

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Utefos 400 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Tegafur..... 400 mg

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa anhidra..... 80,00 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 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 avanzado o recurrente (incluyendo esófago y páncreas). Carcinoma metastásico de mama. Tratamiento de tumores de cabeza y cuello avanzados (estadios III y IV).

Utefos está indicado solo en adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/día (800-1200 mg) durante 21 días consecutivos, seguido de 1 semana de descanso.

Administración prolongada en tumores avanzados: 500 - 750 mg/m<sup>2</sup>/día (800-1200 mg) continuo durante 4-6 semanas, seguido de 1 semana de descanso.

#### *Posología en poblaciones especiales:*

*Población pediátrica:* la seguridad y eficacia de tegafur en niños y adolescentes no se ha establecido, por lo que no debe utilizarse en este grupo de pacientes.

*Población de edad avanzada:* 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 aquellos 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).

*Pacientes con Insuficiencia renal:* No se dispone de datos sobre el efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de tegafur. Aunque la ruta principal de eliminación de Utefos no es la vía renal, los pacientes con insuficiencia renal deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar la aparición de toxicidad o cualquier eventual empeoramiento de la función renal.

*Pacientes con Insuficiencia hepática:* No se ha valorado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la eliminación de tegafur. La administración de Utefos en pacientes con insuficiencia hepática grave está contraindicada (Ver secciones 4.3 y 4.4)

#### **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.

##### *- Toxicidad hematológica:*

<b>Neutrófilos (células/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Plaquetas (células/<math>\mu</math>l)</b>	<b>Administración</b>
$\geq 1.500$	$\geq 100.000$	100 % de la dosis
1.000-1.500	$< 100.000$	Grado 2: Reducir la dosis un 33 %
$< 1.000$	$< 75.000$	Grado 3-4: No se administrará y esperar la recuperación medular

##### *- Tratamiento con ácido folínico:*

La asociación de tegafur y ácido folínico puede aumentar la toxicidad gastrointestinal, principalmente las 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 suspenderá el tratamiento con tegafur.

### *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 mg/m<sup>2</sup>/día (1200 mg/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 mg/m<sup>2</sup>/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 500 mg/m<sup>2</sup>/día (800 mg/día) en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.
- Ácido folínico oral 45 mg/m<sup>2</sup>/día en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.
- Tegafur 750 mg/m<sup>2</sup>/día (1.200 mg/día) en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.
- Ácido folínico 45 mg/m<sup>2</sup>/día en los días 2-21 de cada ciclo de 28 días.

#### Forma de administración

Vía oral

Las cápsulas deben tomarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

Se recomienda no administrar tegafur con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a tegafur a 5-fluorouracilo (5-FU) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mujeres embarazadas o durante periodo de lactancia.

Adolescentes, niños y lactantes.

Pacientes con depresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves).

Pacientes con insuficiencia hepática grave

Pacientes con déficit conocido de CYP2A6 hepático.

Deficiencia completa conocida de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (ver sección 4.4).

Pacientes que son tratados en la actualidad o han sido tratados reciente o concomitante con brivudina (ver secciones 4.4 y 4.5 para interacción medicamentosa).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El médico debe instruir al paciente sobre la importancia del cumplimiento completo de la posología y método de administración de este medicamento. Deben proporcionarse directrices específicas sobre la importancia del seguimiento de las recomendaciones médicas para reducciones de la dosis o interrupciones del tratamiento en los casos de aparición de toxicidad (ver apartados 4.2 y 4.8). Las características

individuales de los pacientes que pudieran afectar negativamente sobre este cumplimiento deben considerarse a la hora de seleccionar el tratamiento para esta enfermedad.

En caso de toxicidad hematológica o gastrointestinal grave, se suspenderá el tratamiento (ver sección 4.2). Una vez desaparecidos los síntomas puede reiniciarse el tratamiento a dosis reducidas (ver apartado 4.2 Posología y forma de administración). Se realizarán controles hemáticos periódicos durante el tratamiento. Debe tenerse en cuenta que la asociación de tegafur con ácido folínico puede dar lugar a un aumento de la toxicidad gastrointestinal. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados y tratados con reposición hídrica y electrolítica. Cualquier toxicidad que aparezca deberá ser tratada como se describe en las modificaciones de dosis (ver sección 4.2).

Se recomienda precaución al administrar tegafur a pacientes de edad avanzada, haciendo un seguimiento más frecuente en aquellos con insuficiencia renal y/o cardíaca o en tratamiento con fármacos que puedan interaccionar con tegafur, como por ejemplo en terapia combinada con ácido folínico.

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, se recomienda precaución, con un ajuste de la dosis de acuerdo a la funcionalidad renal o hepática. Deben realizarse controles periódicos de la función hepática y renal. Si la disfunción hepática es grave no se administrará tegafur. Se han comunicado trastornos hepáticos, incluyendo hepatitis fulminante.

### **Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):**

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

#### Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Utefos 400 mg cápsulas duras (ver sección 4.3).

#### Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

#### Pruebas para la deficiencia de DPD

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Utefos 400 mg cápsulas duras, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

#### Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de

la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen DPYD (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

### Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Los análogos de nucleósidos, como brivudina y sorivudina, que alteran la actividad de la DPD, pueden provocar mayores concentraciones plasmáticas y aumentar la toxicidad de las fluoropirimidinas. Por tanto, está contraindicada su administración conjunta y se debe mantener un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de fluoropirimidinas y brivudina, sorivudina y análogos. En el caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluoropirimidinas, se deben tomar medidas efectivas para reducir la toxicidad de estas. Se recomienda la hospitalización inmediata e iniciar todas las medidas precisas para evitar las infecciones sistémicas y la deshidratación.

En pacientes tratados de forma concomitante con anticoagulantes cumarínicos, como la warfarina o el acenocumarol, deben monitorizarse regularmente el tiempo de protrombina (TP) o el International Normalised Ratio (INR).

En pacientes que tomen concomitantemente fenitoína, se deberá monitorizar regularmente los niveles plasmáticos de fenitoína.

Debe administrarse con especial precaución en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca significativa, arritmias y angina de pecho, ya que el tratamiento con fluoropirimidinas se ha asociado a aparición de cardiotoxicidad, incluyendo isquemia miocárdica y angina de pecho.

Si se usan de forma simultánea o se han usado recientemente radioterapia u otros antineoplásicos, las reacciones adversas tales como discrasias sanguíneas o alteraciones gastrointestinales pueden agravarse. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Aquellos pacientes con un estado nutricional bajo tienen más posibilidades de desarrollar toxicidad grave que aquellos que presentan un estado nutricional normal. Por tanto, debe tenerse precaución en pacientes con malnutrición, especialmente cuando tegafur se administra en tratamiento combinado con ácido fólico.

Se debe evitar la vacunación con vacunas atenuadas debido al riesgo de infección.

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con tegafur/5-fluorouracilo (5-FU). Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con tegafur/5-fluorouracilo (5-FU). El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de tegafur/5-fluorouracilo (5-FU) (ver sección 4.3 y 4.5).

En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con tegafur/5-fluorouracilo (5-FU), deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de tegafur/5-fluorouracilo (5-FU). Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Inhibidores e inductores de citocromo P-450**

La isoenzima hepática principalmente implicada en la conversión de tegafur a 5-fluorouracilo es. CYP2A6. Cualquier fármaco que potencie o inhiba esta isoenzima así como los fármacos metabolizados por esta isoenzima presentan un riesgo de interacción con tegafur y deben administrarse con precaución. Tal es el caso de inhibidores enzimáticos de la CYP2A6 como cumarina, metoxipsoralen, clotrimazol, ketoconazol o miconazol, que pueden disminuir la activación de tegafur a 5-fluorouracilo. La administración de inductores enzimáticos como el fenobarbital y rifampicina aumenta la liberación de 5-fluorouracilo a partir de tegafur mediada por el citocromo P-450 hepático.

Se han comunicado casos de elevación del tiempo de protrombina (TP) y del International Normalised Ratio (INR) en pacientes estabilizados con warfarina a los que se les administró simultáneamente derivados fluoropirimidínicos, tales como fluorouracilo y capecitabina, debido a la inhibición del metabolismo hepático de la warfarina. En pacientes tratados de forma concomitante con anticoagulantes cumarínicos, como la warfarina o el acenocumarol, deben monitorizarse regularmente el tiempo de protrombina (TP) o el International Normalised Ratio (INR).

##### **Inhibidores de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)**

Tegafur no debe administrarse conjuntamente con cualquier otro medicamento que actúe inhibiendo la dihidropirimidina deshidrogenasa, enzima responsable del catabolismo de las pirimidinas fluoradas endógenas, ya que puede aumentar su toxicidad.

Tal es el caso de brivudina. Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. tegafur, 5-Fluorouracilo, capecitabina), originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con tegafur/5-fluorouracilo (ver sección 4.3 y 4.4). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con tegafur/5-fluorouracilo. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de tegafur/5-fluorouracilo.

Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima DPD antes de empezar un tratamiento con tegafur.

Después de finalizar el tratamiento con tegafur se debe esperar un periodo de 7 días antes de la administración de un inhibidor de la DPD para permitir la eliminación del tegafur.

### **Fenitoína**

Se han notificado casos de elevación de los niveles plasmáticos de fenitoína y síntomas de intoxicación tales como náuseas y vómitos en pacientes tratados con derivados fluoropirimidínicos. En pacientes tratados concomitantemente con fenitoína se deben monitorizar regularmente los niveles plasmáticos de fenitoína.

### **Vacunas**

Debido a que puede haber una disminución de la respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con quimioterapia inmunosupresora, la administración concomitante de fluoropirimidinas y vacunas de virus vivos puede aumentar el riesgo de infección. Se debe evitar la vacunación con vacunas atenuadas. Se recomienda dejar transcurrir el tiempo necesario hasta la recuperación de la respuesta inmune para administrar vacunas atenuadas.

### **Alimentos y bebidas**

La administración de tegafur con comida, retrasa la velocidad de absorción y disminuye un 34% la C<sub>max</sub> de tegafur, pero no modifica su biodisponibilidad (el AUC permanece inalterado). La dosis debe administrarse al menos una hora antes o una hora después de las comidas.

El zumo de pomelo es un inhibidor enzimático de la CYP2A6 por lo que puede disminuir la activación de tegafur a 5-FU. Se recomienda no administrar tegafur con zumo de pomelo.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Tegafur está incluido en la categoría D de la FDA. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Tegafur puede causar daño fetal debido a sus efectos citotóxicos directos. Este medicamento está contraindicado durante el embarazo. Se deben tomar medidas anticonceptivas adecuadas tanto en pacientes varones como en mujeres durante el tratamiento y hasta 3 meses después. 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, tegafur está contraindicado en mujeres en periodo de lactancia.

### **Fertilidad**

El 5-FU actúa específicamente a nivel del ciclo celular, pero no parece afectar la reserva ovárica, por lo que se considera un agente quimioterápico con bajo riesgo de causar infertilidad.

En pacientes varones que estén considerando tener un hijo durante o después del tratamiento, deben buscar consejo relativo a la crioconservación de espermatozoides antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debida al tratamiento con tegafur.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

El perfil de reacciones adversas, como el vértigo, las náuseas y la desorientación, puede disminuir la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar maquinaria. Por lo tanto, se deberá advertir al paciente que tenga precaución y espere a observar cómo le afecta el tratamiento antes de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

#### 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 frecuentes son gastrointestinales.

En general, estas reacciones son reversibles al reducir la dosis o interrumpir la administración de tegafur.

La aparición del síndrome mano-pie 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.

Las reacciones adversas que se citan a continuación están clasificadas por órganos y sistemas y según su frecuencia, de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras:  $< 1/10.000$

Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Órganos y sistemas	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, mucositis, vómitos,	Hemorragia gastrointestinal, úlcera duodenal, gastritis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Reacción anafiláctica, erupciones cutáneas, incluyendo el síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar, fotodermatitis	
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia, vértigo, cefalea, debilidad		Desorientación, sedación, euforia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Pancitopenia, agranulocitosis, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia	Neutropenia febril
Trastornos hepatobiliares			incremento de bilirrubina sin aumento de fosfatasa alcalina
Trastornos cardiacos			Angina de pecho
Trastornos vasculares			Trombosis arterial o venosa
Trastornos oculares			Diplopía, nistagmo, fotofobia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia		
Exploraciones complementarias			Actividad de protrombina disminuida

Además de las reacciones adversas anteriores, se han notificado las siguientes reacciones adversas para tegafur en combinación con uracilo a dosis de 100 mg/224 mg con y sin folinato cálcico.

- Con folinato cálcico:



Se han destacado reacciones adversas graves y clínicamente relevantes con \* independientemente de su atribución al tratamiento con UFT/folinato cálcico con una frecuencia  $\geq 0,1\%$

Órganos y sistemas	Muy frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Muy raras $\geq 1/100.000$
Infecciones e infestaciones		moniliasis, faringitis	infección*, sepsis*		
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	mielosupresión,		trastornos de coagulación*,		
Trastornos de metabolismo y nutrición		deshidratación*, caquexia*			
Trastornos psiquiátricos		insomnio, depresión, confusión			
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto*, pérdida del gusto, parestesia			
Trastornos oculares		lagrimeo, conjuntivitis			
Trastornos cardíacos			arritmia*, fallo cardíaco congestivo*, infarto de miocardio*, parada cardíaca*		
Trastornos vasculares			shock*		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea*, aumento de tos	embolia pulmonar*		
Trastornos gastro-intestinales	nauseas estomatitis*, anorexia, dolor abdominal*	estreñimiento*, flatulencia, dispepsia, sequedad de boca, aerofagia, obstrucción intestinal*	enteritis*, ileitis*, perforación intestinal*		
Trastornos hepato-biliares			hepatitis*, ictericia*, fallo hepático*		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Dermatitis exfoliativa, decoloración de la piel, prurito, sudoración, sequedad de piel, trastornos ungueales.			
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo		mialgia, dolor de espalda*, artralgia*			
Trastornos renales y urinarios			función renal anormal*, retención urinaria*, hematuria*		
Trastornos del sistema reproductor y de la mama			impotencia*		
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	astenia*	Edema periférico*, fiebre*, malestar, escalofríos, dolor*	dolor torácico*		
Exploraciones complementarias	Incremento de la fosfatasa alcalina, incremento de	Pérdida de peso*.			

Órganos y sistemas	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1000	Muy raras ≥ 1/100.000
	SGPT (ALT), incremento de SGOT (AST),				

- Post comercialización sin folinato cálcico, UFT como agente único:

Órganos y sistemas	Muy frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1.000 a <1/100	Raras ≥ 1/10.000 a <1/1000	Muy raras ≥ 1/100.000
Infecciones e infestaciones					neumonía
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)					síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo					anemia hemolítica, agranulocitosis, coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema nervioso				anosmia, parosmia, leuco-encefalopatía	pérdida de memoria, alteraciones del habla, hipoestesia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				neumonía intersticial	
Trastornos gastro-intestinales					pancreatitis aguda, úlcera gastroduodenal, enterocolitis, íleo paralítico, ascitis, colitis isquémica.
Trastornos hepato-biliares					cirrosis hepática, hepatitis fulminante, fibrosis hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo					erupción tipo lupus eritematoso discoide, discrasia de la piel (incluyendo vesicación y dermatitis), urticaria, síndrome de Stevens Johnson
Trastornos renales y urinarios					fallo renal agudo, síndrome nefrótico, incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración				fatiga	fallo multiorgánico

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

Una sobredosis puede incrementar la frecuencia y gravedad 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 gravedad, 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. La sobredosis con tegafur puede llegar a ser fatal.

El tratamiento de la sobredosis se basa en la instauración de terapia individualizada y medidas de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones, con una monitorización periódica de las constantes vitales 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

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Antimetabolitos; Análogos de las pirimidinas

Código ATC: L01B C03

Utefos (tegafur) es una fluorpirimidina que, administrada por vía oral actúa como un profármaco de 5-FU. Es considerado una forma de liberación lenta de 5-FU, que se activa *in vivo* tras varios pasos enzimáticos para formar 5-FU, presumiblemente por acción de las enzimas microsomales hepáticas y de las enzimas citosólicas, que se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. 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 timidato 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/m<sup>2</sup>/día y ácido folínico, 45-60 mg/día, durante 21 días cada 28 días.

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

### Absorción

Tegafur se absorbe de forma rápida y fácil en el tracto gastrointestinal tras la administración oral. La degradación de tegafur por el jugo gástrico es mínima, siendo la biodisponibilidad aproximadamente del 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub>) se obtienen entre 1-3 horas, dando lugar, tras la administración de 1.000 mg/m<sup>2</sup>, a una C<sub>max</sub> entre 26-37 mcg/l.

La administración de tegafur con comida, retrasa la velocidad de absorción y disminuye un 34% la C<sub>max</sub> de tegafur, pero no modifica su biodisponibilidad (el AUC permanece inalterado).

### Distribución

La alta lipofilia de tegafur es fundamental para su rápida penetración a través de membranas biológicas por difusión pasiva.

El volumen medio de distribución durante la fase de eliminación es de unos 37 litros (0,4 a 0,8 l/Kg), comparable al volumen de agua corporal. La vida media de distribución es de 0,7 horas.

La unión a proteínas plasmáticas oscila entre el 30 y el 50 %.

Tegafur atraviesa la barrera hematoencefálica y las concentraciones en líquido cefalorraquídeo se equilibran con las concentraciones plasmáticas a las 4 horas de su administración. En ratas, atraviesa la placenta. Se desconoce si se excreta en la leche materna.

### Biotransformación

Tegafur se convierte *in vivo* a 5-FU mediante enzimas microsomales (fundamentalmente la isoenzima CYP2A6, del citocromo P-450 hepático) y citosólicas ( timidina fosforilasa). Las concentraciones máximas de tegafur y 5-FU se observan a nivel hepático, lo que parece indicar que el hígado es el lugar principal de activación metabólica de tegafur a 5-FU.

Otros productos metabólicos de tegafur incluyen el 3'-hidroxitegafur, 4'-hidroxitegafur, dehidrotegafur o la gamma-butirolactona y su forma ácida, el gamma-hidroxitbutirato, todos ellos menos citotóxicos que él.

El metabolismo de 5-FU ocurre fundamentalmente por la enzima DPD, dando lugar a fluoro-β-alanina, CO<sub>2</sub> y NH<sub>3</sub>.

### Eliminación

La eliminación de tegafur se lleva a cabo principalmente por vía respiratoria (aproximadamente un 90 % como CO<sub>2</sub>). La segunda vía de eliminación es la renal. Entre un 15- 20% de tegafur se excreta por orina en las primeras 24 horas, aproximadamente un 10 % de forma inalterada. La vida media de eliminación varía entre 6-16 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.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales. Sin embargo, los datos positivos de mutagenicidad no permiten descartar un potencial carcinogénico.

Por otra parte, se ha estudiado el efecto tóxico de 5-FU en ratas gestantes y embriones, constatándose que el 5-FU aumenta su toxicidad a medida que aumenta la dosis. Los resultados revelaron una disminución del peso corporal y retraso en el crecimiento en las ratas gestantes y los embriones y un aumento en la velocidad de resorción de los embriones.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo de la cápsula:

Estearato de magnesio

Almidón de maíz

Lactosa anhidra

Sílice coloidal

#### Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E-171)

Indigotina (E-132)

Gelatina.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

4 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster PVC 250 µg / Aluminio 20 µg con lámina termosoldable a PVC / PVDC de base VCVDC / VCVAC / acrilato conteniendo 20 o 60 cápsulas duras

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/Plom 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

54192

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 31/marzo/1978

Fecha de la última renovación: 31/diciembre/2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2020