

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

UFT 100 mg/224 mg твърди капсули.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 100 mg тегафур и 224 mg урацил.

За пълен списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули.

Капсулите са бели, непрозрачни и върху тях има надпис "TC434".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

UFT е средство на първи избор при лечение на метастатичен колоректален карцином, в комбинация с калциев фолинат (виж т. 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни: Дозата на UFT е 300 mg/m²/ден тегафур и 672 mg/m²/ден урацил, в комбинация с 90 mg/ден перорален калциев фолинат, разделени на три отделни приема (за предпочитане през 8 часа). Калциевият фолинат трябва да се приема едновременно с UFT. Дозите трябва да се приемани поне един час преди или един час след хранене, в продължение на 28 последователни дни. Последващите цикли трябва да започват след 7 дни без прием на UFT/калциев фолинат (т.е. 35 дни на лечебен цикъл). Дневната доза на единица телесна повърхност (body surface area – BSA) е представена по-долу:

Единица телесна площ (m ²)	UFT (капсули/ден)	Дневен график (брой капсули)		
		Сутрин	Обед	Вечер
< 1.17	3	1	1	1
1.17 – 1.49	4	2	1	1
1.50 – 1.83	5	2	2	1
> 1.83	6	2	2	2

Модифициране на дозата: За управление на токсичността са представени следните намалявания на дозата и указания на прекратяване на приема:

	Степен на токсичността според най-лошите Общи критерии за токсичност (Common Toxicity Criteria – CTC)	Модифициране дозата на UFT *
Нехематологична токсичност (включително диария)	0 – 1	Без промяна
	2	Терапията се прекратява, докато токсичността достигне степен ≤ 1. Не е необходима промяна в последващите дози.
	3 – 4	Терапията се прекратява, докато токсичността достигне степен ≤ 1. Намаляване на последващите дози с 1 капсула на ден. Намаляването на дозата продължава до края на текущия цикъл и за останалата част от терапията.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ 1478, 29.02.08

Одобрено: 9/04/2007

Хематологична токсичност (базирана на резултатите за броя на гранулоцитите и тромбоцитите)	0 – 1	Без промяна.
	2 – 4	Терапията се прекратява, докато гранулоцитите достигнат $\geq 1500/\text{mm}^3$, а тромбоцитите $\geq 100\,000/\text{mm}^3$.
Хематологична токсичност (повторно лечение)	0 – 2	Без промяна.
	3 – 4	Намаляване на последващите дози с 1 капсула на ден. Намаляването на дозата продължава до края на текущия цикъл и за останалата част от терапията.

*Дозата на калциевия фолинат остава непроменена, дори ако са необходими < 3 капсули UFT на ден. Ако терапията с UFT бъде прекъсната, приемът на калциев фолинат също трябва да бъде прекратен. Ако терапията с UFT бъде прекъсната, дозите, които са пропуснати по време на 28 последователни дни, не трябва да бъдат приемани по-късно.

Юноши, деца и кърмачета: Безопасността и ефикасността на комбинацията от UFT и калциев фолинат все още не е установена и не трябва да бъде използвана при тези групи пациенти (виж т. 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: Лечението при тази група пациенти е добре проучено, тъй като 45 % от изследваните пациенти са на възраст поне 65 г., а 26 % от тях са поне на 75 г. Все пак тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани за свързани с възрастта нарушения на бъбречната, чернодробната или сърдечна дейност или за съпътстващи медикаменти или заболявания (виж т. 4.4 и 4.8).

Бъбречни нарушения: Ефектът от бъбречните нарушения върху екскрецията на UFT не е оценен. Въпреки че основният път за елиминиране на UFT не е през бъбреците, трябва да се внимава при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тези пациенти трябва внимателно да се наблюдават за поява на каквато и да е токсичност (виж т. 4.4).

Чернодробни нарушения: Ефектът от чернодробните нарушения върху елиминирането на UFT не е оценен (виж т. 4.3 и 4.4).

4.3. Противопоказания

Приложението на UFT е противопоказано при пациенти, които:

- имат известна свръхчувствителност към 5-флуороурацил, тегафур, урацил или някоя от помощните съставки;
- са бременни или се опитват да забременеят;
- кърмят;
- са юноши, деца или кърмачета;
- имат тежко чернодробно нарушение;
- имат доказана костно-мозъчна супресия в резултат на предишно лъчелечение или лечение с антинеопластични агенти;
- имат недостиг на чернодробен CYP2A6;
- имат известна или подозирана недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназа;
- се лекуват или наскоро са били лекувани с инхибитори на дихидропиримидин дехидрогеназа, като бривудин (виж т. 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съдействие от страна на пациента в пероралната терапия: лекарят трябва да изисква от пациента стриктно спазване на дозировката и начина на приложение на това лекарство. Трябва да бъдат дадени конкретни указания за това колко е важно спазването на лекарските препоръки по отношение намаляване на дозата или прекъсване на лечението в случаи на възникваща токсичност (виж т. 4.2 и 4.8). Индивидуалните характеристики на пациента, които могат да оказват отрицателно влияние върху неговото съдействие при лечението трябва да бъдат взети под внимание при избора на терапия за това заболяване.

Пациентите, получаващи комбинация от UFT и калциев фолинат, трябва да бъдат наблюдавани от лекар, който има опит в употребата на цитотоксични средства и който разполага с необходимото оборудване за редовното наблюдение на клиничните, биохимичните и хематологичните ефекти по време и след приложение на химиотерапия. Всяка появяваща се токсичност трябва да бъде третирана по начина, описан в точката за модифициране на дозата (виж т. 4.2).

Комбинацията от UFT и калциев фолинат трябва да бъде използвана внимателно при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания, с признаци и симптоми на чревна обструкция, както и при пациенти в напреднала възраст.

Пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти (като например варфарин) едновременно с UFT, трябва да бъдат редовно наблюдавани за промени в протромбиновото време или в INR (International Normalized Ratio).

Пациенти, приемащи фенитоин едновременно с UFT, трябва да бъдат редовно наблюдавани за увеличени плазмени концентрации на фенитоин.

Чернодробни нарушения: Тъй като при пациенти, приемащи само UFT, има съобщения за чернодробни нарушения, включително фатален скоротечен хепатит, трябва да бъдат провеждани съответните изследвания върху всеки пациент, получаващ комбинацията от UFT и калциев фолинат, който показва признаци и симптоми на хепатит, други чернодробни заболявания или нарушения.

Чернодробната функция трябва да бъде наблюдавана по време на лечение при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция.

Бъбречна недостатъчност: Няма опит с приложението на комбинацията от UFT и калциев фолинат при пациенти с бъбречни нарушения. Лекарите трябва внимателно да преценят назначаването на тази комбинация при такива пациенти.

Диария: Комбинацията от UFT и калциев фолинат често предизвиква диария, която в повечето случаи е лека. Пациентите с тежка диария трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да им се прилага заместителна терапия с течности и електролити, за да се избегнат възможните фатални усложнения от обезводняването (виж т. 4.2). Трябва също така да се обърне специално внимание на изискването да се прекрати терапията с UFT и калциев фолинат при появата на диария от 2-ра или по-тежка степен.

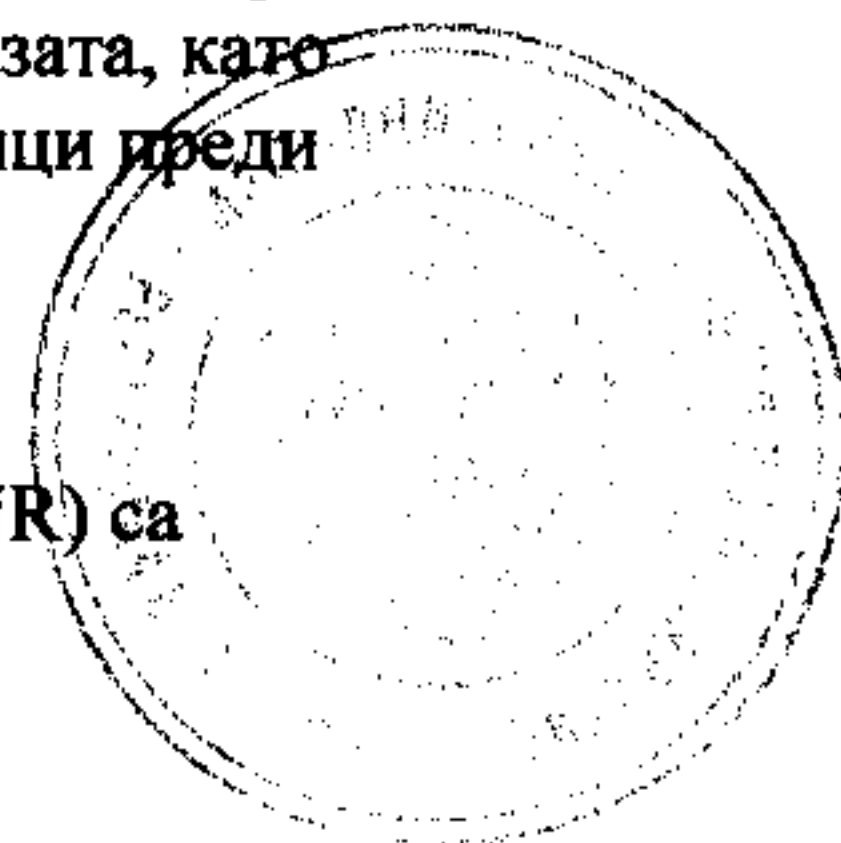
Значими сърдечни заболявания: Необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко сърдечно увреждане, тъй като миокардната исхемия и стенокардията се свързват с провеждано лечение с флуоропиримидин. Съобщени са редки случаи на сърдечни инциденти с неясен произход, включително инфаркт на миокарда при пациенти, получаващи UFT.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетичните взаимодействия на UFT с други едновременно прилагани медикаменти не са подробно проучени.

Едновременното приложение на 5-флуороурацил или неговите прекурсори, с лекарствени продукти, които инхибират дихидропиримидин дехидрогеназата, ензим, който отговаря за катаболизма на ендогенните и флуорираните пиримидини, може да доведе до увеличена флуоропиримидинова токсичност, която е потенциално фатална. Следователно, UFT не трябва да бъде прилаган едновременно с инхибитори на дихидропиримидин дехидрогеназата, като бривудин. При пациенти, лекувани с бривудин, трябва да има интервал от 4 седмици преди приложението на UFT, за да се възстанови на ензимната активност.

Значително увеличение на протромбиновото време (prothrombin time – PT) или на Международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio – INR) са



съобщавани при пациенти, стабилизирани на варфаринова терапия, след започване на лечението с UFT.

Има съобщения, че при едновременното приложение на UFT и фенитоин, увеличените плазмени концентрации на фенитоина водят до симптоми на фенитоинова интоксикация (виж т.4.4).

Ин витро тегафур се метаболизира частично от CYP2A6 (виж т. 4.3). UFT трябва да бъде прилаган внимателно в комбинация със субстрати или инхибитори на този ензим, например кумарин, метоксипсорален, клотримазол, кетоназол, миконазол. Нито тегафур, нито урацил не инхибират значително *ин витро* активността на CYP3A4 или CYP2D6. Освен това *ин витро* тегафур не се метаболизира от CYP1A1, -1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1 или -3A4, което предполага, че е малко вероятно да има взаимодействия с медикаменти, метаболизирани от тези ензими.

Абсорбцията на UFT се повлиява от храната (виж т. 5.2).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: За UFT няма клинични данни за приложение при бременност. Има съмнения, че урацил/тегафур предизвиква сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Следователно приложението на UFT е противопоказано (виж т. 4.3) при бременност. Трябва да бъдат взети контрацептивни мерки както от пациентите мъже, така и от пациентите жени по време на (и до 3 месеца след) лечението. Ако по време на лечението с UFT се установи бременност, трябва да се проведе генетична консултация.

Кърмене: Не е известно дали тегафур, урацил и 5-флуороурацил се екскретират в човешкото мляко след приложение на UFT. Поради опасност от сериозни странични реакции при кърмачета, употребата на UFT при кърмачки е противопоказано (виж т. 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установено дали комбинацията от UFT и калциев фолинат оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Все пак, тъй като има докладвани отделни случаи на объркване (виж т. 4.8), пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават.

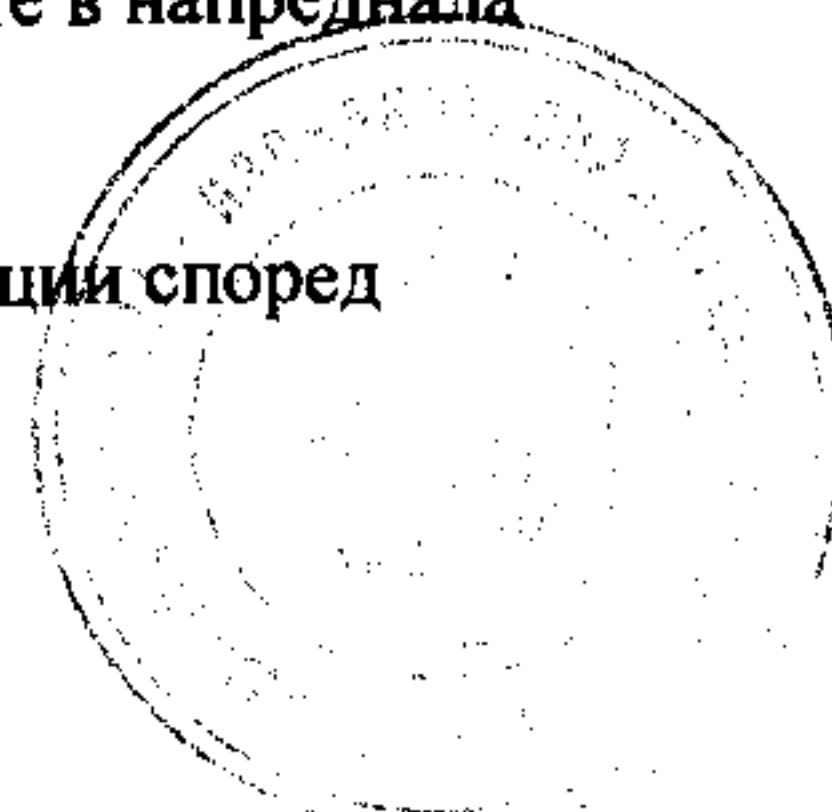
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Освен ако няма други данни, информацията за нежеланите лекарствени реакции се отнася за 594 пациенти, лекувани с комбинация от UFT и калциев фолинат в рамките на две проучвания във Фаза III, със средна продължителност 3 - 3.5 курса (виж т. 5.1).

Както при всички цитотоксични средства, нежелани лекарствени реакции могат да се очакват при по-голяма част от пациентите. Повечето наблюдавани нежелани лекарствени реакции, включително диария, гадене и повръщане, са обратими и рядко изискват постоянно прекратяване на терапията, въпреки че дозите са прекратени или намалени при някои пациенти (виж т. 4.2). Най-честите тежки и клинично значими нежелани лекарствени реакции, независимо дали се дължат на UFT/калциев фолинат, са диария (20 %), гадене/повръщане (12 %), коремни болки (12 %) и астения (9 %).

Приблизително 45 % от тези пациенти са на възраст ≥ 65 г., а около 26 % от тях са ≥ 75 г. Не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността, въпреки че пациентите в напреднала възраст показват по-голяма склонност към анемия, диария и стоматит/мукозит.

Представената по-долу информация класифицира нежеланите лекарствени реакции според тежест и честота ≥ 1 %, които се дължат на UFT/калциев фолинат.



Допълнително със (*) са отбелязани тежките и клинично значими нежелани лекарствени реакции, без оглед на това дали се дължат на комбинацията UFT/калциев фолинат, докладвани при пациенти, с честота $\geq 0.1\%$.

Следните определения се отнасят до терминологията относно честотата, използвана оттук нататък:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100, < 1/10$)

Не много чести ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Редки ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Много редки ($< 1/10000$, включително изолирани случаи)

Инфекции и паразитози:

Чести: монилиаза;

Не много чести: инфекция*, сепсис* ;

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много чести: миелосупресия, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения;

Не много чести: нарушения в кръвосъсирването*, фебрилна неутропения;

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: дехидратация*, кахексия*;

Нарушения на нервната система:

Чести: промяна на вкуса*, загуба на вкуса, сънливост, световъртеж, безсъние, депресия, парестезия, объркване* ;

Зрителни нарушения:

Чести: сълзене, конюнктивит;

Сърдечни нарушения:

Чести: периферни отоци*;

Не много чести: аритмия*, конгестивна сърдечна недостатъчност*, миокарден инфаркт*, спиране на сърцето*;

Съдови нарушения:

Чести: дълбок тромбоза*;

Не много чести: шок*;

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения:

Чести: диспнея*, учестяване на кашлицата, фарингит;

Не много чести: белодробна емболия*;

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: диария*, гадене*, стоматит*, анорексия, повръщане*, коремни болки*;

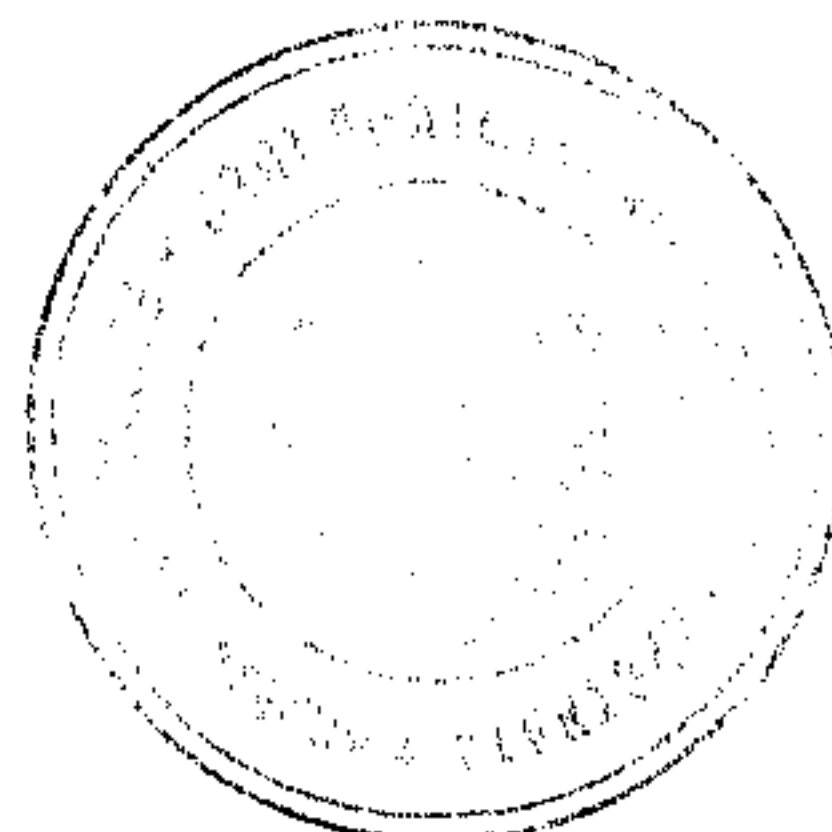
Чести: запек*, метеоризъм, диспепсия, мукозит*, сухота в устата, оригване, анорексия*, запушване на червата*;

Не много чести: ентерит*, гастрит*, илеит*, перфорация на червата*;

Чернодробно-жлъчни нарушения:

Не много чести: хепатит*, жълтеница*, чернодробна недостатъчност*;

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:



Чести: алоpecia, обриви, екcфoлиaтивeн дермaтит, прoмянa цвeтa нa кoжaтa, пруритус, фoтoчувствитeлнoст, изпoтвянe, сухa кoжa, нaрушeния нa нoктитe;

Нарушeния нa мускулнo-скелeтнaтa и съeдинитeлнaтa тъкaн и кoститe:

Чести: миaлгия, бoлки в гърбa*, артрaлгия*;

Нарушeния нa бъбрeцитe и oтдeлитeлнaтa систeмa:

Нe мнoгo чeсти: aнoрмaлнa бъбрeчнa функциa*, зaдръжкa нa уринa*, хeмaтуриa*;

Нарушeния нa рeпрoдуктивнaтa систeмa и гърдитe:

Нe мнoгo чeсти: импoтeнтнoст*;

Общи нaрушeния и състoяния нa мястoтo нa прилoжeниe:

Мнoгo чeсти: aстeния*;

Чести: трeскa*, глaвoбoлиe, нeрaзпoлoжeниe, втрисaнe, бoлки*;

Нe мнoгo чeсти: бoлки в гърдитe*;

Пaрaклинични изслeдвaния:

Мнoгo чeсти: увeличeнa aлкaлнa фoсфaтaзa, увeличeн AЛAТ, увeличeн AСAТ, увeличeн oбщ билирубин**;

Чести: зaгубa нa тeглo*;

(**) Хипербилирубинeмия e нaблюдaвaнa приблизитeлнo двa пъти пo-чeстo при срaвнeниe с цялaтa кoнтрoлнa грyпa с 5-флyopoурaцил/кaлциeв фoлинaт. Кoгaтo сa съoбщaвaни, случaитe oбикнoвeнo сa били изoлирaни, oбратими и нeсвързaни с нeжeлaн клиничeн изxoд.

Дaннитe oт пoстмaркeтингoви прoучвaния oписвaт слeднитe дoпълнитeлни нeжeлaни лeкaрствeни рeaкции при сaмoстoятeлнo прилaгaнe нa UFT. Пoсoчeни сa сaмo oнeзи нeжeлaни лeкaрствeни рeaкции, кoитo нe сa oписaни при кoмбинирaнoтo прилoжeниe нa UFT и кaлциeв фoлинaт.

Инфeкции и пaрaзитoзи:

Рeдки: лeвкoeнцeфaлoпaтия;

Нарушeния нa кръвтa и лимфнaтa систeмa:

Мнoгo рeдки: хeмoлитичнa aнeмия, миeлoдисплaстичeн синдрoм, oстрa миeлoиднa лeвкeмия, oстрa прoмиeлoцитнa лeвкeмия, aгрaнулoцитoзa, пaнцитoпeния, дисeминирaнa вътрeсъдoвa кoaгулaция;

Нарушeния нa нервнaтa систeмa:

Рeдки: зaгубa нa oбoняниeтo, нaрушeния нa oбoняниeтo;

Мнoгo рeдки: зaгубa нa пaмeттa, двигaтeлни нaрушeния, включитeлнo eкcтpaпирaмидни симптoми и пaрaлизa нa крайниците, нaрушeния нa рeчтa, нaрушeния нa пoхoдкaтa, нaрушeния нa съзнaниeтo, хипeстeзия;

Сърдeчни нaрушeния:

Мнoгo рeдки: стeнoкaрдия;

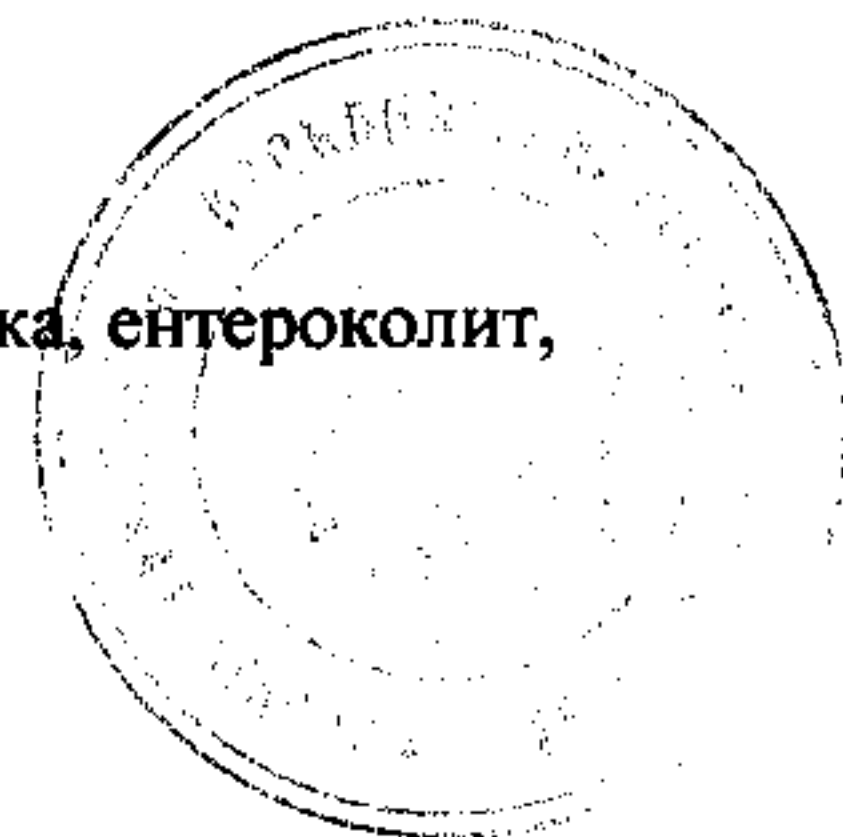
Дихaтeлни, тoрaкaлни и мeдиaстинaлни нaрушeния:

Рeдки: чрeвнa пнeвмoния;

Мнoгo рeдки: пнeвмoния;

Стoмaшнo-чрeвни нaрушeния:

Мнoгo рeдки: oстър пaнкрeaтит, язвa нa стoмaхa/двaнaдeсeтoпръстникa, eнтeрoкoлит, пaрaлитичeн илeус, aсцит, иcхeмичeн кoлит;



Чернодробно-жлъчни нарушения:

Много редки: чернодробна цироза, фулминантен хепатит, чернодробна фиброза***;

Нарушения на кожата и подкожните тъкани:

Много редки: изриване подобно на дисковиден лупус еритематозус, дискразия на кожата (включително мехури и дерматит), уртикария, синдром на Стивънс-Джонсън, палмарно-плантарна еритродисестезия

Бъбречни и пикочни нарушения:

Много редки: остра бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, незадържане на урина

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:

Редки: умора

Много редки: мултиорганна недостатъчност

(***) Много редки случаи на лека до умерена чернодробна фиброза, без увеличение нивата на серумната трансаминаза, са съобщавани при пациенти с увеличени серумни нива на 7S колаген и проколаген III аминокиселинен пептид (procollagen III aminopeptide – PIIINP), приемащи самостоятелно UFT.

4.9. Предозиране

В случай на предозиране, честотата и тежестта на нежеланите ефекти може да се увеличи, водейки до евентуално фатални състояния. Очакваните прояви включват гадене, повръщане, диария, стомашно-чревни язви, кървене и подтискане на костния мозък (тромбоцитопения, левкопения и агранулоцитоза). Няма специфична противоотрова. Трябва да се осигури поддържаща терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антинеопластични агенти, антиметаболити, пиримидинови аналози. Код по Анатомо-терапевтико-химичната класификация (Anatomical Therapeutic Chemical Classification – ATC): L01B C53.

UFT, който е флуоропиримидин, инхибитор на перорално прилаганата дихидропиримидин дехидрогеназа (dihydropyrimidine dihydrogenase – DPD), представлява фиксирано моларно съотношение (1:4) на тегафур и урацил. Урацилът представлява конкурентен инхибитор на понижаването на 5-флуороурацил.

Комбинираните индивидуални действия на урацила и калциевия фолиат, дават начало на двойна биомодулация:

- Тегфур представлява перорален прекурсор на 5-флуороурацил, а урацилът инхибира обратимо дихидропиримидин дехидрогеназата, основният катаболитен ензим за 5-флуороурацил, а
- Калциевият фолиат увеличава цитотоксичността на 5-флуороурацил посредством един от вътреклетъчните му метаболити, 5,10-метилентетрахидрофолат.

5-флуороурацилът преминава през вътреклетъчно активиране и се превръща в активните си метаболити – 5-флуоро-деоксиуридин-монофосфат (5-fluoro-deoxyuridine-monophosphate – FdUMP) и 5-флуороуридин-трифосфат (5-fluorouridine-triphosphate – FUTP). 5-флуоро-деоксиуридин-монофосфатът (FdUMP) инхибира синтеза на ДНК като формира инхибиторни третични комплекси с тимидилат синтетазата (thymidylate synthetase – TS) и намалените вътреклетъчни фолати. 5-флуороуридин-трифосфатът (FUTP) се интегрира в клетъчната РНК,

като нарушава функцията ѝ. След конкурентното инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) от урацил, произтичащите от тегафур плазмени концентрации на 5-флуороурацила се повишават.

Ефикасността на комбинацията от UFT/калциев фолинат при метастатични колоректални карциноми е установена в 2 рандомизирани и сравнителни проучвания във Фаза III спрямо режима Мейо (интравенозен 5-флуороурацил [425 mg/m²/ден] и калциев фолинат [20 mg/m²/ден]), прилагани в продължение на 5 дни на всеки 4 седмици (проучване -011) или на всеки 5 седмици (проучване -012).

В проучване -011 (n = 816) между двете лечебни групи не се наблюдава статистически значима разлика в основната крайна цел, а именно преживяемостта. Средната преживяемост е 12.4 месеца (95 % доверителен интервал [confidence interval – CI]: 11.2-13.6 месеца) и 13.4 месеца (95 % доверителен интервал [CI]: 11.6-15.4 месеца) в лечебните групи съответно с UFT/калциев фолинат и с 5-флуороурацил/калциев фолинат. Съотношението на риска за 5-флуороурацил/калциев фолинат спрямо UFT/калциев фолинат е 0.96 % (95 % доверителен интервал [CI]: 0.83-1.13). Оценката на вторичната крайна цел в това проучване, а именно времето до прогресиране, е усложнена от разликата в продължителността на цикъла между двете лечебни групи. Средното време до прогресиране е 3.5 месеца (95 % доверителен интервал [CI]: 3.0-4.4 месеца) и 3.8 месеца (95 % доверителен интервал [CI]: 3.6-5.0 месеца) в лечебните групи съответно с UFT/калциев фолинат и с 5-флуороурацил/калциев фолинат (p = 0.01).

В проучване -012 (n = 380) между двете лечебни групи не се наблюдава статистически значима разлика нито в основната крайна цел, а именно времето до прогресиране, нито във вторичната крайна цел, а именно преживяемостта. Средното време до прогресиране е 3.4 месеца (95 % доверителен интервал [CI]: 2.6-3.8 месеца) и 3.3 месеца (95 % доверителен интервал [CI]: 2.5-3.7 месеца) в лечебните групи съответно с UFT/калциев фолинат и с 5-флуороурацил/калциев фолинат. Средната преживяемост е 12.2 месеца (95 % доверителен интервал [CI]: 10.4-13.8 месеца) и 10.3 месеца (95 % доверителен интервал [CI]: 8.2-13.0 месеца) в лечебните групи съответно с UFT/калциев фолинат и с 5-флуороурацил/калциев фолинат. Съотношението на риска за 5-флуороурацил/калциев фолинат спрямо UFT/калциев фолинат е 1.14 % (95 % доверителен интервал [CI]: 0.92-1.42).

Комбинациите от нови агенти с 5-флуороурацил са разрешени като първо средство за избор при лечението на метастатичен колоректален карцином. Обаче употребата на UFT в комбинация с нови агенти все още е в процес на проучване.

5.2. Фармакокинетични свойства

Плазмената фармакокинетика на перорален UFT, единична доза и в устойчиво състояние, са оценени при пациенти с колоректален карцином.

Абсорбция

След приложението на UFT, тегафур и урацил се абсорбират бързо. C_{max} на тегафур, урацил и 5-флуороурацил се постигат в рамките на 1 до 2 часа. Едновременното приложение на перорален калциев фолинат с UFT не променя значително плазмената фармакокинетика на тегафур, урацил и 5-флуороурацил. По сходен начин, UFT не оказва влияние върху абсорбцията на пероралния калциев фолинат. След хранене с високо съдържание на мазнини, плазмените зони под кривата (area under the curve – AUC) за урацил и 5-флуороурацил са съответно 66 % и 37 % по-ниски, в сравнение с UFT при условия на гладно. Плазмената зона под кривата (AUC) за тегафур не се променя значително. C_{max} е намалена и забавена за тегафур, урацил и 5-флуороурацил.

Разпределение

След перорално приложение на UFT, плазмените концентрации с течение на времето за UFT и урацил като цяло показват моноекспоненциална абсорбция и процеси на елиминиране. Средният явен перорален обем на разпределение за тегафур и урацил, след приложение на UFT



при устойчиво състояние, е съответно 59 и 474 L. Серумното протеиново свързване е 52 % за тегафур, но е пренебрежим малко за урацил.

Метаболизъм

Превръщането на тегафур в 5-флуороурацил се осъществява посредством C-5' оксидация (микрозомални ензими) и C-2' хидролиза (цитозолни ензими). Микрозомалната оксидация на тегафур е частично медирана от CYP2A6. Цитозолните ензими, отговорни за метаболизма на тегафур не са известни. Другите метаболитни продукти на тегафур включват 3'-хидроксигтегафур, 4'-хидроксигтегафур и дихидро тегафур, които всички са значително по-малко токсични, отколкото 5-флуороурацил. Метаболизмът на 5-флуороурацил, който е формиран от тегафур, следва вътрешните *de novo* пътища за естествено срещания се пиримидин, урацил.

Нито тегафур, нито урацил, нито 5-флуороурацил инхибират каталитичното превръщане на произлизащи от кДНК цитохром P450 CYP1A2, -2C9, -2C19, -2D6 и -3D4 при концентрации от поне 100 μM . Тези данни предполагат, че има малка вероятност UFT да може да промени значително метаболитния клирънс на медикаментите, метаболизирани по тези пътища.

Елиминиране

По-малко от 20 % от тегафура се екскретира непроменен в урината. Крайното време на полуелиминиране на тегафур и урацил, след приложение на UFT, е съответно приблизително 11 часа и 20-40 минути. Трите хидроксигтегафур се екскретират в урината. Плазменният полуживот на S-тегафур (10.3 часа) е 4.4 пъти по-дълъг спрямо R-тегафур (2.4 часа).

След приложение на UFT 300 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{ден}$, в три отдели приема, плазмените концентрации на тегафур от $> 1000 \text{ ng}/\text{ml}$ се поддържат, докато концентрациите на урацил намаляват бързо след пика на плазмената концентрация C_{max} на 5-флуороурацил в рамките на 30 до 60 минути при приблизително 200 ng/ml и остават доловими ($> 1 \text{ ng}/\text{ml}$) през всеки 8-часов интервал между приема на дозите. Не се наблюдава значително акумулиране на тегафур, урацил или 5-флуороурацил в хода на 28-дневния курс на лечение с UFT.

Линейност/нелинейност

След приложение на единична доза UFT (100 до 400 mg), увеличението на плазмените експозиции (C_{max} и AUC) на тегафур като цяло са пропорционални на дозата. Увеличението на плазмените експозиции на урацил и 5-флуороурацил са по-големи, отколкото в сравнения с дозата.

Фармакокинетика при специални популации

Обединен статистически анализ на фармакокинетичните данни (C_{max} и AUC) на единична доза UFT (200 mg) от три проучвания (46 пациенти на средна възраст 60 г., 28 мъже, 18 жени) не установява клинично значими връзки между възрастта на пациентите, пола и наличието на метастатично чернодробно засягане, и фармакокинетиката на тегафур, урацил и 5-флуороурацил след приложението на единична доза UFT. С оглед на преобладаващото участие на чернодробните процеси в метаболизма и елиминирането както на тегафур, така и на урацил, има малка вероятност бъбречните аномалии да оказват значително влияние върху фармакокинетиката на UFT.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При плъхове и кучета, неколкостепенното приложение на UFT води до токсичност в стомашно-чревния тракт, лимфните органи, костния мозък, черния дроб, бъбреците и тестисите. В мозъка на кучета са наблюдавани хистологично кръгли вакуоли, които не показват никакви клинични белези. С изключение на промените в тестисите и вакуолите в мозъка на кучета, всички тези открития са обратими.

След приложение на UFT, тегафур, урацил и 5-флуороурацил се екскретират в кърмата при плъхове. Също така при плъхове UFT показва майчина токсичност и намаляване на

стойностите на забременяване. Ембрионална смъртност, токсичност за плода и тератогенност са наблюдавани при плъхове, мишки и зайци. UFT не показва мутагенност при бактериални щамове, но предизвиква хромозомни аберации в яйчникови клетки на китайски хамстер и показва генотоксичност при провеждане на микронуклеарен тест при плъхове. Не са провеждани проучвания на дългосрочната карценогенност при животни. Все пак, данните за положителната мутагенност са показателни за карценогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Частично заместена хидроксипропилцелулоза, натриев лаурилсулфат.

Капсула: желатин и титаниев диоксид (E171).

Надписи върху капсулата (мастило за хранителни цели): титаниев диоксид (E171), синтетичен железен оксид червен (E172), карнауба восък, шеллак и глицерил моноолеат.

6.2. Несъвместимости

Не са при.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25 °C.

6.5. Данни за опаковката

Блистери от поливинил хлорид, поливинилиден хлорид и алуминий.
Опаковки от 21, 28, 35, 36, 42, 56, 70, 84, 112, 120, 140 и 168 капсули.
Не всички разновидности на опаковката може да са на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Трябва да се съблюдават процедурите за правилна работа и изхвърляне на цитотоксични медикаменти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250,
Darmstadt 64293, Germany

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9800315/14.06.2004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2007 г.

