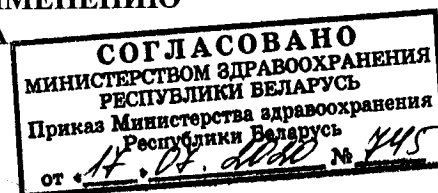


ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Название лекарственного средства
ФТОРАФУР® капсулы 400 мг



Международное непатентованное название: тегафур (*Tegafurum*)

Описание

Твердые желатиновые капсулы. Корпус капсул желтого цвета, крышечка оранжевого цвета. Содержимое капсул – порошок белого цвета.

Состав

Одна капсула содержит:

активное вещество: тегафур 400 мг,

вспомогательное вещество: стеариновая кислота.

Состав капсулы. Корпус: титана диоксид (E 171), хинолиновый желтый (E 104), железа оксид красный (E 172), желатин. *Крышечка:* титана диоксид (E 171), хинолиновый желтый (E 104), пунцовый 4R (E 124), желатин.

Лекарственная форма

Капсулы.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые средства. Антиметаболиты. Аналоги пиримидина. Код АТХ: L01BC03

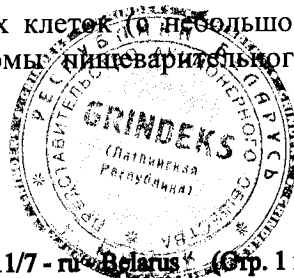
Фармакологические свойства

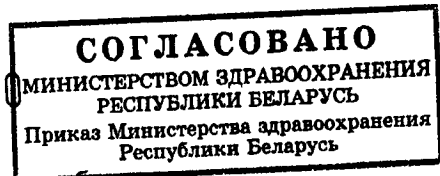
Фармакодинамика

Механизм действия

Тевафур является средством для лечения злокачественных опухолей. Препарат относится к антиметаболитам группы пиримидинов. Тегафуру и его натриевой соли свойственно противоопухолевое действие, по биологическим свойствам напоминающее 5-фторурацил. Тегафур можно рассматривать как транспортную форму 5-фторурацила. 5-фторурацил образуется в организме при активации тегафура микросомальными ферментами печени. Метаболит циркулирует в организме длительное время, таким образом, обеспечивая высокую эффективность препарата.

В процессе метаболизма 5-фторурацила образуется 5-фтор-2'-дезоксинуридин-5'-монофосфат, который значительно замедляет активность тимидилсинтетазы. В таких условиях образуется дефицит тимидин-5'-монофосфата (который можно считать специфическим предшественником ДНК), что вызывает прекращение процесса деления клеток, в том числе злокачественных клеток. Другой метаболит 5-фторурацил-5-фторуридин-5'-трифосфат включается в цепь РНК и замещает урацил, что сопровождается также и нарушениями действия РНК. Тегафур вызывает более выраженные нарушения биосинтеза, чем 5-фторурацил. Это указывает на то, что тегафур действует не только как транспортная форма 5-фторурацила, но и самостоятельно. В основе цитостатического эффекта тегафура лежит его способность вмешаться в метаболизм РНК медленно растущих опухолевых клеток (в большой пролиферацией). К таким опухолям относятся аденокарциномы желудочно-кишечного тракта.





Фармакодинамические эффекты / Клиническая эффективность и безопасность

В экспериментах на животных выявлена высокая противоопухолевая эффективность тегафура. Большую чувствительность к тегафуру выявили у многих экспериментальных опухолей (например, у опухоли молочной железы, саркомы 180, карциносаркомы Вокера, меланомы Гардинга-Пасси и др.). Тегафуру свойственно сильное противоопухолевое действие в отношении лейкемии L-1210, гематоцитобластома Ла и лимфолейкоза, в то время как лимфосаркома Плиса, саркома Енсена, карцинома НК и аденокарцинома 755 менее чувствительны. Лейкемии P-388, L-5178, лёгочная карцинома Льюиса, меланомы В16 и саркома 45 резистентны к тегафуру.

Сравнение данных исследований спектра антибластического действия тегафура и 5-фторурацила не свидетельствует о значительных различиях, к тому же оба активных вещества примерно в одинаковой степени задерживают рост опухоли. У тегафура и 5-фторурацила выявлена полная перекрестная резистентность, однако химиотерапевтический индекс тегафура в два раза больше, чем химиотерапевтический индекс 5-фторурацила.

Клинические исследования во многих странах доказывают, что терапевтический эффект тегафура в случаях более распространённых злокачественных опухолей равен активности 5-фторурацила. Так как тегафур менее токсичен по сравнению с 5-фторурацилом, ему свойственны некоторые преимущества: более слабое иммунодепрессивное действие, он в меньшей мере раздражает слизистую оболочку пищеварительного тракта и угнетает функцию костного мозга.

Эффективность противоопухолевого действия препарата отличается в случаях первичных, рецидивных и метастатических опухолей.

Наиболее широко тегафур применяют в терапии опухолей пищеварительного тракта (желудка, толстой и прямой кишки), а также молочной железы. Эффективность препарата при лечении опухолей желудка, толстой и прямой кишки составляет 25%, молочной железы – 20%.

Таким образом, у опухолей желудочно-кишечного тракта наблюдается более высокая чувствительность к терапии тегафуrom. Чувствительность опухоли желудка имеет свою особенность, то есть, тегафур более эффективен при лечении рецидивов, чем первичных опухолей. К тому же на метастазы рака желудка в лёгких, костях и яичниках тегафур действует слабо, за исключением метастаз в печени, где характерна повышенная чувствительность к тегафуру. Длительность ремиссии у большинства больных 1,5-2 месяца.

Чувствительность первичных, рецидивных и метастатических опухолей прямой и толстой кишки к терапии тегафуrom похожа закономерностями с чувствительностью злокачественных образований желудочно-кишечного тракта.

Длительность ремиссии в случае рака прямой и толстой кишки составляет 5-8 месяцев.

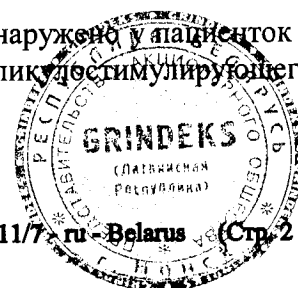
Достаточна чувствительность к терапии тегафуrom у опухолей молочной железы, особенно первичных и их метастаз в мягких тканях. В то время как, метастазы рака в лёгких, в плевре, в печени, в головном мозге и в костях терапии тегафуrom поддаются хуже. Средняя длительность ремиссии составляет 10-19 месяцев.

Применение тегафура чаще практикуется в терапии опухолей пищеварительного тракта, чем опухолей молочной железы.

Кроме терапии рака молочной железы и пищеварительного тракта тегафур применяется также для лечения злокачественных опухолей других локализаций.

Обнаружена активность препарата в лечении первичных опухолей печени и повреждений печени метастазами. Действие тегафура эффективно в тех случаях, когда не нарушена его метаболическая активация.

После терапии тегафуrom объективное улучшение здоровья обнаружено у пациенток с раком яичников, у которых была понижена продукция фолликулостимулирующего гормона.



НД РБ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3831-2020
Тегафур успешно применяют в терапии различных первичных опухолей тканей мозга, в особенности нейроэктодермального происхождения. Препарат неэффективен в лечении метастаз другой локализации в головном мозге.

Тегафур обладает положительным лечебным эффектом в случаях злокачественных опухолей желчевыводящих протоков, поджелудочной железы, мочевыводящей системы, а также при кожной лимфоме.

Не обнаружены особенные различия терапевтической активности между внутривенным введением и применением внутрь тегафура. Однако на данный момент предпочитается пероральное применение тегафура в связи с меньшим проявлением нежелательных побочных действий. Эту форму препарата можно применять не только в больнице, но и в амбулаторных условиях. Если внутривенное введение препарата является затруднительным для лечения рака желудка, тогда выбирают применение тегафура внутрь. Если у желудка сохранились моторная и секреторная функции и опухоль локализована в антральной его части, то тегафур так же применяется внутрь, потому что препарат может всасываться прямо из желудка. Тегафур при применении внутрь успешно лечит и рак желудка с метастазами в печени.

Фармакокинетика

Тегафуру характерна очень высокая липофильность из-за тетрагидрофурановой группы, которая в 250 раз превышает липофильность 5-фторурацила. В основе фармакокинетических свойств тегафура лежит его высокая липофильность, препарат быстро проходит через биологические мембраны и распространяется по всему организму, в том числе и в тканях мозга.

Всасывание

Биодоступность тегафура из пищеварительного тракта в 3 раза больше чем у 5-фторурацила. Тегафур всасывается в неизменённом виде. При пероральном введении (в исследованиях кроликов) его активные метаболиты попадают в кровь уже через 0,5-1 час, но максимальную концентрацию препарат достигает через 3 часа.

Максимальная концентрация в плазме крови человека достигается в течение 4-6 часов.

Биодоступности перорально и внутривенно применяемого тегафура схожи (площади под кривой концентрации и время составляли соответственно 668 и 510 нг/мл/час).

Распределение

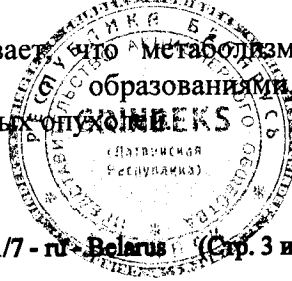
Тегафур (его активный метаболит) быстро попадает в опухоль, в слизистую пищеварительного тракта, в печень, в костный мозг и в другие ткани. Тегафур по сравнению с 5-фторурацилом при приеме внутрь менее токсичен, так как он производит меньшее количество активного метаболита, чем 5-фторурацил.

Биотрансформация

Выделение 5-фторурацила из молекулы тегафура зависит от величины дозы и способа введения, концентрация в плазме 0,1-1,0 мг/мл сохраняется 48-96 часов, в то время как в случае применения 5-фторурацила такую концентрацию можно достигнуть лишь с помощью длительной инфузии. Скорость метаболизма ограничивает не только активность микросомальных ферментов, но и особенность препарата тесно связываться с белками плазмы.

Концентрация активного метаболита 5-фторурацила в злокачественной опухоли обычно выше, чем в непоражённых болезнью клетках. Это объясняется повышенным количеством гидролитических ферментов цитозоля, участвующих в активации тегафура до 5-фторурацила. К тому же в клетках рака затруднён катаболизм 5-фторурацила, что в свою очередь способствует накоплению и продолжительному нахождению в опухоли активных метаболитов.

Сравнение фармакокинетики и результатов лечения показывает, что метаболизм тегафура протекает значительно активнее у пациентов образованиями чувствительными к терапии тегафуrom, чем в случаях резистентных опухолей.



SPC001111/7 - ru - Belarus (Стр. 3 из 8)

Выведение

Тегафур главным образом выводится из организма с мочой. Эксперименты с крысами показывают, что в течение 24 часов 52-55 % от дозы ¹⁴C-тегафура выводятся с мочой и всего лишь 0,8 % - с фекалиями. Другие эксперименты доказывают, что в моче не метаболизированный тегафур составляет 60 %, 10 % - 5-фторурацил и всего лишь 5 % - активные метаболиты тегафура (5-фторуридиносодержащие нуклеозиды и нуклеотиды). Через 12 часов происходит значительное уменьшение количества активного вещества, поэтому рекомендуется применять тегафур с интервалом в 12 часов.

Показания к применению

Рак желудка, колоректальный рак, рак молочной железы.

Способ применения и дозировка

Терапию следует проводить только под контролем врача, имеющего опыт проведения химиотерапии.

Способ применения

Капсулы применяют внутрь за 1 час до или после еды.

Режим дозирования

Суточная доза тегафура обычно составляет 20-30 мг/кг массы тела (1,2-1,6 г), но может достигнуть до 2 г; их делят на несколько разовых доз и применяют каждые 12 часов или 2-4 раза в день. Курсовая доза лекарства составляет 30-40 г. Длительность лечебного курса составляет обычно 28 дней, перерыв между курсами – 7 дней. Лекарство следует применять за 1 час до или после еды. Доза должна корректироваться врачом в зависимости от реакции пациента на лечения и степени выраженности токсичности.

Для пациентов пожилого возраста и в случае длительной терапии, а также на поздних стадиях заболевания дозу лекарства снижают. В схемах комплексной химиотерапии и дополнительно к лучевой терапии тегафур применяют в дозе, которая равна или меньше доз монотерапии.

Применение у детей: эффективность и безопасность применения тегафура у детей не выяснена, поэтому в педиатрической практике тегафур не применяется.

Побочное действие

Далее перечисленные побочные действия распределены соответственно классификации систем органов MedDRA и частоты встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), не известны (нельзя определить по имеющимся данным)..

Инфекции и паразитозы

Редко: симптомы лейкоэнцефалита.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

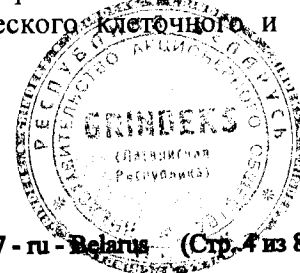
Очень часто: угнетение кроветворения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Нечасто: фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: реакции повышенной чувствительности.

Тегафур в терапевтических дозах вызывает небольшое иммунодепрессивное действие на общую реактивность организма, на показатели неспецифического клеточного и гуморального иммунитета.



Передозировка

Симптомы: усиление токсических явлений со стороны ЖКТ, центральной нервной системы и угнетение гемопоэза.

Лечение: специфический антидот к тегафуру неизвестен. Проводят симптоматическую терапию. Необходимо учесть, что повреждаются также те ферментные системы, которые обеспечивают метаболизм этого препарата. В организме накапливаются активные метаболиты тегафура, которые усиливают токсичное действие.

В следующих курсах терапии тегафур хуже метаболизируется, об этом свидетельствует выведение из организма значительно большего количества тегафура в неизменном виде. К тому же опухоль становится более резистентной к тегафуру.

Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение тегафуrom проводят под тщательным контролем. При назначении тегафура следует обращать особое внимание на пациентов с нарушениями функций кроветворения, печени и почек, метаболизма глюкозы, сязвой желудка и двенадцатиперстной кишки, склонностью к кровотечениям, инфекционными заболеваниями.

Регулярно следует контролировать картину крови, функциональное состояние печени и почек. При длительном применении препарата его побочное действие усиливается. Частым побочным действием тегафура является диарея, поэтому пациентов с выраженной диареей следует тщательно наблюдать и назначать заместительную терапию жидкостью и электролитами, чтобы предотвратить возможное летальное обезвоживание.

Обезвоживание и любые связанные с ним нарушения электролитов должны быть предотвращены или купированы как можно скорее. Пациенты с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой, диареей, стоматитом и желудочно-кишечной непроходимостью должны тщательно контролироваться на наличие признаков дегидратации.

Тевафур нельзя применять одновременно с бривудином. Между окончанием лечения бривудином и началом терапии Фторафуrom должен быть период ожидания не менее 4 недель. Лечение бривудином можно начинать через 24 часа после последней дозы Фторафура.

Следует иметь в виду, что лекарственное средство угнетает репродуктивную функцию пациента (см. раздел «*Беременность и период кормления грудью*»).

Вспомогательные вещества

В состав капсул тегафура входит краситель пунцовый 4R (E 124), который может вызвать аллергические реакции.

Беременность и период кормления грудью

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у женщин и мужчин

Женщинам репродуктивного возраста и мужчинам во время применения препарата и до 3 месяцев после прекращения применения необходимо пользоваться эффективным противозачаточным методом.

Беременность

Нет клинических исследований о применении тегафура во время беременности. Тевафур, подобно другим цитостатическим средствам, может неблагоприятно влиять на плод, поэтому его применение в период беременности противопоказано.

Кормление грудью

Не известно, проникает ли тевафур в грудное молоко. Если терапия тегафуrom матери действительно необходима, кормление ребёнка грудью должно быть прекращено.



Лучевая терапия

В определённых условиях тегафур применяется в качестве вспомогательного средства при лучевой терапии. Наилучшие результаты от терапии получены у пациентов с небольшими ограниченными опухолями желудка и прямой кишки.

Фенитоин

При одновременном применении тегафура и фенитоина может усиливаться токсическое действие фенитоина.

Бривудин

Описано клинически значимое взаимодействие между бривудином и фторпиримидинами (например, капецитабином, 5-фторурацилом, тегафуром), возникающее в результате ингибирования дигидропиримидиндегидрогеназы бривудином. Это взаимодействие, которое приводит к повышенной токсичности фторпиримидина, потенциально смертельно. Следовательно, бривудин нельзя применять одновременно с Фторафуром. Между окончанием лечения бривудином и началом терапии Фторафуром должен быть период ожидания не менее 4 недель. Лечение бривудином можно начинать через 24 часа после последней дозы Фторафура.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

По 100 капсул в пластмассовом контейнере (ёмкостью 150 мл) с придавливаемой пластмассовой крышкой и контролем первого вскрытия.

Контейнер вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Информация о производителе (заявителе)

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

Дата корректировки текста: февраль 2020 г.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

