

Кратка характеристика на продукта**1. Име на лекарствения продукт**

UFT

2. Количествен и качествен състав

Всяка капсула UFT съдържа тегафур 100 mg и урацил 224 mg.

3. Лекарствена форма

Твърди капсули.

4. Клинични данни:**4.1. Показания**

UFT е средство на първи избор за 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/дневно тегафур и 672 mg/m²/дневно урацил, комбинирани с 90 mg/дневно орален калциев фолинат, разделени на три отделни приема (за предпочитане през 8 часа). Калциевият фолинат трябва да се приема по същото време, както UFT. Дозите трябва да се приемат най-малко един час преди или един час след хранене, за период от 28 последователни дни. Следващите цикли трябва да започнат след 7 дневен период без прием на UFT/ калциев фолинат (35 дни за всеки цикъл на лечение). Дневните дози, определени според телесната повърхност /body surface area (BSA)/ са представени както следва:

BSA (m ²)	UFT (капсули/дневно)	Дневна схема (брой капсули)		
		Сутрин	Обяд	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

Промяна на дозата: с цел намаляване токсичността трябва да се спазват следните препоръки за редуциране на дозата или спиране на приема:



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12637/16.05.08	
689/31.01.06	<i>[Signature]</i>

Степени на токсичност		Промяна на дозата на UFT*
Нехематологична токсичност (включително диария)	0-1	Без промяна
	2	Терапията продължава до степен на токсичност ≤ 1 . Без промяна на следващата доза.
	3-4	Терапията продължава до степен на токсичност ≤ 1 . Намаляване на следващата доза с 1 капсула дневно. Намаляването на дозата се отнася както за започнатия цикъл, така и за останалата част на лечението.
Хематологична токсичност (на базата на броя на гранулоцитите или тромбоцитите)	0-1	Без промяна
	2-4	Терапията продължава до брой на гранулоцитите $\geq 1500/\text{mm}^3$ и тромбоцити $\geq 100,000/\text{mm}^3$.
Хематологична токсичност: При повторно лечение	0-2	Без промяна
	3-4	Намаляване на следващата доза с 1 капсула дневно. Намаляването на дозата се отнася както за започнатия цикъл, така и за останалата част на лечението.

* Дозата на калциевия фолинат остава непроменена, дори ако са необходими < 3 капсули UFT дневно. Ако лечението с UFT бъде прекъснато, то приема на калциев фолинат също трябва да бъде спряно. Когато лечението с UFT се прекъсне, не взетите дози за 28 дневния цикъл на лечение не трябва да се приемат по-късно.



Юноши, деца и кърмачета: безопасността и ефективността на комбинацията UFT и калциев фолинат не е установена и не трябва да се прилага при тези групи пациенти (виж т. 4.3).

Пациенти в напреднала възраст: лечението при тази група пациенти е добре проучено, като 45% от изследваните пациенти са били на възраст най-малко 65 години, а 26% от тях са били на възраст най-малко 75 години. Въпреки това, пациентите в напреднала възраст трябва да се проследяват за възрастни нарушения на бъбречната, чернодробната и сърдечната функция, както и за съпътстващо лечение или заболявания (виж т. 4.4 и 4.8).

Бъбречно увреждане: Ефекта на бъбречното увреждане върху екскрецията на UFT не е оценен. Въпреки, че основното елиминиране не е през бъбреците, необходимо е повишено вниманието при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тези пациенти трябва да бъдат стриктно наблюдавани за поява на токсичност (виж т. 4.4) .

Чернодробно увреждане: Ефекта на чернодробното увреждане върху екскрецията на UFT не е оценен (виж т. 4.3 и т. 4.4).

4.3. Противопоказания

UFT е противопоказан при:

- известна свръхчувствителност към 5-FU, теглафур, урацил или някоя от съставките на продукта;
- бременност или жени, които планират бременност;
- кърмене;
- юноши, деца и кърмачета;
- тежко чернодробно увреждане;
- признаци на костно-мозъчна супресия от предишна лъчева терапия или прилагане на антинеопластични средства
- недостиг на чернодробен CYP2A6.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Участие (съдействие) на пациента в пероралното лечение: Лекарят трябва да обясни на пациента за важността на пълното му съдействие относно дозировката и начина на приложение на този лекарствен продукт. Необходимо е да се спазват направените от лекаря специфични препоръки, свързани с промяна на дозата или прекъсване на лечението в случаи на токсичност (виж т. 4.2 и 4.8). При избор на лечение при това заболяване трябва да се вземат под внимание и индивидуалните характеристики на пациента, които могат да имат отрицателно въздействие върху неговото участие и съдействие при лечението.



Пациентите, приемащи комбинацията UFT/калциев фолинат трябва да бъдат наблюдавани от лекар, имащ опит с използването на цитотоксични средства и разполагащ с оборудване за редовно проследяване на клиничните, биохимичните и хематологичните ефекти на лекарството по време и след химиотерапията. Всяка токсичност трябва да бъде третирана, съгласно описаните промени на дозата (виж т. 4.2).

UFT трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известен или подозиран недостиг на дихидропиримидин дехидрогеназа, тъй като тези пациенти са с повишен риск за проява на токсичност (виж т. 4.5)

Комбинацията UFT/калциев фолинат трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, признаци и симптоми на чревна обструкция, както и при възрастни пациенти.

Пациентите, лекувани едновременно с кумаринови антикоагуланти (например варфарин) и UFT трябва да бъдат проследявани за промени в протромбиновото време и INR (International Normalised Ratio).

Пациенти, които приемат фенитоин едновременно с UFT трябва да бъдат редовно мониториран за повишени плазмени концентрации на фенитоин.

Чернодробни увреждания: тъй като при пациенти, приемащи само UFT са докладвани чернодробни увреждания, включително фатален фулминантен хепатит, необходимо е подходящо проследяване на всички пациенти, приемащи комбинацията UFT/калциев фолинат за поява на признаци и симптоми на хепатит, друго чернодробно заболяване или увреждане. *Функцията на черния дроб трябва да се мониторира по време на лечение при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.*

Бъбречна недостатъчност: няма опит с използване на комбинацията UFT/калциев фолинат при пациенти с бъбречно увреждане. Лекарят трябва да прецени внимателно назначаването на UFT/калциев фолинат на такива пациенти.

Диария: UFT/калциев фолинат често предизвиква диария, която в голяма част от случаите е лека. Пациентите с тежка диария трябва да бъдат внимателно проследявани и да им бъде приложено водно-електролитно заместително лечение, с цел избягване на потенциалните фатални усложнения на дехидратация (виж т. 4.2).

Специално внимание се обръща на изискването за прекратяване на терапията с UFT/калциев фолинат в случай на степен на токсичност 2 или влошаване на диарията.

Тежко сърдечно увреждане: необходимо е повишено внимание при пациенти с тежко сърдечно увреждане, като миокардна исхемия и ангина, свързани с лечение, базирано на флуоропиримидин. Съобщени са редки случаи на



сърдечни инциденти с неизяснена причина, включително инфаркт на миокарда при пациенти, приемащи UFT.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Фармакокинетичните взаимодействия на UFT при едновременно прилагане с други лекарства не са подробно изучени.

UFT не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, осъществяващи своето действие чрез инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата, ензим отговорен за катаболизма на ендогенните и флуорирани пиримидини, поради възможност за увеличаване на токсичността (виж т. 5.1) *В това отношение се съобщава за няколко фатални случая с пациенти, лекувани с едновременно прилагане на UFT и антивирусното лекарство sorivudine.*

Значително увеличение на протромбиновото време или INR (International Normalised Ratio) е наблюдавано при пациенти на варфаринова терапия, след започване на лечението с UFT.

Има съобщения за повишени плазмени концентрации на фенитоин, които водят до появата на симптоми на интоксикация с фенитоин, при едновременното приложение на UFT и фенитоин (виж т. 4.4).

In vitro тегафур отчасти се метаболизира от CYP2A6 (виж т. 4.3). UFT трябва да се прилага внимателно в комбинация със субстрати или инхибитори на този ензим, например кумарин, метоксипсорален, клотримазол, кетоконазол, миконазол. Нито тегафур нито урацил инхибират в значителна степен *in vitro* активността на CYP 3A4 или CYP2D6. Освен това *in vitro*, тегафур не се метаболизира от CYP1A1, -1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, или -3A4, което предполага, че не е вероятно взаимодействие с лекарства, метаболизиращи се от тези ензими. Абсорбцията на UFT се повлиява от храната (виж т. 5.2).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: няма клинични данни относно прилагането на UFT при бременни жени.

Предполага се, че урацил/тегафур предизвиква сериозни увреждания на плода при жени, приемали комбинацията по време на бременността. Поради това UFT е противопоказан по време на бременност (виж 4.3). Контрацептивни мерки трябва да бъдат прилагани както при мъжете, така и при жените по време (и до 3 месеца след) лечението. *Ако бременността настъпи по време на лечението с UFT, трябва да се направи генетична консултация.*

Кърмене: не е известно дали тегафур, урацил и 5-FU се отделят с кърмата след приема на UFT. Поради възможност от сериозни нежелани реакции за кърмачето, употребата на UFT при кърмещи жени е противопоказна (виж 4.3).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Комбинацията UFT/калциев фолинат не е показала влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това, макар и рядко са докладвани случаи на объркване (виж т. 4.8), поради което пациентите трябва да бъдат съветвани за изостряне на вниманието.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Информацията за нежеланите лекарствени реакции се отнася до 594 пациенти, лекувани с комбинацията UFT/калциев фолинат по време на две изпитвания / 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 повечето пациенти. Повечето наблюдавани нежелани реакции, включващи диария, гадене и повръщане са били обратими и рядко са изисквали прекъсване на лечението, въпреки това при някои пациенти приема е бил спиран или дозите са били редуцирани (виж т. 4.2). Най-често срещаните тежки и клинично значими нежелани реакции, без оглед на това дали се дължат на UFT/калциев фолинат са били диария (20%), гадене/повръщане (12%), коремна болка (12%) и астения (9%).

Приблизително 45% от тези пациенти са били ≥ 65 годишна възраст и около 26 % от тях ≥ 75 годишна възраст. Не са били наблюдавани клинично значими различия относно безопасността, въпреки това пациентите в напреднала възраст имат по-голяма склонност към поява на анемия, диария и стоматити/мукозити.

Представената по-долу информация класифицира нежеланите лекарствени реакции, според тежестта и честота $\geq 1\%$, дължащи се на UFT/калциев фолинат. Допълнително с * са отбелязани тежките и клинично значими нежелани реакции, без оглед на това дали се дължат на комбинацията UFT/калциев фолинат, докладвани при пациенти с честота $>0.1\%$.

[Според MedDRA: много чести (над10%), чести ($>1\%$ до $<10\%$) или не чести ($>0.1\%$ до $<1\%$)]

Инфекции и паразитози:

- чести: монилиази
- нечести:инфекции*, сепсис*

Нарушения на кръвта и лимфната система:

- много чести: миелосупресия, анемия, тромбоцитопения, левкопения, неутропения
- нечести: нарушения на кръвосъсирването*, фебрилна неутропения

Нарушения на метаболизма и храненето:

- чести: дехидратация*, кахексия*

Смущения на нервната система:



- чести: вкусови промени*, загуба на вкуса, сънливост, замаяност, безсъние, депресия, парестезии, обърканост*

Зрителни смущения:

- чести: сълзотечение, конюнктивити

Сърдечни нарушения:

- чести: периферни отоци*
- нечести: аритмия*, конгестивна сърдечна недостатъчност*, инфаркт на миокарда*, сърдечен арест*

Съдови нарушения:

- чести: дълбоки тромбофлебити*
- нечести: шок*

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:

- чести: диспнея*, увелечаване на кашлицата, фарингити
- нечести: белодробен емболизъм*

Гастроинтестинални нарушения:

- много чести: диария*, гадене*, стоматити*, анорексия, повръщане*, коремна болка*
- чести: констипация*, флатоленция, диспепсия, мукозити*, сухота в устата, оригване, анорексия*, чревна обструкция*
- не чести: ентерити*, гастрити*, илеити*, интестинална перфорация*

Чернодробни и жлъчни нарушения:

- нечести: хепатити*, жълтеница*, чернодробна недостатъчност*

Нарушения на кожата и кожните придатъци:

- чести: алоpecia, зачервяване, ексфолиативен дерматит, нарушения на кожната пигментация, сърбеж, фоточувствителност, изпотяване, сухота на кожата, нокътни увреждания, обрив

Мускулоскелетни, ставни и костни нарушения:

- чести: миалгия, болки в гърба*, артралгия*

Нарушения на бъбреците и отделителната система:

- нечести: нарушена бъбречна функция*, задръжка на урината*, хематурия*

Смущения в репродуктивната система:

- нечести: импотентност*



Общи оплаквания:

- много чести: астения*
- чести: треска*, главоболие, изтощение, чувство за студ, болка*
- нечести: болка в гърдите*

Изследвания:

- много чести: повишаване на алкалната фосфатаза, повишени стойности на ALT, повишени стойности на AST, повишен общ билирубин**
- чести: загуба на тегло*

(**) Хипербилирубинемията е била наблюдавана приблизително два пъти по-често в сравнение с приема на болус 5-FU/калциев фолинат. Тя обикновено е била изолирана, обратима и не свързана с нежелан клиничен резултат.

Данните от постмаркетинговите проучвания описват клинично значимите нежелани реакции при самостоятелното прилагане на UFT. Отбелязани са само онези нежелани реакции, които не са описани в резултатите от клиничните изпитвания на комбинацията UFT/калциев фолинат.

Инфекции и паразитози:

- чести: левкоенцефалопатия

Нарушения на кръвта и лимфната система:

- много редки: хемолитична анемия, миелодиспластичен синдром, остра миелоидна левкемия, остра промиелоцитна левкемия, агрунолоцитоза, панцитопения, разпръсната интраваскуларна коагулация

Смущения на нервната система:

- редки: аносмия, паросмия
- много редки: загуба на паметта, двигателни нарушения включително екстрапирамидни симптоми и парализа на крайниците, нарушения в говора, нарушения в походката, нарушения в съзнанието, хипоестезия

Сърдечни нарушения:

- много редки: ангина

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:

- редки: интерстициална пневмония
- много редки: пневмония

Гастроинтестинални нарушения:

- много редки: остър панкреатит, стомашна/дуоденална язва, ентероколит, паралитичен илеус, асцит, исхемичен колит



Чернодробни и жлъчни нарушения:

- много редки: цироза на черния дроб, фулминантно протичащ хепатит, чернодробна фиброза ***

Нарушения на кожата и кожните придатъци:

- много редки: дискоиден *lupus erythematosus-like* синдром , кожна дискразия (включително поява на мехури и дерматити), уртикария, синдром на *Stevens Johnson*, дизестезия на дланите и стъпалата

Нарушения на бъбреците и отделителната система:

- много редки: остра бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром, незадържане на урината

Общи оплаквания:

- редки: изтощение
- много редки: мулти-органова недостатъчност

(***) Съобщава се за много редки случаи на лека до умерена чернодробна фиброза без повишаване на нивата на серумната трансаминаза при пациенти с повишено ниво на серумен 7S колаген и PIII^{NP} нива, на които се прилага самостоятелно UFT.

4.9. Предозиране

В случай на предозиране честотата и тежестта на нежеланите реакции може да се увеличи, като се стигне до фатални състояния. Очакваните прояви включват гадене, повръщане, диария, гастроинтестинални улцерации, кървене, костно-мозъчна супресия

(тромбоцитопения, левкопения и агранулоцитоза). Няма специфичен антидот, трябва да се осигурят поддържащи мерки.

5. Фармакологични свойства.**5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група/АТС код: антинеопластично средство, антиметаболити, пиримидинови аналози. L01BC.

UFT, перорален dihidropyrimidine dehydrogenase(DPD) инхибитор на флуоропиримидин е фиксирано съотношение (:1:4) на тегафур и урацил. Урацил е конкурентен инхибитор на разпадането на 5-FU.

Комбинирането на индивидуална активност на урацила и калциевия фолинат води до двойна биомодулация:



- Тегафур е орален прекурсор на 5-FU, а урацила инхибира обратимо DPD, първостепенен катаболитен ензим за 5-FU, като
- Калциевия фолинат увеличава цитотоксичността на 5-FU чрез един от неговите вътреклетъчни метаболити 5,10-methylenetetrahydrofolate.

5-FU претърпява вътреклетъчна активация до неговите активни метаболити 5-fluoro-deoxyuridinemonophosphate (FdUMP) и 5-fluorouridine-triphosphate (FUTP). FdUMP инхибира синтезата на DNA чрез образуване на третичен комплакс с тимидилат синтетазата и намалява вътреклетъчните фолати. FUTP се свързва с клетъчната RNA, което води до нарушаване функцията на RNA. Следва конкурентно инхибиране на DPD от урацила, увеличаване на плазмените концентрации на тегафуровите деривати на 5-FU.

Ефективността на комбинацията UFT/калциев фолинат при метастатичен колоректален карцином е установена в 2 рандомизирани сравнителни изпитвания / III фаза/ срещу режима на Mayo (IV 5-FU [425 mg/m²/day] и калциев фолинат [20 mg/m²/day]) приемани за 5 дни всеки 4 седмици (проучване -011) или всеки 5 седмици (проучване -012).

В проучването —011 (n=816) няма статистически значими различия относно преживяемостта при двата терапевтични режима. Средната преживяемост е 12.4 месеца (95% CI: 11.2-13.6 месеца) и 13.4 месеца (95% CI: 11.6-15.4 месеца) при UFT/калциев фолинат и 5-FU/калциев фолинат, съответно. Съотношението на риска за 5-FU/калциев фолинат срещу UFT/калциев фолинат е 0.96 (95% CI: 0.83-1.13). Оценката на времето на прогресия на заболяването в това проучване е затруднена от различията в продължителността на циклите при двата режима на лечение. Средното време на прогресия е 3.5 месеца (95% CI: 3.0-4.4 месеца) и 3.8 месеца (95% CI: 3.6-5.0 месеца) при UFT/калциев фолинат и 5-FU/калциев фолинат третирани групи, съответно (p=0.01).

В проучването —012 (n=380) няма статистически значими различия нито относно времето на прогресия, нито относно преживяемостта между двата терапевтични режима. Средното време на прогресия е 3.4 месеца (95% CI: 2.6-3.6 месеца) и 3.3 месеца (95% CI: 2.5-3.7 месеца) при UFT/калциев фолинат и 5-FU/калциев фолинат третирани групи, съответно. Средната преживяемост е 12.2 месеца (95% CI: 10.4-13.6 месеца) и 10.3 месеца (95% CI: 8.2-13. месеца) при UFT/калциев фолинат и 5-FU/калциев фолинат третирани групи, съответно. Съотношението на риска за 5-FU/калциев фолинат срещу UFT/калциев фолинат е 1.14 (95% CI: 0.92-1.42).

Комбинирането на нови средства с 5-FU като средство на първи избор при метастатичен колоректален карцином е потвърдено. Въпреки това



използването на UFT в комбинация с нови агенти е все още в процес на проучване.

5.2. Фармакокинетични свойства

Оценена е steady-state плазмената фармакокинетика след еднократно орално приложение на UFT при пациенти с колоректален карцином.

Абсорбция

След приемането на UFT, тегафур и урацил се абсорбират бързо. Смах на тегафур, урацил и 5-UF се достигат в рамките на 1 до 2 часа. Едновременното приемане на орален калциев фолинат с UFT не повлиява значително плазмената фармакокинетика на тегафур, урацил или 5-UF. Подобно на това UFT не повлиява абсорбцията на калциевия фолинат. След приема на богата на мазнини храна плазмените AUC на урацил и 5-FU е съответно 66% и 37% по-ниски в сравнение с AUC на гладно. Плазмената AUC на тегафур не се променя значително. Смах на тегафур, урацил и 5-UF е била намалена и се достига след по-дълъг период.

Разпределение

След перорално приемане на UFT, времето на разпределение на UFT и урацил като цяло показва моноекспоненциален процес на абсорбция и елиминиране. Обема на разпределение на тегафур и урацил след достигане на равновесни концентрации е съответно 59 и 474 L. Свързването със серумните протеини на тегафур е 52% и незначително за урацил.

Метаболизъм

Превръщането на тегафур в 5-FU се извършва чрез C-5' оксидация (микрозомални ензими) и C-2' хидролиза (цитозолни ензими). Микрозомалната оксидация частично се извършва от CYP2A6. Ролята на цитозолните ензими за метаболизма на тегафур не е изяснена. Други метаболитни продукти на тегафур включват 3'-хидрокси тегафур, 4'-хидрокси тегафур и дихидро тегафур, като всички те са по-малко токсични от 5-FU. Метаболизма на 5-FU, образуван от тегафур следва вътрешния *de novo* път на естествения пиримидин, урацил. Нито тегафур, урацил или 5-UF инхибират каталитичното превръщане на cDNA-производните цитохром P450 CYP1A2, -2C9, -2C19, -2D5 и -3A4 при концентрации най-малко 100µM. Тези данни предполагат, че UFT не повлиява значително метаболитния клирънс на лекарствата, метаболизирани чрез тези пътища.

Елиминиране



По-малко от 20% тегафур се отделя непроменен с урината. Крайното време на полуелиминиране на тегафур и урацил, след приема на UFT е приблизително 11 часа /тегафур/ и съответно 20-40 минути /урацил/. Трите хидрокси метаболита на тегафур се отделят с урината. Плазмения полуживот на S-тегафур (10.3 часа) е 4.4 пъти по-дълъг от този на R-тегафур (2.4 часа).

След приема на UFT 300mg/m²/дневно, разделен на три отделни приема, плазмените концентрации на тегафур се поддържат > 1, 000 ng/mL, докато концентрациите на урацила спадат бързо до приблизително 200 ng/mL, след Сmax плазмени концентрации на 5-FU , достигнати на 30 до 60 минута и остават доловими (> 1ng/mL) на всеки 8 часа дозов интервал. Не се наблюдава значително акумулиране на тегафур, урацил или 5-FU след 28 дневен курс на лечение с UFT.

Линейност/Нелинейност

След единична доза UFT (100 до 400mg) увеличението на плазмените експозиции (Сmax и AUC) на тегафур са най-общо пропорционални на дозата. Нарастването на плазмените експозиции на урацила и 5-FU са по-високи в сравнение със съответната доза.

Фармакокинетика при специални групи

Обединените статистически анализи на фармакокинетичните данни (Сmax и AUC) при единична доза UFT (200mg) от три проучвания (46 пациента, средна възраст 60 години, 28 мъже, 18 жени) не показват клинично значима връзка между възрастта на пациента, пола, наличието на чернодробни метастази и фармакокинетиките на тегафур, урацил и 5-FU, след единична доза UFT. Предвид на предимно чернодробните процеси на метаболизъм и елиминиране на тегафур и урацил, не се очаква бъбречните увреждания да доведат до значим ефект върху фармакокинетиката на UFT.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При плъхове и кучета многократното прилагане на UFT води до токсични ефекти върху гастро-интестиналния тракт, лимфоидните органи, костния мозък, черния дроб бъбреците и тестисите. Хистологично в главния мозък на кучета са наблюдавани кръгли вакуоли, без никакви клинични признаци. С изключение на тестикуларните промени и вакуолиите в главния мозък на кучетата, всички тези находки са обратими.

След приема на UFT тегафур, урацил и 5-FU се отделят в кърмата на плъхове. Също така при плъхове UFT, показва токсичност за майката и намалена способност за оплождане. Ембрионална смърт, фетална токсичност и



тератогенност са наблюдавани при плъхове, мишки и зайци. UFT не е мутагенен в бактериални шамове, но предизвиква хромозомни аберации в клетки от Chinese Hamster Ovary и е генотоксичен при микронуклеарен тест при плъхове. Продължителни карциногенни проучвания при животни не са провеждани. Въпреки това положителните данни за мутагенност свидетелстват за карциногенен потенциал.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощни вещества

Low-substituted hydroxypropylcellulose , sodium lauryl sulphate

Капсулна обвивка: Gelatin, red iron oxide (E 172), titanium dioxide (E 171)

Масило върху капсулната обвивка (безвредно): titanium dioxide (E 171), synthetic iron oxide red (E 172) , carnauba wax, shellac, glyceryl monooleate.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

UFT капсулите са пакетирани в PVC/PVDC/AL блистери, съдържащи 3, 4, 5 или 6 капсули в блистер. Всяка картонена опаковка съдържа 7, 14 или 28 блистера (количеството за една, две или 4 седмици). Не всички размери /разновидности/ на опаковките са регистрирани в отделните страни.

6.6. Препоръки при употреба

Трябва да се спазват препоръките за работа с цитотоксични средства.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

MERCK KGaA
Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293, Germany



8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ.
Reg No 980 0315

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението).

П-1241 / 29.10.1998

П-9211 / 14.06.2004

10. Дата на (частична) актуализация на текста.
юни 2005 г.

