

FICHA TÉCNICA

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

UTEFOS⁷ Cápsulas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

UTEFOS Cápsulas. Cada cápsula contiene:

Tegafur 400 mg

Relación de excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras. Las cápsulas son de color blanco y azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer gástrico y tumores gastrointestinales avanzados o recurrentes (incluyendo esófago y páncreas). Carcinoma metastásico de mama. Tratamiento de tumores de cabeza y cuello avanzados (estadios III y IV).

Estas indicaciones no figuran en el prospecto del medicamento para evitar posibles inconvenientes al paciente.

4.2. Posología y forma de administración

El esquema de administración más utilizado para las diferentes indicaciones de la especialidad es:

Cáncer colorrectal, cáncer gástrico y tumores gastrointestinales avanzados o recurrentes (esófago y páncreas): 750 mg/m²/día por vía oral (1200 mg) repartido en 3 tomas durante 21 días consecutivos, seguido de 1 semana de descanso.

Carcinoma metastásico de mama: 750 mg/m²/día por vía oral (1200 mg) durante 14 días consecutivos, seguido de 1 semana de descanso.

Tumores de cabeza y cuello avanzados (estadios III y IV): 750-1000 mg/m²/día (1200-1600 mg) durante 14-21 días, según el esquema terapéutico, seguido de una semana de descanso.

Tratamiento simultáneo con radioterapia: 500 - 750 mg/m²/día (800-1200 mg) durante 21 días consecutivos, seguido de 1 semana de descanso.

Administración prolongada en tumores avanzados: 500 - 750 mg/m²/día (800-1200 mg) continuo durante 4-6 semanas, seguido de 1 semana de descanso.

Posología en poblaciones especiales de pacientes:

- Adolescentes, niños y lactantes: la seguridad y eficacia de tegafur no se ha establecido, por lo que no debe utilizarse en este grupo de pacientes.
- Ancianos: no se ha evidenciado un aumento de la toxicidad de tegafur por un efecto "per se" de la edad. Sin embargo, es conveniente realizar un seguimiento más frecuente a los pacientes ancianos en tratamiento con tegafur que presenten una insuficiencia renal y/o cardíaca así como aquéllos que estén tomando otros fármacos que puedan interactuar con tegafur (Ver apartado 4.2 Insuficiencia renal y 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia renal: la excreción renal de tegafur es del 10-30%. Por lo tanto, es poco probable que una disfunción renal se asocie a un acúmulo del fármaco y, por lo tanto, a un aumento de la toxicidad. Sin embargo, al no existir datos específicos de tegafur en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda precaución en este grupo de pacientes y utilizarlo sólo si la concentración de creatinina sérica es inferior a 2 mg/dl.

- Insuficiencia hepática: no existe una evidencia clara de la utilización de tegafur en insuficiencia hepática, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes, con un ajuste de la dosis de acuerdo con su función hepática (ver Modificaciones de dosis). Si la disfunción hepática es severa, no se administrará tegafur.

Modificaciones de dosis

- Toxicidad gastrointestinal

Si durante el tratamiento aparece toxicidad gastrointestinal, principalmente diarrea, se suspenderá el tratamiento de tegafur oral. Tras su resolución (2-7 días), se continuará tegafur con la misma dosis diaria. Si, posteriormente, apareciesen nuevos vómitos o diarreas grado III-IV, suspender el tratamiento.

- Para iniciar o para posteriores administraciones de tegafur se requiere:

- Cifra absoluta de neutrófilos $> 1.500 \mu\text{l}$ y/o plaquetas $> 100.000 \mu\text{l}$: administrar 100% de la dosis.
- Si la cifra absoluta de neutrófilos $1.000-1.500 \mu\text{l}$ y/o plaquetas $< 100.000 \mu\text{l}$: reducción de la dosis en un 33%.
- Si la cifra absoluta de neutrófilos $< 1.000 \mu\text{l}$ y/o plaquetas $< 75.000 \mu\text{l}$: no se administrará y habrá que esperar la recuperación medular.
- Si la creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$, no se administrará y habrá que esperar su recuperación $< 2 \text{ mg/dl}$.
- No administrar tegafur si la bilirrubina $> 2 \text{ mg/dl}$ y/o transaminasas > 4 veces los valores normales.
- Si se evidencia toxicidad no hematológica grado III-IV, se suspenderá la administración de tegafur.

La asociación de tegafur y ácido folínico puede aumentar la toxicidad gastrointestinal, principalmente mucositis y diarreas, y la toxicidad hematológica. Si aparece toxicidad gastrointestinal durante el tratamiento, se suspenderá el tratamiento hasta resolución clínica de la toxicidad y se reiniciará el tratamiento reduciendo la dosis de ácido folínico en un 33%. Si persiste la toxicidad se reducirá la dosis de tegafur en un 33%. Si persiste la toxicidad se retira el ácido folínico y si persiste o existe toxicidad grado III-IV en alguna ocasión, se suspende el tratamiento.

Pautas de modulación bioquímica de tegafur por ácido folínico

La pauta recomendada de modulación de tegafur por ácido folínico en la mayoría de tumores es:

- Tegafur $750 \text{ mg/m}^2/\text{día}$
- Ácido folínico 45 mg/día

Esta pauta se administra fraccionando la dosis diaria de cada fármaco en 3 tomas. En general, la dosis diaria de tegafur es de 1.200 mg/día que se repartirá en 3 dosis (1 cápsula cada 8 horas). La duración de la pauta de tratamiento es de 2 semanas (días 1-14) cada 3 semanas o durante 3 semanas (días 1-21) cada 4 semanas.

El régimen recomendado de tegafur modulado por ácido folínico, cuando se asocia a otros citostáticos (habitualmente, cisplatino o carboplatino), en esquemas de poliquimioterapia es:

- Tegafur $750 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (1.200 mg/día) en los días 2-14 de cada ciclo de 21 días.
- Ácido folínico 45 mg/día en los días 2-14 de cada ciclo de 21 días.

Otras posibles pautas en esquemas de poliquimioterapia son:

- Tegafur 800 mg/día en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.
- Ácido folínico oral $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.
- Tegafur $750 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (1.200 mg/día) en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.
- Ácido folínico $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.

4.3. Contraindicaciones

UTEFOS (tegafur) está contraindicado en pacientes:

- con hipersensibilidad conocida a 5-fluorouracilo, tegafur o alguno de los excipientes.
- embarazadas,
- en periodo de lactancia,
- con disfunción medular severa,
- con riesgo de sepsis,
- con disfunción hepática severa,
- adolescentes, niños y lactantes,
- con déficit conocido de CYP2A6 hepático.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Durante el tratamiento se realizarán controles hemáticos periódicos. En caso de toxicidad hematológica o gastrointestinal grave, se suspenderá la administración del producto. Una vez desaparecidos los síntomas puede reiniciarse el tratamiento a dosis reducidas (Ver apartado 4.2 Posología y forma de administración).
- Se recomienda realizar un seguimiento más frecuente en pacientes ancianos con insuficiencia renal y/o cardíaca o en tratamiento con fármacos que puedan interactuar con tegafur.
- En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se recomienda precaución, con un ajuste de la dosis de acuerdo con su funcionalismo renal o hepático. Si la creatinina sérica es superior a 2 mg/dl o la disfunción hepática es severa, no se administrará tegafur.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de inductores enzimáticos como el fenobarbital aumenta la liberación de 5-fluorouracilo a partir de tegafur mediada por el citocromo P-450 hepático.

Las isoenzimas del citocromo P-450 hepático implicadas en la conversión de tegafur a 5-fluorouracilo son CYP1A2, CYP2A6 y CYP2C8. Cualquier fármaco que potencie o inhiba alguna de estas isoenzimas así como los fármacos metabolizados por estas isoenzimas presentan un riesgo de interacción con tegafur.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo: tegafur está incluido en la categoría D de la FDA. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No obstante, tegafur puede causar daño fetal debido a sus efectos citotóxicos directos. Este medicamento sólo se administrará en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Se recomienda a las mujeres en edad fértil la utilización de un método anticonceptivo adecuado. También se recomienda advertir del riesgo potencial del feto en el caso de que la paciente use el fármaco durante el embarazo o se quede embarazada durante su uso.

Lactancia: se desconoce si tegafur es excretado en la leche materna. Debido al riesgo de aparición de reacciones adversas graves en los lactantes, y considerando que los lactantes son extremadamente sensibles a los efectos mielosupresores de los fármacos citostáticos, se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de tegafur durante este periodo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil de reacciones adversas (sistema nervioso central y sentidos) puede disminuir la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar maquinaria. Por lo tanto, deberá advertirse a los pacientes de que tomen precauciones.

4.8. Reacciones adversas

El tratamiento con tegafur oral, con los esquemas de administración y dosificación habituales, presenta un perfil de seguridad similar al del 5-fluorouracilo administrado en infusión continua.

Las reacciones adversas más características de tegafur son:

Gastrointestinales: *(estas reacciones son las más frecuentemente asociadas a tegafur)*

Frecuentes (10-25%): anorexia, mucositis, náuseas, vómitos y diarrea. La diarrea es la principal toxicidad limitante de la dosis de tegafur. En general, estas reacciones son leves y reversibles al reducir la dosis o interrumpir la administración de tegafur.

Ocasionales (1-9%): gastritis, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal.

Alérgicas / Dermatológicas:

Frecuentes (10-25%): alopecia.

Ocasionales (1-9%): fotodermatitis, reacción anafiláctica, erupciones cutáneas, incluyendo el síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar. La aparición de este síndrome puede ser más frecuente en relación con la administración prolongada de tegafur durante un periodo superior a las 4-6 semanas (dosis acumulativa superior a 30 g). Tras retirar la medicación, este síndrome es reversible en un periodo de 5-7 días.

Neurológicas / Psiquiátricas:

Frecuentes (10-25%): debilidad, cefalea, ataxia, vértigo.

Raras (<1%): sedación, desorientación, euforia.

Hematológicas:

Ocasionales (1-9%): anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis.

Hepatobiliares:

Raras (<1%): incremento de bilirrubina sin aumento de fosfatasa alcalinas.

Cardiovasculares:

Raras (<1%): angina de pecho, trombosis arterial o venosa.

Oculares:

Raras (<1%): fotofobia, nistagmo, diplopía.

4.9. Sobredosis

Una sobredosificación puede incrementar la frecuencia y severidad de las reacciones adversas que se presentan con dosis terapéuticas de tegafur aunque pueden aparecer signos inesperados de toxicidad. Las principales manifestaciones clínicas de la sobredosis con tegafur son anorexia, náuseas, estomatitis, diarrea y, con una mayor severidad, ulceración y hemorragia gastrointestinal. Otros efectos tóxicos asociados a esta sobredosis son los derivados de su acción mielosupresora, con aparición de anemia, leucopenia y trombocitopenia; así como una posible toxicidad cutánea o neurológica. No existe un antídoto específico para la sobredosis con tegafur. El tratamiento de esta sobredosis se basa en la instauración de medidas de soporte, con una monitorización periódica del equilibrio hidroelectrolítico y del paciente con respecto a la depresión medular, el riesgo de hemorragia e infección.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

ANTIMETABOLITOS ANÁLOGOS DE LAS PIRIMIDINAS
(Sistema de clasificación ATC: L01B C03)

UTEFOS (tegafur) es una fluorpirimidina que se administra por vía oral. Tegafur es una forma de liberación lenta de 5-fluorouracilo, que se activa in vivo para formar 5-fluorouracilo,

presumiblemente a nivel de las enzimas microsomales hepáticas. Su mecanismo de acción es similar al de los antipirimidínicos, interfiriendo en la síntesis de los nucleótidos del ADN, por la inhibición de la enzima timidilato sintetasa y del ARN, a nivel de la fluoridina trifosfato, que se incorpora a su estructura dando lugar a la formación de un ARN falso o a la disminución de su síntesis.

En el cáncer colorrectal, tegafur oral, como agente único, obtiene del 50% al 60% de respuestas objetivas más estabilizaciones. En el cáncer colorrectal avanzado, la tasa de respuestas objetivas oscila entre el 16% y el 29% y la tasa de estabilizaciones entre el 21% y el 42%. Tras los resultados de estudios en fase I-II, algunos autores aconsejan la pauta oral con tegafur, 750 mg/m²/día y ácido folínico, 45-60 mg/día, durante 21 días cada 28 semanas.

En el cáncer gástrico, la actividad de tegafur oral ha sido demostrada en el tratamiento paliativo de la fase avanzada (tasa de respuestas del 10-33% en monoterapia y del 22-45,5% en poliquimioterapia) y en el tratamiento coadyuvante a la cirugía.

En el cáncer de esófago, la radioterapia simultánea con tegafur oral, en comparación con radioterapia aislada, fue mejor tolerada y proporcionó una mejora significativa en el tratamiento paliativo de los síntomas.

Tegafur oral ha sido también utilizado con éxito en otros tumores como la neoplasia de vías biliares o el carcinoma de páncreas, en los cuales el régimen constituido por tegafur, adriamicina y BCNU produjo un 33% y un 26%, respectivamente de respuestas objetivas.

En el cáncer de mama metastásico, tegafur oral, en monoterapia, obtiene una tasa de respuestas elevada, siendo ésta superior al 50% en regímenes de quimioterapia combinada. El esquema CMT-L (ciclofosfamida, metotrexato, tegafur y ácido folínico) se considera un régimen muy efectivo en el cáncer de mama metastásico, con una alta tasa de respuestas en pacientes resistentes a las antraciclinas y con una toxicidad aceptable y manejable.

En los tumores localmente avanzados de cabeza y cuello, la asociación de cisplatino o carboplatino con tegafur oral en neoadyuvancia obtuvo una tasa de respuestas objetivas de hasta el 94%, mientras que la tasa máxima de remisiones completas fue del 46%. El tratamiento combinado secuencial de quimioterapia con cisplatino y tegafur oral modulado con ácido folínico oral a dosis bajas, seguido de una segunda fase de radioterapia, en estadios III y IV de la enfermedad, produjo una tasa de respuestas objetivas del 91% tras la quimioterapia (36%-64% de respuestas completas). Con una pauta terapéutica similar sin radioterapia se obtiene una respuesta en el 72% de los pacientes (35% respuesta completa). Los esquemas de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente son similares, con un porcentaje de respuestas completas de entre el 3,5% y el 10% y una supervivencia media de 7 meses.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La alta lipofilia de tegafur es fundamental para su rápida penetración a través de membranas biológicas por difusión pasiva y otras propiedades farmacocinéticas. La biodisponibilidad de tegafur administrado por vía oral es aproximadamente del 100%.

La degradación de tegafur por el jugo gástrico es mínima. Por vía oral las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen entre 1 y 3 horas después de su administración, alcanzando una concentración de 26-37 µg/ml tras una dosis de 1000 mg/m². La curva de eliminación plasmática muestra una cinética bicompartimental con una semivida de eliminación beta que oscila entre 6 y 8 horas.

El volumen de distribución medio de tegafur durante la fase de eliminación es de unos 37 litros, comparable al volumen de agua corporal. Tegafur se metaboliza in vivo a 5-fluorouracilo. Se ha observado que las concentraciones plasmáticas de 5-fluorouracilo tras la administración de tegafur son comparables a las concentraciones obtenidas con la administración de 5-fluorouracilo en infusión continua.

Las concentraciones máximas de tegafur y 5-fluorouracilo se observan a nivel hepático, lo que parece indicar que el hígado es el lugar principal de activación metabólica de tegafur a 5-fluorouracilo. Tegafur es metabolizado en el hígado, activándose a 5-FU fundamentalmente por acción de las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6 y CYP2C8 del citocromo P-450 hepático. Existe un estudio en el cual se concluye que pacientes con alteración (sin especificar) de las pruebas de función hepática no presentan una modificación de la disposición de tegafur o de 5-FU ni un incremento de la toxicidad en comparación con pacientes con una función hepática normal. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo se equilibran con las concentraciones plasmáticas a las 4 horas de su administración.

Entre un 15 y un 30% de tegafur se excreta por orina en las primeras 24 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en animales con dosis similares a las administradas en seres humanos y con una posible relevancia en el uso clínico se describen a continuación.

Los resultados de los estudios de toxicidad aguda realizados en el ratón muestran una toxicidad hematológica (granulopenia, linfopenia) similar a la de 5-fluorouracilo, siendo la toxicidad visceral inferior a la de 5-fluorouracilo.

Los estudios de toxicidad subaguda y crónica realizados en la rata objetivan la existencia de una toxicidad hematológica similar, con una repercusión en el peso de las vísceras así como cambios histopatológicos en el pulmón e hígado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio

Almidón de maíz

Lactosa anhidra

Sílice coloidal

Componentes de la cápsula: dióxido de titanio (E-171), indigotina (E-132), gelatina.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Período de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister PVC 250 µg / Aluminio 20 µg con lámina termosoldable a PVC / PVDC de base VCVDC / VCVAC / acrilato.

6.6. Instrucciones de uso / manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN

MERCK GENÉRICOS, S.L.

Polígono Merck

08100 Mollet del Vallés

8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO

UTEFOS Cápsulas: 54.192

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

31 de marzo de 1978

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2002

Mod. F.T.02.3 (04/06/02)