

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UFT® Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül etkin madde olarak 100 mg tegafur, 224 mg urasil içerir.

Yardımcı maddelerin listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Sert kapsül.

Kapsüller beyaz, opak ve üzerinde TC434 baskısı bulunmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

UFT kapsül folinik asit ile birlikte, metastatik kolorektal kanser, metastatik meme kanserinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Yetişkinlerde : UFT Kapsül 300 mg/m²/gün tegafur ve 672 mg/m²/gün urasil, ile 90 mg/gün oral kalsiyum folinatın kombinasyonu olarak üçe bölünmüş eşdeğer dozlar şeklinde uygulanır (tercihen 8 saatte bir). Kalsiyum folinat da UFT ile aynı anda alınmalıdır. Dozlar 28 günlük tedavi evresi süresince öğünlerden en az 1 saat önce veya 1 saat sonra alınmalıdır.

Sonraki tedavi evresine, UFT/kalsiyum folinat alınmadan geçen 7 günden sonra başlanmalıdır (her bir tedavi döngüsü 35 gündür). Alınacak günlük doz vücut yüzey alanına göre aşağıda gösterilmiştir.

BSA (m ²)	UFT günlük doz	Günlük doz tablosu (alınacak kapsül sayısı)		
		Sabah	Gün ortasında	Akşam
<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

Doz ayarlama : toksisiteyi kontrol altında tutmak için, aşağıdaki doz azaltma ve; tedaviyi sonlandırma kılavuzları sunulmaktadır.

	En kötü Genel Toksikite Kriterleri (CTC) Toksikite Derecesi	UFT Doz Modifikasyonu*
Non-Hematolojik Toksikite (diyare dahil)	0 – 1	Değişiklik yok
	2	Toksikite ≤ 1. dereceye kadar tedaviye ara verilir. Devam eden dozda değişiklik yapılmaz
	3 – 4	Toksikite ≤ 1. dereceye kadar tedaviye ara verilir. Takip eden doz 1 kapsül/gün olarak azaltılır. Doz azaltma, devam eden tedavi kürü için ve tedavinin kalan süresi içinde uygulanır.
Hematolojik Toksikite (granülosit veya platelet sayımına bağlı olan)	0 – 1	Değişiklik yok
	2 - 4	Granülosit ≥1500/mm ³ ve platelet ≥100.000/mm ³ olana kadar tedaviye ara verilir.
Hematolojik Toksikite: Yeniden tedavi	0 – 2	Değişiklik yok
	3 - 4	Takip eden doz 1 kapsül/gün olarak azaltılır. Doz azaltma devam eden tedavi kürü için ve tedavinin kalan süresi içinde uygulanır.

* UFT kapsül dozu günde < 3 kapsül olması gerekse bile, kalsiyum folinat dozu değiştirilmez, aynen korunur. UFT tedavisine ara verilecek olursa kalsiyum folinata da ara verilmelidir. UFT tedavisine ara verildiğinde, 28 günlük tedavi küründen eksik kalan dozlar daha sonra alınmamalıdır.

Ergenlik çağındaki gençler, çocuklar ve bebekler: UFT ve kalsiyum folinat kombinasyonunun güvenilirlik ve etkinliği bu grup hastalarda belirlenmediğinden kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.3).

Yaşlılarda :

İnceleme yapılan hastaların % 45'i 65 yaş ve üzeri, % 26'sı ise 75 ve üzeri yaşlarda olduğundan, yaşlı popülasyon hakkında çalışmalar bulunmaktadır. Ancak yaşlı hastalar yaşa bağlı böbrek, karaciğer veya kalp fonksiyon bozukluğu veya eşzamanlı tedavi ya da hastalıklar için izlenmelidir.

Böbrek yetmezliği: UFT atılımında böbrek fonksiyon bozukluğunun etkisi değerlendirilmemiştir. UFT atılımının primer yolu böbrekler olmamakla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda önlemler alınmalıdır. Bu hastalar aniden ortaya çıkabilecek toksisiteler açısından yakından takip edilmelidir (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği : UFT atılımında karaciğer yetmezliğinin etkisi değerlendirilmemiştir (bakınız bölüm 4.3 ve 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

UFT aşaşıdaki koşullardaki hastalarda kontrendikedir.

- 5-FU, tegafur, urasil veya UFT Kapsül'ün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlar;
- hamile veya hamile kalmayı planlayanlar;
- emzirenler ;
- ergenlik çağındaki gençler, çocuklar ve bebekler;
- ciddi karaciğer yetmezliği olanlar;
- daha önceki radyoterapi veya antineoplastik ajanlardan kemik iliği supresyonu kanıtlananlar;
- karaciğer CYP2A6 eksikliği olanlar;
- dihidroprimidin dehidrogenaz eksikliği olduğu bilinen veya şüphelenilenler;
- brivudin gibi dihidropirimidin dehidrogenaz inhibitörleri ilaçlarla tedavi görüyorsanız veya son zamanlarda gördüyseniz (bakınız bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastanın oral tedavi ile uyumu: doktor hastaya bu ilacın kullanım ve dozu ile ilgili tüm uygulanacakların önemi hakkında yol göstermelidir. Acil toksisite durumlarında doz azaltma veya tedavinin kesilmesi hakkında doktor tavsiyelerine uyulmasının önemini belirten özel yönlendirme sağlanmalıdır. (bakınız bölüm 4.2 ve 4.8).

Hasta uyumunu olumsuz etkileyebilecek olan bireysel hasta özellikleri, hastalığın tedavisinin seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

UFT/kalsiyum folinat kombinasyonu alan hastalar, sitotoksik ajan kullanımı konusunda deneyimli ve kemoterapi uygulaması sırasında ve sonrasında klinik, biyokimyasal ve hematolojik etkileri düzenli olarak takip edebilecek imkana sahip bir doktor tarafından takip edilmelidir. Herhangi bir toksisite durumunda doz modifikasyonlarında anlatıldığı şekilde hareket edilmelidir (bakınız bölüm 4.2).

UFT/kalsiyum folinat kombinasyonu renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda, bağırsak tıkanması belirti ve bulguları olanlarda ve yaşlı hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

UFT ile eşzamanlı olarak kumarin antikoagülanları (mesela varfarin) ile tedavi edilen hastalar, protrombin zamanı veya Uluslararası Normalize Oran değişiklikleri açısından düzenli olarak takip edilmelidir.

UFT ile eşzamanlı olarak fenitoin kullanan hastalar artmış fenitoin plazma konsantrasyonları açısından düzenli olarak takip edilmelidir.

Karaciğer hastalıklarında; Sadece UFT alan hastalarda ölümcül fulminan hepatit gibi karaciğer bozuklukları bildirilmiş olduğundan, UFT/kalsiyum folinat kombinasyonu alan ve hepatit bulgu ve belirtileri veya diğer karaciğer hastalıkları veya karaciğer yetmezliği bulgu ve belirtileri sergileyen hastalarda uygun testler yapılmalıdır. Hafif ile orta şiddette hepatik disfonksiyonu olan hastalarda tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda UFT/kalsiyum folinat kombinasyonu ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu tür hastalara UFT/kalsiyum folinat kombinasyonu uygularken doktorlar dikkatli olmalıdır.

İshal: UFT/kalsiyum folinat genellikle ishale yol açar. Ancak vakaların çoğunda ishal hafif derecededir. Şiddetli ishali olan hastalar dikkatli bir şekilde takip edilmelidir ve dehidratasyona bağlı ölümcül olabilecek komplikasyonların önüne geçilmesi için sıvı ve elektrolit replasmanı uygulanmalıdır (bakınız bölüm 4.2). Grade 2 veya daha ciddi ishallerde UFT/kalsiyum folinat tedavisinin durdurulmasının gerekliliğine özellikle dikkat edilmelidir.

Önemli kalp hastalığı : Önemli kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Zira flupirimidin bazı tedavi, miyokardiyal iskemi ve anjina ile ilişkilendirilmiştir ve UFT alan hastalarda ilaç ile ilişkisi belirlenemeyen kardiyak olaylar (mesela miyokart enfarktüsü) nadiren bildirilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Başka ilaçlarla eşzamanlı alındığında UFT 'nin farmakokinetik etkileşimi resmen incelenmemiştir.

5-florourasil veya pro-ilaçlarının, endojen ve florinlenmiş pirimidinlerin katabolizmasından sorumlu bir enzim olan dihidropirimidin dehidrojenazı (DPD) inhibe eden tıbbi ürünler ile bir arada uygulanması, potansiyel olarak fatal olabilecek flupirimidin toksisitesine yol açabilir.

Dolayısıyla UFT, dihidropirimidin dehidrojenaz inhibitörleri ile bir arada uygulanmamalıdır.

Bir DPD inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda, enzim aktivitesinin düzelmesine izin vermek için UFT uygulamasından önce bir zaman aralığı bırakılmalıdır. Brivudin gibi geri dönüşümsüz DPD inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda 4 haftalık zaman aralığı ve gimerasil gibi geri dönüşümlü DPD inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda 7 günlük zaman aralığı bırakılmalıdır.

UFT ile tedavinin sonlanmasından sonra, tegafurun eliminasyonuna izin vermek için herhangi bir DPD inhibitörünün uygulanmasından önce 7 günlük zaman aralığı bırakılmalıdır.

UFT tedavisi başladıktan sonra Varfarin tedavisinde stabilize edilen hastalarda protrombin zamanı (PT) ve Uluslararası Normalize Oranın (INR) belirgin ölçüde yükseldiği bildirilmiştir.

Eşzamanlı olarak UFT ve fenitoin kullanan hastalarda, artmış fenitoin plazma konsantrasyonları ve buna bağlı olarak fenitoin intoksikasyonu belirtileri bildirilmiştir. (bakınız bölüm 4.4).

In vitro olarak, tegafur kısmen CYP2A6 ile metabolize edilmektedir (bakınız bölüm 4.3). UFT'nin bu enzimin substratları ve inhibitörleri (mesela kumarin, metoksipsoralen, klotrimazol, ketokonazol, mikonazol) ile kombinasyonu dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Tegafur da urasil de, CYP3A4 veya CYP2D6'nin *in vitro* etkinliğini

belirgin ölçüde inhibe etmemektedir. Ayrıca, *in vitro olarak*, tegafur CYP1A1, -1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1, veya -3A4 ile metabolize edilmemektedir ve bu da bu enzimlerle metabolize edilen ilaçlarla herhangi bir etkileşim olmayacağını düşündürmektedir.

UFT emilimi yiyeceklerden etkilenmektedir. (bakınız bölüm 5.2).

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Gebelik kategorisi: "X".

Gebelik: UFT'ye maruz kalan gebeler üzerine herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. Urasil/tegafurun gebelik sırasında uygulanması durumunda ciddi doğum defektlerine sebebiyet verdiği şüphe duyulmaktadır. Dolayısıyla gebelik sırasında UFT kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3). Tedavi sırasında (ve tedaviden üç ay sonraya dek) erkek ve kadın hastalarda doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır. Eğer UFT tedavisi sırasında gebelik olursa, genetik danışmanlığa başvurulmalıdır.

Tedavi sırasında veya sonrasında baba olmayı düşünen erkek hastalar tedavi öncesinde sperm kriyokonservasyonu ile ilgili bilgi almalıdır zira UFT tedavisi geri dönüşümsüz infertiliteye yol açabilir.

Laktasyon: UFT uygulanmasının ardından tegafur, urasil ve 5-FU'nun insan sütüne atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde ciddi advers reaksiyonların ortaya çıkma potansiyeli bulunduğundan, emziren kadınlarda UFT kullanımı kontrendikedir. (bakınız bölüm 4.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

UFT/Kalsiyum folinat kombinasyonunun araç ve makine kullanımı üzerine etkileşimi gösterilmemiştir. Yine de, ara sıra zihinsel karmaşa rapor edilmiştir. (bakınız bölüm 4.8). Dolayısıyla hastaların dikkatli olması tavsiye edilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aksi belirtilmediği sürece, istenmeyen etki bilgisi, toplam 594 hastanın katıldığı ve ortalama 3 ile 3.5 kürlük tedavi içeren iki faz III çalışmadan elde edilmiştir. (bakınız bölüm 5.1).

Tüm sitotoksik ajanlarda olduğu gibi, hastaların çoğunda advers reaksiyonlar beklenebilir. Gözlemlenen istenmeyen etkilerden pek çoğu (ishal, bulantı ve kusma dahil) geri dönüşümlüdür ve nadiren tedavinin tamamen kesilmesini gerektirmiştir, ancak bazı hastalarda doz azaltılmış veya tedaviye ara verilmiştir (bakınız bölüm 4.2). En yaygın şiddetli ve klinik olarak anlamlı advers olaylar, UFT/kalsiyum folinatla ilgisinden bağımsız olarak, ishal (%20), bulantı/kusma (%12), karın ağrısı (%12) ve astenidir (%9).

Bu hastaların yaklaşık % 45'i ≥ 65 yaş olup, bunlardan da % 26 kadarı da ≥ 75 yaştır. Güvenlikte anlamlı klinik farklılıklar gözlemlenmemiştir ancak daha yaşlı olan hastalarda anemi, ishal ve stomatit/mukozit daha yüksek insidansa sahip olma eğilimindedir.

Aşağıdaki bilgiler herhangi bir şiddetteki, ≥ 1 sıklıkta bildirilen ve UFT/kalsiyum folinata atfedilen istenmeyen etkileri belirtmektedir. Ayrıca, (*) belirteci, UFT/kalsiyum

folinatla tedavi ilişkisinden bağımsız olarak \geq % 0.1 sıklıkta tespit edilen şiddetli ve klinik olarak anlamlı istenmeyen etkiler söz konusu olduğunda kullanılmıştır. Aşağıdaki bilgiler, sıklık terminolojisinde kullanılmaktadır.

Çok yaygın (\geq 1/10) ,

Yaygın (\geq 1/100, $<$ 1/10)

Yaygın olmayan (\geq 1/1,000, $<$ 1/100)

Seyrek (\geq 1/10,000, $<$ 1/1,000),

Çok seyrek ($<$ 1/10,000,)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: moniliasis, faranjit

Yaygın olmayan: enfeksiyon *, sepsis *

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Çok yaygın: miyelosupresyon, anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni

Yaygın olmayan: koagülasyon bozukluğu *, febril nötropeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Çok yaygın: anoreksi

Yaygın: dehidratasyon *, kaşeksi *

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın: insomnia, depresyon, konfüzyon *

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: tat alma bozukluğu *, tat kaybı, somnolans, baş dönmesi, paraestezi, baş ağrısı

Göz bozuklukları:

Yaygın: lakrimasyon, konjunktivit

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın olmayan: aritmi *, konjestif kalp yetmezliği *, miyokart enfarktüsü *, kalp durması *

Vasküler bozukluklar:

Yaygın: derin tromboflebit *

Yaygın olmayan: şok *

Solunumsal, torasik ve mediastinal bozukluklar:

Yaygın: dispne *, öksürükte artış

Yaygın olmayan: pulmoner embolizm *

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok yaygın: ishal *, bulantı *, stomatit *, kusma *, karın ağrısı *

Yaygın: kabızlık *, gaz, dispepsi, mukozit *, ağız kuruluğu, geğirme, intestinal tıkanma *

Yaygın olmayan: enterit *, gastrit *, ileit *, intestinal perforasyon *

Hepato-bilyer bozukluklar:

Yaygın olmayan: hepatit *, sarılık *, karaciğer yetmezliği *

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları:

Yaygın: alopesi, döküntü, ekzfoliyatif dermatit, derinin renk değiştirmesi, pruritus, fotosensitivite, terleme, kuru cilt, tırnak bozukluğu

Kas iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: miyalji, sırt ağrısı *, artralji *

Renal ve üriner hastalıklar:

Yaygın olmayan: anormal böbrek fonksiyonu *, üriner retansiyon *, hematüri *

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın olmayan: impotans *

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları:

Çok yaygın: asteni *

Yaygın: periferik ödem *, ateş *, kırıklık, üşüme, ağrı *

Yaygın olmayan: göğüs ağrısı *

Tetkikler:

Çok yaygın: alkalın fosfataz artışı, ALT artışı, AST artışı, total bilirubin artışı **

Yaygın: kilo kaybı *

(**) Hiperbilirubinemi, bolus 5-FU/kalsiyum folinat kontrol kolunda bildirilenden iki misli kadar yüksektir. Bildirildiğinde, genellikle izoledir, geriye dönebilir ve advers klinik sonuç tespit edilmez.

Aşağıdaki ilave advers reaksiyonlar, pazarlama sonrasında tek başına UFT için bildirilmiştir. UFT ile kalsiyum folinatın beraber kullanımına ait klinik deneyimde tanımlanmamış olan advers reaksiyonlar belirtilmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

çok seyrek: pnömoni

Neoplazmlar benign, malign ve belirtilmemiş (kistler ve polipler dahil):

çok seyrek: miyelodisplastik sendrom, akut miyeloid lösemi, akut promiyelositik lösemi

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

çok seyrek: hemolitik anemi, agranulositoz, pansitopeni, dissemine intravasküler koagülasyon

Sinir sistemi hastalıkları:

seyrek: anosmi, parosmi, lökoensefalopati

çok seyrek: hafıza yitimi, ekstrapiramidal belirtiler ve uzuvlarda paralizide içeren hareket bozuklukları, konuşma bozukluğu, bilinç bozukluğu, hipaestezi

Kardiyak bozukluklar:

çok seyrek: angina

Solunumsal, torasik ve mediastinal bozukluklar:

seyrek: interstisyel pnömoni

Gastrointestinal bozukluklar:

çok seyrek: akut pankreatit, gastro/duodenal ülser, enterokolit, ileus paralitik, asit, iskemik kolit

Hepato-biliyer bozukluklar:

çok seyrek: hepatik siroz, fulminant hepatit, hepatik fibroz^{***}

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları:

çok seyrek: diskoid lupus eritematozus benzeri erüpsiyon, deri diskrazisi (kabartı ve dermatit dahil), urtiker, Stevens Johnson sendromu, palmar-plantar eritrodisestezi

Renal ve üriner bozukluklar:

çok seyrek: akut renal yetmezlik, nefrotik sendrom, üriner inkontinas

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi rahatsızlıkları:

seyrek: halsizlik

çok seyrek: multi-organ yetmezliği, yürüme bozukluğu

(^{***}) serum 7S kollajeni ve PIIINP seviyeleri yükselmiş olan ve sadece UFT alan hastalarda, çok nadir hafif ile orta dereceli serum transaminaz yükselmesi olmayan hepatik fibröz bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti artabilir ve ölümcül olaylar ortaya çıkabilir. Bu durumda bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal ülserasyon, kanama ve kemik iliği supresyonu (trombositopeni, lökopeni ve agranülositoz) beklenebilir. Özel antidotu yoktur. Destekleyici bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajan, antimetabolit, primidin analogu. ATC kodu: L01BC53

UFT, oral olarak uygulanan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) inhibitörü floropirimidin, sabit 1:4 molar oranında tegafur ve urasil içerir. Urasil, 5-FU degradasyonunun kompetitif inhibitörüdür.

Urasil ve kalsiyum folinatın tek tek etkinliklerinin kombine edilmesi ikili biyomodülasyonun ortaya çıkmasına yol açmıştır:

- Tegafur, 5-FU'nun oral bir prodrug'udur ve urasil geri dönüşümlü olarak 5-FU'nun primer katabolik enzimi DPD'yi inhibe eder.
- Kalsiyum folinat, hücre içi metabolitlerinden birisi olan 5,10-metilenetetrahidrofolat ile 5-FU sitotoksitesini artırır.

5-FU hücre içi aktivasyonla aktif metabolitleri 5-floro-dezoksiuridin-monofosfatın (FdUMP) ve 5-florouridin-trifosfata (FUTP) dönüşür. FdUMP, timidilat sentetaz (TS) ve indirgenmiş hücre içi folatlar ile inhibitör tersiyer kompleksler oluşturarak DNA sentezini

inhibe eder. FUTP, hücrel RNA ile birleşerek RNA'nın fonksiyonlarını inhibe eder. Urasil tarafından kompetitif DPD inhibisyonunun ardından, tegafurdan kaynaklanan 5-FU plazma konsantrasyonları yükselir.

Metastatik kolorektal karsinomda UFT/kalsiyum folinat kombinasyonunun etkinliği, 2 randomize ve karşılaştırmalı faz III çalışmada Mayo rejimine karşı saptanmıştır (IV 5-FU [425 mg/m²/gün] ve kalsiyum folinat [20 mg/m²/gün]) 4 haftada bir (çalışma-011) veya 5 haftada bir (çalışma-012) 5 gün boyunca).

Çalışma -011'de (n=816), birincil sağkalım son-noktası açısından iki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ortalama sağkalım süresi sırasıyla UFT/kalsiyum folinat ve 5FU/kalsiyum folinat tedavi grupları için sırasıyla 12.4 ay (%95 CI: 11.2-13.6 ay) ve 13.4 ay (%95 CI: 11.6-15.4 ay) olarak bulunmuştur. 5FU/kalsiyum folinatın UFT/kalsiyum folinata göre tehlike oranı 0.96'dır (%95 CI: 0.83-1.13). Bu çalışmada progresyon süresi sekonder sonlanım noktasının değerlendirilmesi, iki tedavi kolu arasındaki döngü süresi farklı olması nedeniyle komplike hale gelmiştir. Ortalama progresyon süresi sırasıyla UFT/kalsiyum folinat ve 5FU/kalsiyum folinat tedavi grupları için 3.5 ay (%95 CI: 3.0-4.4 ay) ve 3.8 ay (%95 CI: 3.6-5.0 ay) olarak bulunmuştur (p= 0.01).

Çalışma -012'de (n=380), birincil sonlanım noktası olan progresyon süresi veya ikincil sonlanım noktası olan sağkalım açısından iki tedavi kolu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Median (ortanca) progresyon süresi sırasıyla UFT/kalsiyum folinat ve 5FU/kalsiyum folinat tedavi grupları için 3.4 ay (%95 CI: 2.6-3.8 ay) ve 3.3 ay (%95 CI: 2.5-3.7 ay) olarak bulunmuştur. Median (ortanca) sağkalım süresi sırasıyla UFT/kalsiyum folinat ve 5FU/kalsiyum folinat tedavi grupları için 12.2 ay (%95 CI: 10.4-13.8 ay) ve 10.3 ay (%95 CI: 8.2-13.0 ay) olarak bulunmuştur. 5FU/kalsiyum folinatın UFT/kalsiyum folinata karşı tehlike oranı :1.14'dür (%95 CI: 0.92-1.42).

Metastatik kolorektal karsinomanın birinci basamak tedavisinde, yeni ajanlarla 5-FU kombinasyonları onaylanmıştır. Ancak yeni ajanlarla UFT kombinasyonu henüz araştırılma safhasındadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Oral UFT'nin tek doz ve kararlı hal plazma farmakokinetiği kolorektal kanserli hastalarda değerlendirilmiştir.

Emilim

UFT uygulamasının ardından, tegafur ve urasil hızla emilmektedir. Tegafur, urasil ve 5-FU Cmax'ı 1 ila 2 saatte elde edilir. UFT ile eşzamanlı oral kalsiyum folinatın uygulanması 5-FU, tegafur ve urasil plazma farmakokinetiğini anlamlı ölçüde değiştirmiştir. Aynı şekilde, UFT oral kalsiyum folinat emilimini etkilememiştir. Bol yağlı bir yemeğin ardından, plazma urasil ve 5-FU için AUC değeri, açlık şartlarında alınan UFT'ye nazaran sırasıyla % 66 ve % 37 düşük olarak bulunmuştur. Plazma tegafur için AUC değeri anlamlı ölçüde değişmemiştir. Cmax 5-FU, tegafur ve urasil için düşmüş ve gecikmiştir.

Dağılım

UFT uygulamasının ardından, zamana göre plazma konsantrasyonları UFT ve urasil için genellikle tek üslü bir emilim ve eliminasyon süreci ortaya koymaktadır. Ortalama oral

dağılım hacmi kararlı halde UFT dozlaması sonrasında tegafur ve urasil için sırasıyla 59 ve 474 L'dir. Serum protein bağlaması tegafur için % 52 iken urasil için ihmal edilebilir.

Metabolizma

Tegafurun 5-FU'ya dönüşümü C-5' oksidasyon (mikrozomal enzimler) ve C-2' hidroliz (sitozolik enzimler) ile oluşmaktadır. Tegafurun mikrozomal oksidasyonu kısmen CYP2A6 aracılıdır. Tegafur metabolizmasından sorumlu sitozolik enzimler bilinmemektedir. Tegafurun diğer metabolik ürünleri arasında 3'-hidroksi tegafur, 4'-hidroksi tegafur ve dihidrotegafur bulunmaktadır. Bunların tümü de 5-FU'dan anlamlı ölçüde daha az sitotoksiktir. Tegafurdan oluşan 5-FU metabolizması pirimidin, urasil için doğal olan intrinsik *de novo* yolunu izler.

Tegafur, urasil veya 5-FU en az 100 µM konsantrasyonda cDNA'dan türeyen sitokrom P450 CYP1A2, -2C9, -2C19, -2D6 ve -3A4 katalitik dönüşümünü inhibe etmezler. Bu verilere göre, muhtemelen UFT bu yollarla metabolize edilen ilaçların metabolik klirensini anlamlı ölçüde değiştiremeyecektir.

Eliminasyon

Tegafurun % 20'sinden azı değişmeden idrarla atılmaktadır. UFT uygulamasının ardından terminal eliminasyon yarılanma ömürleri tegafur ve urasil için sırasıyla yaklaşık 11 saat ve 20-40 dakikadır. Tegafurun üç hidroksi metaboliti idrarla atılmaktadır. S-tegafurun (10.3 saat) plazma yarılanma ömrü R-tegafura (2.4 saat) nazaran 4.4 misli daha uzundur.

Bölünmüş üç dozda UFT 300 mg/m²/gün uygulamasının ardından > 1,000 ng/ml tegafur plazma konsantrasyonları korunmuştur, oysa 200 ng/ml civarında Cmax 5-FU plazma konsantrasyonları 30 ila 60 dakikada pik yaptıktan sonra urasil konsantrasyonları hızla azalmıştır ve her 8 saatlik doz aralığında saptanır haldedir (> 1 ng/ml). 28 günlük UFT tedavisi döngüsünde tegafur, urasil veya 5-FU anlamlı ölçüde birikmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmama

Tek doz UFT ardından (100 ile 400 mg), tegafur'un plazmadaki artışları (Cmax ve AUC) genellikle dozla orantılıdır. Urasil ve 5-FU plazma seviyelerindeki artışlar doz orantısından yüksektir.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik

Üç çalışmadaki (46 hasta, ortalama 60 yaş, 28 erkek ve 18 kadın) tek doz UFT (200 mg) farmakokinetik (Cmax ve AUC) verilerinin toplu istatistiksel analizi, hasta yaşı, cinsiyet ve metastatik karaciğerin tegafur, urasil veya tek doz UFT sonrası 5-FU farmakokinetiği arasında klinik olarak anlamlı ilişkiler saptanmamıştır. Tegafur ve urasil metabolizması ve eliminasyonu için hepatik süreçlerin baskın olması nedeniyle muhtemelen renal anormallikler UFT farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkiye yol açmaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde UFT ile tekrarlayan doz uygulamaları, gastrointestinal sistem, lenfoid organlar, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve testislerde toksisite yaratmaktadır. Yuvarlak vakuoller histolojik olarak köpeklerin serebrumunda gözlemlenmiştir ve herhangi bir klinik bulguya yol açmamıştır. Testiküler değişiklikler ve köpeklerin serebrumundaki vakuoller dışında bu bulguların tümü geriye dönmüştür.

UFT uygulanmasının ardından, tegafur, urasil ve 5-FU sıçanların sütüne geçmiştir. Ayrıca UFT anne sıçanlarda toksisite ve gebe kalma oranında azalma göstermiştir.

Embriyomortalite, fetal toksisite ve teratojenisite sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda gözlemlenmiştir. UFT bakteriyel suşlarda mutajenik değildir ancak Çin Hamster over hücrelerinde kromozomal aberasyonları indüklemiştir ve sıçan mikronükleus testinde genotoksiktir. Uzun vadeli hayvan karsinogenisite çalışmaları yürütülmemiştir. Ancak pozitif mutajenisite verileri karsinogenik potansiyelin göstergesidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Düşük süstitüe hidroksipropil selüloz,
Sodyum lauril sülfat
Sert jelatin kapsül : Jelatin, Titanyum dioksit
Kapsül baskısı: Kırmızı demir oksit (E172), Karnauba mumu, Şelak ve Gliseril monooleat.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/ Alüminyum blister.
36 ve 120 kapsüllük ambalajlarda.

6.6. Kullanıma Hazırlama ve İmha Talimatları

Özel bir gereklilik yoktur
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir .

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic. A.Ş.
Kayışdağı Cad. Kar Plaza Kat: 7
34752 İçerenköy-İstanbul
Tel: (0216) 578 66 00
Fax:(0216) 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

22.03.2006 -119/68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22/03/2006
Ruhsat yenileme tarihi: 22/03/2011

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

10 Mart 2011