**Fluorouracil**

**فلورواوراسیل**

نام ژنریک: فلورواوراسیل (Fluorouracil)

نام تجاری: NECIL®

اشکال دارویی: محلول تزریقی 50mg/ml (250، 500 و 1000 میلی گرم)

دسته دارویی: آنتاگونیست پیریمیدین، آنتی متابولیت، عامل ضد نئوپلاستیک

**موارد مصرف**

* سرطان کولورکتال، سرطان پیشرفته معده، سرطان پیشرفته پانکراس، سرطان پیشرفته مری، سرطان پیشرفته سینه
* به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان اولیه و درمان کمکی در سرطان روده بزرگ
* درمان غیر قابل جراحی کارسینوم پیشرفته سر و گردن و ...

**موارد منع مصرف**

فلورواوراسیل برای بیماران با شرایط زیر نباید تجویز شود:

* افرادی که به فلورواوراسیل یا هر یک از اجزای جانبی این دارو حساسیت دارند.
* دوران بارداری و شیردهی
* کمبود دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز ((DPD
* وجود عفونت شدید مثل آبله مرغان و هرپس
* سرکوب شدید فعالیت مغز استخوان پس از پرتودرمانی یا سایر درمان ها
* بیمارانی که به اختلال جدی کبد دچارند.

**مکانیسم اثر**

5FU به فلورودوکسی‌اوریدین مونوفسفات (FdUMP) تبدیل می‌شود، که یک کمپلکس پایدار با تیمیدیلات سنتاز (TS) تشکیل می‌دهد و تولید دئوکسی‌تیمیدین مونو فسفات (dTMP) را مهار می‌کند. dTMP برای همانندسازی و ترمیم DNA ضروری است و کاهش آن باعث سمیت سلولی می شود. تبدیل 5FU به دی هیدروفلوئورواوراسیل (DHFU) با واسطه دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) مرحله محدود کننده سرعت کاتابولیسم 5FU در سلول های طبیعی و تومور است.

**هشدارها و توصیه ها**

* این دارو برای شرایط فعلی شما تجویز شده است. بنابراین در موارد مشابه از آن استفاده نکنید و آن را به دیگران توصیه نکنید.
* این دارو باید طبق برنامه درمانی تجویز شده توسط پزشک و با رعایت دقیق ساعات و فواصل ذکر شده مصرف شود.
* قطع مصرف دارو فقط با دستور پزشک انجام می شود. بنابراین از قطع مصرف خودسرانه دارو اجتناب کنید.
* این دارو فقط باید توسط پزشک متخصص تجویز شود. تزریق این دارو باید در مراکز تایید شده و مجهز شیمی درمانی انجام شود.
* استفاده از این دارو باید مطابق دستورالعمل استفاده از داروهای سیتوتوکسیک باشد.
* اگر به فلورواوراسیل حساسیت دارید، نباید از این دارو استفاده کنید.
* در صورتی که خانم هستید و در سنین باروری قرار دارید، از روش هاي مناسب پيشگيري از بارداري در طول درمان با این دارو و تا 6 ماه بعد از اتمام مصرف استفاده كنيد تا از عدم بروز بارداري طي مصرف دارو مطمئن شويد. توصیه می شود همزمان از دو روش پیشگیری از بارداری استفاده نمایید.
* در صورتي كه آقا هستيد و روابط جنسي داريد، جهت جلوگيري از بارداري همسر خود، از يك روش مطمئن پيشگيري از بارداري استفاده كنيد.
* شیردهی در هنگام مصرف این دارو ممنوع می باشد.
* اگر شما در طول درمان دچار مشکلات قلبی شده اید پزشک قبل از شروع درمان بعدی عملکرد قلب را می سنجد.
* اگر نوروپاتی محیطی (بی حسی مداوم یا درد دردست یا پا) را تجربه می کنید، ممکن است کاهش دوز دارو لازم باشد.
* در صورت اختلال شدید عملکرد کبدی، استفاده از این دارو توصیه نمی شود.
* در صورت اسهال شدید در طول یا ابتدای درمان با این دارو، پزشک را مطلع کنید.
* شروع درمان با فلورواوراسیل در بیمار تحت پرتو درمانی همزمان هر دو ریه با هم، ریسک ابتلا به عفونت ریه را بالا می برد.
* در صورت وجود نارسایی کلیه، پزشک را مطلع کنید.
* اگر بیمار و یا شخصی در خانواده درچار مشکل کاهش انزیم DPD می باشد، لازم است پزشک را مطلع سازید.
* اگر تحت درمان رادیوتراپی لگن هستید، پزشک را مطلع سازید.
* در صورت وجود التهاب مخاط (موکوسیت)، ممکن است کاهش دوز داروی فلورواوراسیل لازم باشد.
* فلورواوراسیل ممکن است سبب خستگی، سرگیجه و تغییرات بینایی شود. در هنگام رانندگی یا انجام اعمالی که نیازمند هوشیاری می باشند، احتیاط شود.
* بیماران تحت درمان در معرض خطر بيشتر ابتلا به عفونت قرار دارند. لذا دست هاي خود را مرتب با آب و صابون بشوييد و از تماس با افراد مبتلا به عفونت، آنفولانزا و سرماخوردگي خودداري كنيد.
* داروی نسیل® می‌تواند اثرات نامطلوبی بر روی مغز استخوان داشته باشد که به موجب آن مغز استخوان برای مدتی قادر به ساخت سلولهای خونی نمی‌باشد. بنابراین، انجام منظم آزمایش‌ خون جهت ادامه درمان ضروری است. چنانچه گلبولهای سفید خون بیمار خیلی پایین باشد، ممکن است پزشک معالج تا زمانی که تعداد گلبولهای سفید به حد کافی برسد، درمان را متوقف کند.
* همه داروهايي را كه مصرف مي‌كنيد، با پزشك خود در ميان بگذاريد. نسیل® ممكن است با برخي داروها تداخل داشته باشد.
* در طول درمان با نسیل® و پس از اتمام دوره درمان تا سه ماه بعد از اتمام درمان، بدون مشورت با پزشک خود از تزریق هر نوع واکسنی خودداری نمایید.
* در طول دوره درمان از تماس با افرادی که طی روزها یا ماه های اخیر واکسنهای زنده نظیر واکسن فلج اطفال دریافت کرده‌اند، اجتناب کنید. چنانچه این امر امکان پذیر نبود، از ماسک و پوشش مناسب بر روی بینی و دهان خود استفاده کنید.
* از مصرف نوشیدنی های الکلی خودداري كنيد.
* از استعمال سیگار و تنباکو اجتناب کنید.
* در صورتي كه اغلب اوقات در رژيم غذايي خود از عصاره يا ميوه گريپ فروت استفاده می ‌کنید، با پزشك خود مشورت كنيد.
* با توجه به اینکه در دوران مصرف این دارو احتمال دارد به راحتي دچار خون ريزي شويد، مراقب بوده و از بروز هر گونه جراحت پيشگيري كنيد.
* به هنگام استفاده از اجسام تیز مانند ریش تراش یا ناخن گیر و همچنین در زمان مسواک زدن و یا استفاده از نخ یا خلال دندان، جوانب احتیاط را رعایت کنید. توصیه می‌ شود از مسواك نرم و ريش تراش برقي استفاده نماييد.
* از انجام ورزشهایی که ضمن انجام آنها احتمال بروز آسیب دیدگی یا کبودی وجود دارد، خودداری کنید.
* قبل از انجام هرگونه مداخله دندانپزشکی با پزشک خود مشورت کنید.
* در طول دوره درمان، هم در زنان و هم در مردان، پیشگیری از بارداری ضروری است.
* اگر در زمانی که مادر یا پدر از نسیل® استفاده می کنند، بارداری رخ داد، فوراً به پزشک خود اطلاع دهید.
* در هنگام تزریق دارو، به چشم، بینی و دهان خود دست نزنید. پس از جلسه تزریق دست هایتان را با آب و صابون بشویید.
* این دارو سایتوتوکسیک بوده و آماده سازی آن نیاز به رعایت دستورالعمل ها و احتیاطات خاص دارد تا فرد آماده کننده دارو و محیط اطراف از خطرات دارو حفظ شوند.
* در صورت مشاهده هرگونه خونریزی یا کبودی غیرعادی فوراً با پزشک خود مشورت کنید.
* در صورت مشاهده مدفوع سیاه و قیری رنگ، وجود خون در ادرار یا مدفوع و یا لکه های قرمز روی پوست خود پزشک را مطلع کنید.

**فلوروراسیل چگونه تجویز می شود؟**

دوز و مقدار مصرف دارو، از فردی به فرد دیگر متفاوت است. دارو را دقیقاً همانطور که پزشک به شما تجویز کرده است، استفاده نمایید. ممکن است قبل از شروع تزریق پزشک برای کاهش علایم الرژیک دارو تجویز نماید.

فلورواوراسیل به صورت تزریق داخل وریدی و توسط افراد متخصص یا پرسنل ارائه دهنده مراقبت های بهداشتی انجام می شود.

فلورواوراسیل اغلب در یک چرخه درمانی تجویز می شود، و ممکن است لازم باشد فقط در روزهای خاصی از هر دوره استفاده شود. فلوراوراسیل گاهی اوقات به صورت انفوزیون مداوم طی 24 تا 46 ساعت تجویز می شود.

مقدار مصرف دارو بر اساس سطح بدن بیمار و با در نظر گرفتن قد و وزن بیمار و عملکرد کلیوی بیمار محاسبه می گردد.اینکه بیمار هر چند وقت یکبار نیاز به تزریق فلوئورواوراسیل دارد به عوامل زیادی از جمله عوارض جانبی و نحوه پاسخ بدن بیمار به دارو بستگی دارد که توسط پزشک تعیین می شود.

اگر هنگام تزریق وریدی فلورواوراسیل در اطراف سوزن احساس سوزش، درد یا تورم کردید به مراقبان خود اطلاع دهید.

فلوراوراسیل می تواند خطر خونریزی یا عفونت را افزایش دهد. در طول درمان نیاز به بررسی مکرر آزمایشات پزشکی وجود دارد. درمان سرطان ممکن است بر اساس نتایج این آزمایشات به تعویق بیفتد.

روش تجویز پیشنهادی در سرطان کولورکتال:

فلوروراسیل در درمان سرطان های روده بزرگ و رکتال در تعدادی از رژیم های درمانی استفاده می شود. فلوروراسیل ترجیحاً همراه با اسید فولیونیک استفاده می شود و ممکن است با سایر عوامل شیمی درمانی مانند ایرینوتکان، اگزالي پلاتين يا هر دو ايرينوتکان و اگزالي پلاتين ترکيب شود.

محدوده دوز مورد استفاده از فلوروراسیل متفاوت است و معمولا 200-600 میلی گرم در هر متر مربع از سطح بدن است. دوز دارو بسته به روش تزریق به عنوان بولوس وریدی و یا تزریق آهسته وریدی متفاوت است.

برنامه تجویز نیز بسته به رژیم شیمی درمانی متفاوت است، و دوز فلوروراسیل می تواند به صورت هفتگی، ماهانه یا دو ماهه تکرار شود.

تکرار تعداد چرخه ها بسته به رژیم های درمانی متفاوت است و بر اساس موفقیت درمان و تحمل پذیری بیمار تنظیم می گردد.

روش تجویز پیشنهادی در سرطان سینه:

فلوروراسیل معمولاً در رژیم های شیمی درمانی در ترکیب با سیکلوفسفاماید و متوترکسات، یا اپی روبیسین، سیکلوفسفاماید، یا متوتروکسات و لوکوفورین استفاده می شود. محدوده دوز معمول 500- 600 میلی گرم در متر مربع سطح بدن در روز به عنوان یک بولوس وریدی و هر 3–4 هفته در صورت لزوم تکرار می شود. در درمان کمکی سرطان پستان اولیه، مدت زمان درمان معمولا برای 6 چرخه ادامه خواهد یافت.

روش تجویز پیشنهادی در سرطان معده و مری و معده:

شیمی درمانی قبل جراpی با رژیم (اپی روبیسین، سیسپلاتین، فلوروراسیل) توصیه می شود. دوز توصیه شده فلوروراسیل 200 میلی گرم در متر مربع سطح بدن تزریق وریدی مداوم به مدت 3 هفته و 6 سیکل توصیه می شود اما این بستگی به موفقیت درمان و تحمل بیمار دارد.

روش تجویز پیشنهادی در سرطان مری:

فلوروراسیل معمولا در ترکیب با سیس پلاتین استفاده می شود. یا سیس پلاتین و اپی روبیسین، یا اپی روبیسین و اگزالي پلاتين. دوز بین 200- 1000 میلی گرم در متر مربع سطح بدن در روز به عنوان تزریق وریدی مداوم در طول چند روز متفاوت است و تکرار چرخه به رژیم درمانی بستگی دارد.

برای سرطان های شامل بخش پایین تر مری، شیمی درمانی قبل از جراحی با رژیم (اپی روبیسین، سیس پلاتین، فلوروراسیل) توصیه می شود.

دوز توصیه شده فلوروراسیل 200 میلی گرم در متر مربع سطح بدن در روز تزریق وریدی مداوم به مدت 3 هفته و تکرار چرخه می باشد.

روش تجویز پیشنهادی در سرطان پانکراس:

فلوروراسیل ترجیحا در ترکیب با اسید فولیونیک یا جم سیتابین استفاده می شود. دوز بین 200- 500 میلی گرم در متر مربع سطح بدن در روز به عنوان تزریق بولوس وریدی و یا تزریق آهسته وریدی بسته به رژیم درمانی و تکرار چرخه متفاوت است.

روش تجویز پیشنهادی در سرطان سر و گردن:

فلوروراسیل ترجیحاً در ترکیب با سیس پلاتین یا کربوپلاتین استفاده می شود. دوز بین 600- 1200 میلی گرم در متر مربع سطح بدن در روز به عنوان تزریق مداوم وریدی بسته به رژیم درمانی و تکرار چرخه متفاوت است.

احتیاط قبل از آماده سازی

فلوروراسیل یک داروی سایتوتوکسیک می باشد. آماده سازی باید در شرایط آسپتیک و توسط پرسنل آموزش دیده انجام شود. استفاده از دستکش های محافظ و اقدامات احتیاطی جهت جلوگیری از تماس دارو با پوست یا غشای پوستی انجام شود. در صورت تماس با پوست، محل باید با آب و صابون شسته شود. در صورت تماس موضعی، سوزش و قرمزی ایجاد می شود. در صورت استنشاق، کوتاهی تنفس، درد قفسه سینه، سوزش گلو و تهوع گزارش شده است. زنان باردار نباید در معرض تماس با فلوروراسیل قرار گیرند.

در صورتیکه ویال های باز نشده در یخچال باشند، پس از رسیدن به دمای اتاق کمی تکان دهید. این موضوع کیفیت دارو را تحت تاثیر قرار نمی دهد. اگر پس از تکان، محلول ابری باقی بماند یا حاوی ذرات باشد، ویال باید دور انداخته شود.

**هنگام دریافت فلوروراسیل از چه چیزهایی باید اجتناب شود؟**

* از قرار گرفتن در نزدیکی افرادی که بیمار هستند یا عفونت دارند خودداری کنید. در صورت بروز علائم عفونت فوراً به پزشک خود اطلاع دهید.
* از انجام ورزشهایی که ضمن انجام آنها احتمال بروز آسیب دیدگی یا کبودی وجود دارد، خودداری کنید.
* فلورواوراسیل ممکن است سبب خستگی، سرگیجه و تغییرات بینایی شود. در هنگام رانندگی یا انجام اعمالی که نیازمند هوشیاری می باشند، احتیاط شود.

**عوارض جانبی فلوروراسیل**

هر دارو به موازات اثرات مطلوب درمانی ممکن است باعث بروز عوارض ناخواسته نیز گردد. اگرچه همه این عوارض در یک فرد دیده نمی شود، در صورت بروز عوارض زیر با پزشک یا داروساز مشورت نمایید.

در صورت داشتن علائم واکنش آلرژیک مانند کهیر، تنفس دشوار، تورم صورت، لب ها، زبان یا گلو فورا کمک های پزشکی دریافت کنید.

فلوراوراسیل ممکن است عوارض جانبی جدی ایجاد کند. اگر موارد زیر را دارید فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

* تب (هنگام دریافت فلوراوراسیل، دمای بدن خود را هر روز اندازه بگیرید)
* اسهال شدید یا مداوم
* مشکلات بینایی
* گیجی، مشکلات تعادل یا حرکت عضلات
* زخم های دردناک دهان، لثه های قرمز یا متورم، مشکل در بلع، صحبت کردن، یا غذا خوردن
* سرکوب مغز استخوان، سرگیجه، رنگ پریدگی لب‌ها یا ناخن‌ها، ضربان قلب سریع، خستگی سریع یا تنگی نفس
* "سندرم دست و پا" ،درد، تاول، خونریزی یا بثورات شدید در کف دست یا کف پا
* مشکلات قلبی، درد یا فشار قفسه سینه، درد گسترش یافته به فک یا شانه، ضربان قلب نامنظم، حالت تهوع، تعریق، احساس سرگیجه یا تنگی نفس

اگر بیمار عوارض جانبی خاصی داشته باشد، ممکن است درمان سرطان وی به تعویق بیفتد یا برای همیشه قطع شود.

**عوارض جانبی شایع**

عوارض جانبی رایج فلورواوراسیل ممکن است شامل موارد زیر باشد:

* اسهال
* زخم های دهان و روی لب
* مشکلات قلبی
* سرکوب مغز استخوان
* نوتروپنی, ترومبوسیتوپنی، لوکوپنی، آنمی
* برونکواسپاسم، سرکوب سیستم ایمنی با افزایش خطر عفونت، هیپر اوریسمی، ناهنجاری های ایسکمیک
* عوارض گوارشی، موکوسیت، بی اشتهایی، اسهال آبکی، تهوع و استفراغ
* آلوپسی برگشت پذیر به ویژه در زنان
* تورم متقارن و اریتما دست و پا، تاخیر در بهبود زخم، ضعف و خستگی

**عوارض جانبی نادر**

* سردرد، سرگیجه، علائم بیماری پارکینسون
* آریتمی، سکته قلبی، میوکارد ایسکمی میوکاردیت، نارسایی قلب، کاردیومیوپاتی، شوک قلبی، افت فشار خون، کم آبی بدن، سپسیس
* زخم گوارشی و خونریزی (که ممکن است منجر به قطع درمان شود)
* آسیب سلول های کبدی
* درماتیت، تغییرات پوستی مانند پوست خشک و بثورات پوستی، اگزما، کهیر، هایپرپیگمامنتاسیون پوست، هایپرپیگمامنتاسیون رگی یا دپیگمانتیشن در نزدیکی رگ ها
* تغییرات در ناخن (مانند رنگدانه سطحی آبی منتشر، هایپرپیگمنتاسیون، دیستروفی ناخن، درد و ضخیم شدن بستر ناخن) و اونکولیز
* اسپرماتوژنز و اختلال تخمک گذاری
* درد قفسه سینه
* سرفه
* تنگی نفس
* سوزن سوزن شدن دست ها و پاها و به دنبال آن درد، قرمزی و تورم
* مشکل در تعادل

**عوارض جانبی بسیار نادر**

* واکنش های آلرژیک عمومی، آنافیلاکسی، شوک آنافیلاکتیک
* افزایش T4 و T3
* حالت سردرگمی برگشت پذیر
* ایسکمی مغزی، روده ای و محیطی، سندرم رینود، ترومبوآمبولیسم و ترومبوفلبیتیس

**تداخلات دارویی فلورواوراسیل**

در صورت استفاده از هر نوع دارویی در طول درمان با فلورواوراسیل حتما پزشک خود را مطلع سازید. برخی از داروهای بدون نسخه نیز ممکن است با داروی نسیل® تداخل داشته باشند.

داروهای متوترکسات، مترونیدازول، کلسیوم فولینات، آلوپورینول، سایمتیدین، وارفارین، اینترفرون الفا ۲آ ، داروهای ضد ویروس بریوودین و سوریوودین، فنی تویین، واکسن ها، سیکلوفسفامید، لوامیزول و تاموکسیفن با داروی فلورواوراسیل تداخل دارند.

فلوروراسیل با اسید فولینین، کربوپلاتین، سیس پلاتین، سیتارابین، دیازپام، دوکسوروبیسین، دروپریدول، فلگراستیم، نیترات گالیوم، متوترکسات، متوکلوپرامید، مورفین، اوندانسترون، وینورلبین و دیگر آنترایسیکلین ها ناسازگار است.

داروی فلورواوراسیل قلیایی است و توصیه می شود از ترکیب با داروهای اسیدی در هنگام آماده سازی اجتناب شود.

در صورت عدم وجود مطالعات سازگاری، این دارو نباید با سایر داروها استفاده شود.

**مصرف فلورواوراسیل در بارداری و شیردهی**

این دارو در بارداری در دسته داروهای گروه D قرار می گیرد. با توجه به اینکه فلورواوراسیل می تواند به جنین در حال رشد آسیب برساند نباید در دوران بارداری و تا شش ماه بعد از اتمام دوره درمان استفاده شود.

در حین استفاده از فلورواوراسیل شیردهی ممنوع است و پس از آخرین دوز درمان، تغذیه با شیر مادر باید با اجازه پزشک صورت گیرد.

 **شرایط نگهداری**

* دارو را در دمای کنترل شده اتاق (کمتر از 30 درجه سانتیگراد) و جایی خشک و دارید.
* دارو را درون جعبه و به دور از گرما، رطوبت و تابش نور مستقیم نگه‌ دارید.
* از قرار دادن دارو در یخچال و یخ زدگی خودداری شود.
* دارو را از دسترس کودکان دور نگه دارید.
* باقی مانده فرآورده و تمام مواردی که جهت آماده سازی، رقیق سازی و تزریق آن به کار می رود مطابق دستورالعمل داروهای سایتوتوکسیک معدوم شود.
* فرآورده نهایی باید شفاف و عاری از هرگونه ذره رسوب باشد، در غیر این صورت از مصرف فرآورده خودداری شود.