

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ftorafur 400 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 400 mg tegafūra (*Tegafurum*).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Cietās želatīna kapsulas, kam korpuss ir dzeltenā, bet vāciņš — oranžā krāsā; saturs — balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Kuņģa, resnās un taisnās zarnas vēzis, krūts vēzis, ādas limfomas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Kapsulas lieto iekšķīgi.

Ftorafur dienas deva parasti ir 20-30 mg/kg ķermeņa masas (1,2-1,6 g), bet var sasniegt arī 2 g; to sadala vairākās reizes devās un lieto ik 12 stundas vai 2-4 reizes dienā. Zāļu kursa deva ir 30-40 g. Terapijas kursa ilgums parasti ir 28 dienas, pārtraukums starp kursiem – 7 dienas. Zāles jālieto vienu stundu pirms ēšanas vai pēc ēšanas. Deva tiek koriģēta atkarībā no toksicitātes.

Gados vecākiem pacientiem un ilgstošas terapijas gadījumā, kā arī vēlīnās slimības stadijās zāļu devu mazina. Polikēmijterapijas shēmās un papildus staru terapijai Ftorafur lieto devā, kas ir vienāda vai mazāka par monoterapijas devu.

Lietošana bērniem. Tegafūra lietošanas drošība un efektivitāte bērniem nav noskaidrota, tādēļ bērniem Ftorafur nedrīkst lietot (skatīt apakšpunktā 4.3.).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret tegafūru vai kādu citu Ftorafur sastāvdaļu.

Slimības terminālā stadija, akūta asiņošana, smagi aknu un nieru funkciju traucējumi, leikopēnija (mazāk par $3 \times 10^9/l$), trombocitopēnija (mazāk par $100 \times 10^9/l$) un anēmija (hemoglobīna līmenis zemāks par 30 vien.).

Grūtniecība un zīdīšanas periods. Bērni un pusaudži.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ordinējot Ftorafur, īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem ar asinsrades, aknu un nieru funkciju traucējumiem, glikozes metabolisma traucējumiem, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu, noslieci uz hemorāģijām, infekcijas slimībām.

Regulāri jākontrolē asinsaina, aknu un nieru funkcionālais stāvoklis. Lietojot zāles ilgstoši, to blakusedarbe pastiprinās.

Bieža tegafūra blakusparādība ir caureja, un pacienti ar izteiktu caureju rūpīgi jānovēro un jāordinē šķidrumu un elektrolītus aizvietojoša terapija, lai novērstu iespējamu fatālu dehidratāciju.

Jāņem vērā, ka zāles nomāc pacienta reproduktīvo funkciju.

Ftorafur kapsulu sastāvā ietilpst krāsviela – kumačs 4R (E 124), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Augsta efektivitāte un relatīvi laba panesība ļauj Ftorafur iekļaut kombinētās terapijas shēmās. Kombinētās ķīmijterapijas gadījumā Ftorafur sekmīgi aizvieto 5-fluoruracilu.

Kombinēta ķīmijterapija ir efektīvāka pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši specifisku ārstēšanu ar tegafūru. Konstatēts, ka kombinētas ķīmijterapijas rezultātā neoperējami audzēji var kļūt par operējamiem, turklāt ilgstošas remisijas laikā metastāzes regresē.

Ftorafur citostatisko darbību pastiprina uracils, timidīns, metotreksāts, cisplatīns, N-(fosfatacetil)-L-asparagīnskābe, leukovorīns, tamoksifēns un citas pretaudzēju zāles, kam nav krustotā rezistence pret tegafūru.

Mijiedarbības mehānismi starp tegafūru un uracilu, metotreksātu, leukovorīnu ir pētīti vairāk. Lietojot kombināciju, kur tegafūra deva ir mazināta un uracilu (1 : 4 molārā attiecība), aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā sasniedz to pašu līmeni, ko rada 5-fluoruracils, lietots ilgstoši intravenozi mazās devās pilieninfūzijas veidā. Šīs kombinācijas lietošana rada lielāku 5-fluoruracila koncentrāciju audzēja audos, nekā tegafūra viena paša lietošana. Tegafūra mazinātās devas dēļ kombinētas terapijas gadījumā, pacientiem mazinās kardio- un neirotoksiskais risks. Uracila pastiprinošo efektu uz tegafūra darbību izskaidro ar fluoruracila mijiedarbību ar uridīndezoksifosforilāzi, kas konkurē ar 5-fluoruracilu, un līdz ar to palēnina 5-fluoruracila metabolismu, tā nodrošinot ilgstošu pietiekami lielu aktīvo metabolītu koncentrāciju plazmā un audzēja audos.

Metotreksāts paaugstina fosforibozilmonofosfāta patēriņu šūnās, kas savukārt pastiprina fluoruridīnu saturošu RNS veidošanos, kā arī pastiprina brīvi esošā iekššūnas 5-fluor-2'-dezoksiuridīn-5-monofosfāta-timidilātsintēzes inhibitora sintēzi.

Leukovorīns stabilizē 5-fluor-2'-dezoksiuridīn-5'-monofosfāta, 5-10-metilēntetrahidrofolāta un timidilātsintēzes kompleksu, tādējādi paaugstinot tegafūra inhibējošo aktivitāti. Ftorafur kombinācija ar leukovorīnu kuņģa un zarnu trakta vēža pacientiem nodrošina lielāku terapijas efektivitāti un vieglāku blakusefektu panesību.

Konstatēts, ka vienlaicīga Ftorafur, nespecifisko imūnmodulatoru un organisma aizsargspējas sekmējošo līdzekļu (piem., levamizols, interferons u.c.) lietošana rada labvēlīgu efektu.

Noteiktos apstākļos Ftorafur lieto par adjuvantu līdzekli staru terapijas gadījumā. Terapijas vislabākie rezultāti iegūti pacientiem ar kuņģa un taisnās zarnas nelieliem norobežotiem audzējiem.

Lietojot vienlaikus Ftorafur un fenitoīnu, var pastiprināties fenitoīna darbība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav klīnisku pētījumu par Ftorafur lietošanu grūtniecības periodā. Ftorafur līdzīgi citām citostatiskām vielām, var nelabvēlīgi ietekmēt augli, tādēļ tā lietošana grūtniecības periodā ir kontrindicēta.

Sievietēm fertīlā vecumā un vīriešiem zāļu lietošanas laikā un līdz pat 3 mēnešiem pēc lietošanas pārtraukšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Nav zināms, vai tegafūrs nokļūst mātes pienā. Ja Ftorafur terapija mātei ir reāli nepieciešama, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ja pacientam rodas reibonis, miegainība vai ievērojami sirdsdarbības traucējumi, tad vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nedrīkst.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmai; norādot biežumu, izmantota šāda klasifikācija: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100, <1/10), retāk (>1/1000, <1/100), reti (>1/10 000, <1/1000), ļoti reti (<1/10 000), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

Infekcijas un parazitozes

Reti: leikoencefalīta simptomi.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: hemopoēzes nomākums, anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija.

Retāk: febrila neitropēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstinātas jutības reakcijas.

Ftorafur, lietots terapeitiskā kursa devās, rada nelielu imūndepresīvu darbību uz kopējo organisma reaktivitāti, nespecifiskiem šūnu un humorālās imunitātes rādītājiem.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Bieži: organisma dehidratācija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reibonis, miegainība, ožas zudums, garšas izmaiņas.

Salīdzinot iekšķīgu un intravenozu Ftorafur lietošanu, konstatē mazāku toksicitāti un vājākas intensitātes blakusparādības iekšķīgas lietošanas gadījumā, īpaši tas attiecas uz nelabvēlīgiem CNS simptomiem.

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti reti: stenokardija, arī miera stenokardija.

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Reti: intersticiālā pneimonija.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: slikta dūša, vemšana, anoreksija, caureja, zarnu kolikas, īpaši terapijas sākumā.

Ja zāļu toksiskā iedarbe pastiprinās, tad vai nu jākorģē Ftorafur dienas deva, vai jāpārtrauc tā lietošana.

Bieži: stomatīts.

Īpaši smagas blakusparādības ir stomatīts un caureja, kas parasti rodas terapijas beigu posmā, kad tiek sasniegta Ftorafur kopējā deva 50 g un vairāk.

Retāk: īpaši smagos gadījumos rodas čūlainais ezofagofaringīts, duodenīts vai divpadsmitpirkstu zarnas čūla.

Ļoti reti: akūts pankreatīts.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Bieži: aknu darbības traucējumi.

Reti: akūts hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: dermatīts ar niezošiem makulopapuloziem izsitumiem, matu izkrišana, nagu bojājumi, sausa āda.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Retāk: nieru funkciju traucējumi.

Nieru funkciju traucējumu gadījumā organismā var uzkrāties tegafūra metabolīti, kas dažkārt izraisa smagas intoksikācijas komplikācijas.

Izmeklējumi

Bieži: AlAT, AsAT līmeņa paaugstināšanās.

Ftorafur nepiemīt toksiskās iedarbes kumulācija.

4.9 Pārdozēšana

Ftorafur pārdozēšana izraisa CNS un gremošanas trakta darbības traucējumus, kā arī hemopoēzes nomākumu (leikopēnija, anēmija). Specifiska antidota nav. Ārstēšana simptomātiska. Jāņem vērā, ka tiek bojātas arī tās fermentu sistēmas, kas nodrošina šo zāļu metabolismu. Organismā uzkrājas tegafūra aktīvie metabolīti, kas pastiprina toksisko iedarbi. Nākamajos terapijasursos tegafūrs sliktāk metabolizējas, par to liecina tegafūra ievērojama daudzuma izdalīšanās no organisma nemainītā veidā. Turklāt audzējs kļūst rezistentāks pret Ftorafur.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citostatisks līdzeklis, ATĶ kods: L01BC03

Ftorafur (tegafūrs) ir zāļu līdzeklis ļaundabīgo audzēju ārstēšanai. Tas pieder pie pirimidīnu grupas antimetabolītiem. Tegafūram un tā nātrija sāļiem piemīt pretaudzēju darbība, pēc bioloģiskām īpašībām atgādinot 5-fluoruracilu. Tegafūru var uzskatīt par 5-fluoruracila transporta formu. 5-fluoruracils organismā rodas, aknu mikrosomālajiem fermentiem aktivējot tegafūru. Metabolīts ilgi cirkulē organismā, tādējādi nodrošinot augstu zāļu efektivitāti.

5-fluoruracila metabolizēšanās procesā rodas 5-fluor-2'-dezoksiuridīn-5'-monofosfāts, kas ievērojami kavē timidilātsintēzes aktivitāti. Šajos apstākļos rodas timidīn-5'-monofosfāta (ko var uzskatīt par specifisku DNS priekštecē) deficīts, kas izraisa šūnu, tostarp arī ļaundabīgo šūnu, dalīšanās procesa pārtraukumu. Turklāt cits metabolīts 5-fluoruracils-5-floururidīn-5'-trifosfāts inkorporējas RNS ķēdē un aizvieto uracilu, to pavada arī RNS darbības traucējumi. Svarīgi uzsvērt, ka tegafūrs rada lielākus biosintēzes traucējumus nekā

5-fluoruracils. Tas norāda, ka tegafūrs darbojas ne tikai kā 5-fluoruracila transporta forma, bet arī pats patstāvīgi. Tegafūra citostatiskā efekta pamatā ir tā spēja iejaukties lēni augošo audzēju šūnu (ar nelielu proliferāciju) RNS metabolismā. Pie tādiem audzējiem pieder gremošanas trakta adenokarcinomas.

Eksperimentos ar dzīvniekiem tegafūram piemīt augsta pretaudzēja aktivitāte. Lielu jutīgumu pret tegafūru konstatē daudziem eksperimentāliem audzējiem (piem., krūts audzējam, sarkomai 180, Vokera karcinosarkomai, Gardinga-Passi melanomai u.c.). Tegafūram piemīt spēcīga pretaudzēja darbība pret L-1210 leukēmiju, La hemocitoblastozi un limfoleikozi, turpretī Plisa limfosarkoma, Jensen sarkoma, NK karcinoma un adenokarcinoma 755 ir mazāk jutīgas. Leikēmijas P-388, L-5178, Luisa plaušu karcinoma, melanoma B16 un sarkoma 45 ir rezistentas pret tegafūru.

Antiblastiskās darbības spektra pētījumu datu salīdzinājums tegafūram un 5-fluoruracilam neliecina par būtiskām atšķirībām, turklāt abas aktīvās vielas apmēram vienādā pakāpē kavē audzēja augšanu. Tegafūram un 5-fluoruracilam konstatē pilnīgu krustisko rezistenci, tomēr tegafūra ķīmijterapeitiskais indekss ir divas reizes lielāks par 5-fluoruracila ķīmijterapeitisko indeksu.

Klīniskie pētījumi daudzās valstīs liecina, ka Ftorafur terapeitiskais efekts biežāk sastopamo ļaundabīgo audzēju gadījumos ir salīdzināms ar 5-fluoruracila aktivitāti. Tā kā Ftorafur ir mazāka toksicitāte, salīdzinot ar 5-fluoruracilu, tad tam piemīt neapšaubāmas priekšrocības: vājāka imūndepresīvā darbība, tas mazākā mērā kairina gremošanas trakta gļotādu un nomāc kaulu smadzeņu funkciju.

Zāļu pretaudzēja darbības efektivitāte ir atšķirīga primāriem, recesīviem un metastatiskajiem audzējiem.

Visplašāk Ftorafur lieto gremošanas trakta (kuņģa, resnās un taisnās zarnas), kā arī krūts audzēju terapijā. Zāļu efektivitāte, ārstējot kuņģa, resnās un taisnās zarnas audzēju, ir 25 %, krūts audzēja gadījumā – 20 %.

Kuņģa un zarnu trakta audzējiem tādējādi ir vērojams lielāks jutīgums pret Ftorafur terapiju. Kuņģa vēža jutībai ir savas īpatnības, t.i., Ftorafur efektīvāk ārstē recidīvo nekā primāro audzēju. Turklāt kuņģa vēža metastāzes plaušās, kaulos un olnīcās Ftorafur ārstē slikti, izņemot metastāzes aknās. Tur ir raksturīga paaugstināta jutība pret Ftorafur. Remisijas ilgums vairumam slimnieku ir 1,5-2 mēneši.

Taisnās un resnās zarnas primāro, recesīvo un metastatisko audzēju jutība pret Ftorafur terapiju ir līdzīga ar kuņģa un zarnu trakta ļaundabīgo veidojumu jutības likumsakarībām.

Remisijas ilgums taisnās un resnās zarnas vēža gadījumā ir 5-8 mēneši.

Pret Ftorafur terapiju pietiekama jutība ir krūts audzējam, īpaši primārajam, un tā metastāzēm mīkstajos audos. Turpretī vēža metastāzes plaušās, pleirā, aknās, smadzenēs un kaulos Ftorafur terapijai pakļaujas sliktāk. Vidējais remisijas ilgums ir 10-19 mēneši.

Visumā jāatzīst, ka Ftorafur lietošanu biežāk praktizē gremošanas trakta audzēja terapijai nekā krūts audzējiem.

Bez krūts un gremošanas trakta vēža terapijas Ftorafur lieto arī citas lokalizācijas ļaundabīgu veidojumu ārstēšanai.

Zālēm ir konstatēta aktivitāte, ārstējot aknu primāros audzējus un aknu bojājumus metastāžu dēļ. Ftorafur darbība ir efektīva tajos gadījumos, kad nav traucēta tā metaboliskā aktivācija.

Pēc Ftorafur terapijas objektīva veselības uzlabošanās ir konstatēta pacientēm ar olnīcu vēzi, kam ir mazināta folikulstimulējošā hormona produkcija.

Ftorafur veiksmīgi lieto dažādu, īpaši neiroektodermālas izcelsmes, smadzeņu audu primāro audzēju terapijai. Zāles nav efektīvas citas lokalizācijas metastāžu ārstēšanā galvas smadzenēs.

Ftorafur ir pozitīvs ārstnieciskais efekts žultsvadu, aizkuņģa dziedzera, urīnizvades sistēmas ļaundabīgo audzēju, kā arī ādas limfomas gadījumā.

Īpaša terapeitiskās aktivitātes atšķirība starp Ftorafur intravenozu un iekšķīgu lietošanu nav novērota. Tomēr šobrīd Ftorafur iekšķīgai lietošanai tiek dota priekšroka sakarā ar mazāk nelabvēlīgu blakusefektu rašanos. Turklāt šo zāļu formu var lietot ne tikai stacionāra, bet arī ambulatoros apstākļos. Zāļu aprūtinātas intravenozas ievadīšanas gadījumā kuņģa vēža terapijai izvēlas Ftorafur iekšķīgu lietošanu. Ja kuņģim ir saglabājusies motorā un sekretorā funkcija un audzējs ir lokalizējies tā antrālajā daļā, tad arī Ftorafur lieto perorāli, jo zāles var uzsūkties tieši no kuņģa. Ftorafur, lietots iekšķīgi, labi ārstē arī kuņģa vēža metastāzes aknās.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Tegafūram tetrahidrofurāna grupas dēļ raksturīga ļoti augsta lipofilitāte. Tā 250 reizes pārsniedz 5-fluoruracila lipofilitāti. Tegafūra farmakokinētisko īpašību pamatā ir tā augstā lipofilitāte, zāles strauji šķērso bioloģiskās membrānas un izplatās visā organismā, tostarp smadzeņu audos.

Tegafūra biopieejamība no gremošanas trakta ir 3 reizes lielāka nekā 5-fluoruracilam. Tegafūrs uzsūcas nemainītā veidā. Ievadot iekšķīgi (eksperimenti ar trušiem), tā aktīvie metabolīti nonāk asinīs jau pēc 0,5-1 stundas, taču maksimālo koncentrāciju zāles sasniedz pēc 3 stundām.

Saskaņā ar Japānas zinātnieku veiktiem pētījumiem, novērojumā, kas ilga 24 stundas, tegafūrs, ko lietoja iekšķīgi granulu veidā, sasniedza maksimālo koncentrāciju cilvēka organismā 4-6 stundu laikā.

Iekšķīgi un intravenozi lietotam tegafūram biopieejamība ir līdzīga (laukums zem koncentrācijas un laika līknes ir atbilstoši 668 un 510 ng/ml/h).

5-fluoruracila izdalīšanās no tegafūra molekulas ir atkarīga no devas lieluma un ievadīšanas veida; koncentrācija plazmā 0,1-1,0 mg/ml saglabājas 48-96 stundas, turpretī 5-fluoruracila lietošanas gadījumā šādu koncentrāciju var iegūt tikai ilgstošas infūzijas ceļā. Jāpiezīmē, ka tegafūra metabolizēšanās ātrumu limitē ne tikai mikrosomālo fermentu aktivitāte, bet arī preparāta īpatnība cieši saistīties ar plazmas olbaltumvielām.

Tegafūrs (tā aktīvais metabolīts) ātri nokļūst audzējā, gremošanas trakta gļotādā, aknās, kaulu smadzenēs un citos audos. Tegafūrs salīdzinājumā ar 5-fluoruracilu, lietojot abus iekšķīgi, rada vājāku toksisko iedarbi audos, jo tas veido mazāku aktīvā metabolīta daudzumu nekā 5-fluoruracils.

Aktīvā metabolīta – 5-fluoruracila koncentrācija ļaundabīgajā audzējā parasti ir lielāka nekā slimības neskartajās šūnās. To izskaidro ar palielinātu citozola hidrolītisko fermentu daudzumu, kas piedalās tegafūra aktivēšanā līdz 5-fluoruracilam. Turklāt vēža šūnās ir aprūtināts 5-fluoruracila katabolisms, kas savukārt sekmē aktīvo metabolītu uzkrāšanos un ilgāku atrašanos audzējā.

Tegafūrs izdalās no organisma galvenokārt ar urīnu. Eksperimenti ar žurkām rāda, ka 24 stundās 52-55 % ¹⁴C-tegafūra devas ekskretējas urīnā un tikai 0,8 % fēcēs. Citi eksperimenti liecina, ka 60 % urīnā ir nemetabolizēts tagafūrs, 10 % – 5-fluoruracils un tikai 5 % tegafūra aktīvie metabolīti (5-fluoruridīnu saturošie nukleozīdi un nukleotīdi). Pēc 12 stundām notiek ievērojama aktīvās vielas daudzuma samazināšanās; līdz ar to iesaka lietot tegafūru ar 12 stundu intervālu.

Farmakokinētikas un ārstēšanas rezultātu salīdzinājums rāda, ka tegafūra metabolisms norit ievērojami aktīvāk pacientiem ar pret tegafūra terapiju jutīgu veidojumu nekā rezistentu audzēju gadījumos.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ievadot iekšķīgi, tegafūra akūtā toksicitāte žurkām bija zemāka nekā, ievadot to intraperitoneāli vai zem ādas (atbilstoši 2280, 1280 un 1140 mg/kg).

Tegafūrs līdzīgi 5-fluoruracilam (pēc vienreizējas ievadīšanas) izraisīja visu asins formelementu skaita samazināšanos. Īpaši būtiski un ilgstoši žurkām izmainījās granulocītu daudzums.

Tegafūrs palēnināja jaunu dzīvnieku (žurku) augšanu un ietekmēja iekšējo orgānu masu.

Pusgadu ilga tegafūra (žurkas, 35 mg/kg) ievadīšana izraisīja mērenu aknu parenhīmas šūnu taukaino distrofiju, praktiski neietekmējot citu audu un orgānu morfoloģisko struktūru.

Atšķirībā no 5-fluoruracila, tegafūra iekšķīga ievadīšana neradīja būtisku gremošanas trakta gļotādas lokālu kairinājumu.

Zāļu neirotoksicitāti novēroja pētījumos ar kaķiem un suņiem: palielinājās motorā aktivitāte, uzbudināmība, radās koordinācijas traucējumi un agresivitāte.

Tegafūrs (0,1-5 mg/kg) būtiski neietekmēja sistēmisko arteriālo asinsspiedienu un asinsvadu tonusu. Lielākas devas (kaķi, 10 mg/kg) izraisīja hipotensijas risku un palielināja elpošanas kustību amplitūdu.

Tegafūram raksturīga arī pretiekaisuma un analgētiska darbība, preparāts mazina niezi.

Zāles rada dzīvnieku hromosomu anomālijas; mutagēnās darbības pamatā ir tā spēja traucēt DNS replikāciju.

Pētījumi ar nelieliem laboratorijas dzīvniekiem neatklāja teratogēnu efektu. Reti novērota embriotoksicitāte.

Tegafūra imūndepresīvā darbība ietekmē gan inductīvo, gan produktīvo pirmējo imūnās atbildes fāzi un nomāc galvenokārt antivielas producējošās šūnas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Cietās želatīna kapsulas saturs

Stearīnskābe

Cietās želatīna kapsulas sastāvs

Hinolīna dzeltenais (E 104)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Titāna dioksīds (E 171)

Želatīns

Kumačs 4R (E 124)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

100 cietās kapsulas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) trauciņā ar uzspiežamu vāciņu. Trauciņš ar pievienoto lietošanas instrukciju ievietots kartona kastītē.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši citotoksisku zāļu iznīcināšanas prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija

Tālrunis: +371 67083205

Fakss: +371 67083505

E-pasts: grindeks@grindeks.lv

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

98-0258

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

19.05.2003 / 25.09.2008

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2010

AS GRINDEKS

Vecākais reģistrācijas

speciālists

16.12.2010.

B. Grietēna