составляет около 10%. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер, попадая в спинномозговую жидкость и ткани головного мозга. Метаболизируется в основном в печени. Период полувыведения фторурацила зависит от вводимой дозы и составляет 8-22 минуты. Около 7-20% препарата выводится почками в неизменном виде в течение 6 часов (90% из этого количества выводится в течение 1-го часа) и 60-80% - через дыхательные пути в форме CO<sub>2</sub>, незначительное количество выделяется с желчью. Почечный клиренс фторурацила составляет 170-180 мл/мин.

### **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;
- тяжелые инфекции (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 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 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 струйной или путем медленной инфузии, внутриартериально, внутривенно.

Рекомендуются следующие дозы и режимы:

- 500 мг/м<sup>2</sup> или 12-13,5 мг/кг ежедневно в течение 3-5 дней, интервал между курсами - 4 недели;
- 600 мг/м<sup>2</sup> или 15 мг/кг (высшая разовая доза 1 г) 1 раз в неделю, 6-10 доз;
- 600 мг/м<sup>2</sup> в 1 и 8 дни внутривенно в комбинациях с другими цитостатиками;
- 1 г/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно капельно в виде постоянной инфузии в течение 96-120 часов.

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

### **Побочное действие**

Частота развития побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующей градации: очень часто ( $\geq 10$  %); часто ( $\geq 1$  %,  $< 10$  %); нечасто ( $\geq 0,1$  %,  $< 1$  %); редко ( $\geq 0,01$  %,  $< 0,1$  %): очень редко ( $< 0,01$  %).

*Аллергические реакции:* нечасто - кожная сыпь, дерматит, крапивница, бронхоспазм; редко – анафилактический шок.

*Со стороны органов кроветворения:* очень часто - лейкопения, нейтропения, миелосупрессия, в основном дозолимитирующая; редко - тромбоцитопения, анемия. Наиболее значительное снижение падение количества лейкоцитов обычно наблюдается с 9 по 14 день (вплоть до 25 дня), тромбоцитов - с 7 по 17 день лечения. Очень редко - панцитопения, агранулоцитоз.

*Со стороны иммунной системы:* часто - иммуносупрессия с увеличением частоты возникновения инфекционных заболеваний, редко - генерализованные аллергические реакции.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень редко - анорексия, тошнота, рвота, воспаление и/или изъязвление слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (в т.ч. стоматит, фарингит, эзофагит, проктит), часто -

диарея, изжога, изменение вкуса; нечасто – обезвоживание, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, нарушение функции печени, холецистит, мукозит; очень редко – повреждение клеток печени, летальный некроз печени.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто - ишемические изменения на ЭКГ, дилатационная кардиомиопатия; редко – боли в области сердца, аритмии, снижение артериального давления, миокардит; очень редко – инфаркт миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, кардиогенный шок, нарушение периферического церебрального кровообращения, синдром Рейно, остановка сердца, внезапная смерть.

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

*Эндокринные нарушения:* частота неизвестна – повышение в крови концентрации общего тироксина (Т4) и общего трийодтиронина (Т3), без повышения содержания свободного тиреотропного гормона (ТТГ) и без клинических признаков гипертиреоза.

*Со стороны органов чувств:* редко – блефарит, конъюнктивит, раздражение слизистой оболочки глаз, избыточное слезотечение вследствие стеноза слезных протоков, светобоязнь, катаракта, корковая слепота (при высоких

дозах), диплопия, нарушение зрения, неврит зрительного нерва, ограничение подвижности глаз, выворот века.

*Со стороны репродуктивной системы:* нечасто - обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии.

*Со стороны кожи и кожных придатков:* часто - алоpecia (обратимая); нечасто - гиперпигментация кожи, депигментация в виде полос вблизи вен, сухость и трещины кожи, эритема и зуд кожных покровов, телеангиэктазии, фотосенсибилизация; редко - изменение ногтей (онихолизис, боль и утолщение ногтевого ложа, паронихия), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ощущение покалывания в кистях и стопах с последующим появлением боли, гиперемии, припухлости и шелушения), схождение ногтевых пластинок (редко).

*Прочие:* нечасто - слабость, тромбоз в месте введения, тромбоз эмболия; редко - лихорадка, носовое кровотечение, кашель, одышка, гиперурикемия, развитие вторичных инфекций, сепсис.

### **Передозировка**

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

*Лечение:* симптоматическое. Возможно применение трансфузии лейкоцитарного и тромбоцитарного концентратов, необходимо контролировать электролитный баланс. Специфический антидот к фторурацилу не известен.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Кальция фолиат усиливает терапевтический и токсический эффекты фторурацила, выраженная диарея, иногда с летальным исходом может возникнуть, как клиническое проявление данного взаимодействия. Наиболее часто такое осложнение возникало при применении 600 мг/м<sup>2</sup> фторурацила в комбинации с калия фолиатом.

При комбинированной терапии с другими препаратами, угнетающими функцию костного мозга, требуется коррекция дозы фторурацила.

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

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

Одновременное использование антикоагулянтов, производных кумарина, таких, как варфарин, может повышать антикоагулянтный эффект.

Тиазидовые диуретики могут усиливать миелосупрессивные эффекты противоопухолевых препаратов.

Левамизол значительно увеличивает степень гепатотоксичности фторурацила.

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

При одновременном применении фторурацила с фенитоином повышается токсичность последнего.

Одновременное применение фторурацила с лекарственными препаратами, подавляющими фермент дегидрогеназу, ответственный за катаболизм эндогенных и фторированных пиримидинов (оривудин, соривудин) значительно усиливает токсичность фторурацила должен составлять не менее 4-х недель.

При одновременном приеме с препаратом соривудин отмечалась выраженная лейкопения, в некоторых случаях приведшая к летальному исходу.

Фторурацил не следует применять после совместно с терапией аминофеназоном, фенилбутазоном и сульфаниламидами.

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

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

У пациентов с раком молочной железы, получавших терапию циклофосфамидом, метотрексатом, фторурацил увеличивает риск развития тромбозомболических осложнений.

При применении в комбинации с лучевой терапией фторурацил может потенцировать кожную токсичность последней.

В связи с подавлением естественных защитных механизмов при лечении фторурацилом возможно интенсификация процесса репликации вакцинного вируса или снижение выработки антител в ответ на введение вакцины при вакцинации живыми или инактивированными вакцинами, поэтому интервал между окончанием применения препарата и вакцинацией живыми или инактивированными вакцинами составляет от 3 месяцев до 1 года.

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

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

### **Особые указания**

Фторурацил является цитотоксическим препаратом, поэтому в обращении с ним необходимо соблюдать осторожность.

Лечение препаратом Фторурацил должно проводиться под наблюдением врача-онколога, имеющих опыт применения антиметаболитов. 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.

При появлении стоматита или диареи лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов.

Начальная доза должна быть уменьшена на 1/3 или 1/2 в следующих случаях: снижение массы тела, послеоперационный период не менее 30 дней после



обширного хирургического вмешательства, недостаточная функция костного мозга, нарушение функции печени или почек.

Следует соблюдать осторожность при назначении больным, ранее подвергавшимся воздействию высоких доз радиации на область малого таза или получавших 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 препаратом Фторурацил 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» трансаминаз и концентрацию билирубина, осматривать полость рта больного для выявления признаков стоматита.

Вследствие риска повышения токсических эффектов фторурацила при совместном применении с лекарственными препаратами, ингибирующими фермент дигидропиримидин дигидрогеназу (бривудин, соривудин), перед применением препарата необходим перерыв, не менее 4-х недель, для восстановления активности эндогенных и фторированных пиримидинов.

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 °С, энергично встряхивая, и затем охладить до комнатной температуры.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Учитывая, что при применении препарата Фторурацил 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 внутривполостного введения 50 мг/мл.

По 5 мл, 10 мл, 20 мл или 100 мл в стеклянные флаконы из темного стекла типа I (EP/USP), герметично закупоренные бромбутиловыми пробками, и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац или другого аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 5 или 50 флаконов с препаратом и с равным количеством инструкций помещают в коробку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац (для стационаров). На коробку из картона наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся. Коробки из картона помещают в групповую упаковку.

**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**

Отпускается по рецепту.

**Производитель**

Акционерное общество «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия  
194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Акционерное общество «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия  
194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н

Представитель компании  
(по доверенности)



Н.Ю.Малых