

## SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

UFT®  
tegafur/uracilePH/PRS  
SP  
T≤+25°C

Commercialisation en ville : août 2006

## Disponible auprès des grossistes répartiteurs

## Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	Code CIP
UFT®, gélules, boîte de 21	154,54 €	369 188.4
UFT®, gélules, boîte de 28	202,81 €	369 189.0
UFT®, gélules, boîte de 35	249,13 €	369 190.9
UFT®, gélules, boîte de 42	295,44 €	369 191.5

**SMR** Important dans le cancer colorectal métastatique**ASMR** Apport thérapeutique important par rapport aux chimiothérapies en perfusion dans le cancer colorectal métastatique

En France, le cancer colorectal métastatique touche 18 000 personnes par an (plus particulièrement les plus de 50 ans, avec une légère prédominance masculine (sex-ratio de 1,59). Il représente la 3ème cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 2ème cause chez la femme dont 15 à 20% pourrait être évité par dépistage précoce dans la population à risque (plus de 50 ans).

De nombreux cancers colorectaux se développent à partir de polypes bénins, qui dégénèrent avec le temps. Les métastases à distance du foyer initial sont pour la plupart de localisation hépatique.

Le cancer colorectal métastatique peut être traité par l'association UFT®/acide folinique.

**L'association de tegafur/uracile (UFT®) est antinéoplasique.**

Le tegafur, analogue des bases pyrimidiques est une prodrogue du 5-FU (5-Fluoro-Uracile) administrée par voie orale. Le 5-FU agit par l'intermédiaire de deux métabolites. L'un est intégré dans l'ARN cellulaire, entraînant une interruption de son fonctionnement, l'autre inhibe la synthèse d'ADN par formation de complexes inhibiteurs avec la thymidylate synthétase et les folates intracellulaires réduits. L'UFT® est en conséquence systématiquement associé à l'acide folinique, qui augmente sa cytotoxicité. L'uracile, inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase, deuxième composant de l'UFT®, inhibe le catabolisme du 5-FU, augmentant ainsi sa concentration.

**L'association de tegafur/uracile (UFT®) est indiqué** en traitement de première intention dans le cancer colorectal métastatique, en association avec l'acide folinique.

## 1. Conditions de prescription et de dispensation

## ■ Mentions réglementaires

- ▶ Prescription hospitalière (PH)
- ▶ Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- ▶ Médicament nécessitant une surveillance particulière (SP) pendant le traitement (cf. partie 2, « suivi thérapeutique »)
- ▶ Vérifier la qualification du prescripteur (médecin hospitalier, spécialité)
- ▶ Reporter sur l'ordonnancier le nom de l'établissement et celui du prescripteur, ainsi que la spécialité du médecin

## ■ Contre-indications

- ▶ Hypersensibilité connue au 5-FU, au tegafur, à l'uracile ou à l'un des excipients
  - ▶ Femme enceinte ou ayant un désir de grossesse
  - ▶ Allaitement
  - ▶ Adolescent, enfant et nourrisson
  - ▶ Insuffisance hépatique sévère
  - ▶ Myélosuppression consécutive à une radiothérapie ou à l'administration d'agents antinéoplasiques
  - ▶ Déficit en CYP2A6 hépatique
  - ▶ Déficit connu ou suspecté en dihydropyrimidine déshydrogénase
  - ▶ Traitement récent ou en cours par les inhibiteurs de dihydropyrimidine déshydrogénase comme la brivudine
- ▶ **Excipient à effet notoire** : aucun

## ■ Interactions médicamenteuses

- ▶ Anticoagulant coumarinique : Effectuer une surveillance rapprochée de l'INR (risque d'hémorragie)
- ▶ Phénytoïne : L'administration concomitante avec l'UFT® provoque des symptômes d'intoxication à la phénytoïne
- ▶ Substrat ou inhibiteur de CYP2A6 (coumarine, méthoxypsoralène, clotrimazole, kétoconazole, miconazole)
- ▶ Inhibiteurs de la dihydropyrimidine déshydrogénase (par exemple : sorivudine ou apparentés telle que la brivudine)

## ■ Grossesse et allaitement

- ▶ **Contraception** : Les patients des deux sexes doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement et durant les 3 mois suivants son arrêt
- ▶ **Grossesse** : Tegafur/uracile est contre-indiqué (absence de données disponibles). En cas de grossesse, envisager une surveillance génétique
- ▶ **Allaitement** : Tegafur/uracile est contre-indiqué

## ■ Précautions d'emploi

- ▶ Personnes âgées
- ▶ Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, des signes ou symptômes d'occlusion intestinale, de diarrhée sévère
- ▶ Patients traités par des anticoagulants coumariniques, la phénytoïne
- ▶ Patients ayant des antécédents de maladies cardiaques

## ■ En pratique

- ▶ L'association tegafur/uracile peut être remise dans un emballage ordinaire

## 2. Conseils au patient

### ■ Posologie et plan de prise

- ▶ La posologie quotidienne d'UFT® est calculée en fonction de la surface corporelle (SC), selon le tableau suivant (tableau 1) et doit être associée à 90 mg/jour d'acide folinique par voie orale. L'UFT® est administré en 3 prises, de préférence toutes les 8 heures. L'acide folinique doit être pris en même temps qu'UFT®

Tableau 1 Posologie quotidienne de tegafur/uracile (UFT®) en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle* (m <sup>2</sup> )	UFT (gél/j)	Répartition		
		matin	midi	soir
< 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

\* Surface corporelle =  $\sqrt{[(\text{Taille} \times \text{Poids})/3600]}$  - taille (cm) et Poids (en kg)

La durée d'un cycle de traitement est de 35 jours : 28 jours consécutifs d'UFT/acide folinique suivie d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours

## ⚠ Adaptation posologique

- ▶ Une adaptation posologique ou une suspension de traitement peut être nécessaire en fonction des effets toxiques généraux (Tableau 2)
- ▶ La dose de l'acide folinique demeure inchangée, même si la posologie d'UFT® doit être ramenée à moins de 3 gélules par jour. Si le traitement par UFT® est interrompu, l'acide folinique doit aussi être arrêté

Tableau 2 Schéma d'adaptation posologique de tegafur/uracile (UFT®) en fonction des effets toxiques

Effets toxiques	Grades de toxicité	Adaptation de la posologie tegafur/uracile (UFT®)
Toxicité non hématologique (incluant les diarrhées)	0 - 1	Pas de modification
	2	Traitement suspendu tant que la toxicité n'est pas ramenée à un grade $\leq 1$ Pas de modification de la dose pour les prises suivantes
	3 - 4	Traitement suspendu tant que la toxicité n'est pas ramenée à un grade $\leq 1$ Pour les prises suivantes, diminuer la dose quotidienne d'une gélule La diminution de posologie est maintenue pour le cycle en cours et le reste du traitement
Toxicité hématologique (basée sur la numération de formule sanguine et le taux de plaquettes)	0 - 1	Pas de modification
	2 - 4	Traitement suspendu tant que le nombre de polynucléaires neutrophiles n'est pas $\geq 1500 /\text{mm}^3$ et le nombre de plaquettes $\geq 100\ 000 /\text{mm}^3$
Toxicité hématologique : réadministration du traitement	0 - 2	Pas de changement
	3 - 4	Pour les prises suivantes, diminuer la dose quotidienne d'une gélule La diminution de posologie est maintenue pour le cycle en cours et le reste du traitement

## ■ Modalités d'administration

- ▶ L'absorption de tegafur/uracile étant modifiée par les aliments, l'association doit être prise au moins une heure avant ou une heure après les repas en même temps que l'acide folinique
- ▶ Ne pas ouvrir ni écraser les gélules

## ■ Observance

- ▶ Remettre un plan de prise détaillé au patient
- ▶ Respecter strictement la posologie et le mode d'administration de ce médicament
- ▶ Une boîte de 7 blisters est conçue pour 7 jours de traitement
- ▶ Vérifier le respect des horaires de prises, des cycles de traitement 28 jours/7 jours d'arrêt, le strict respect de la posologie et du mode d'administration
- ▶ En cas d'oubli d'une prise, ne pas doubler l'administration suivante. Prendre la dose suivante à l'heure prévue
- ▶ En cas d'interruption du traitement de tegafur/uracile : Ne pas utiliser les doses non administrées au cours des 28 jours de traitement
- ▶ En cas de diminution de posologie en cours de traitement : Entamer un nouveau blister chaque jour en y laissant les gélules non consommées dans la journée

## ■ Conservation

- ▶  $T \leq 25^\circ\text{C}$

## ■ Suivi thérapeutique

L'association tegafur/uracile nécessite une surveillance particulière (SP) pendant le traitement, à savoir :

- ▶ Surveillance régulière hématologique : NFS et bilan hépatique
- ▶ En cas de survenue d'effets indésirables notamment hématologiques : Diminuer la posologie ou suspendre le traitement, avec reprise à la même posologie ou à une posologie moindre selon l'importance des effets indésirables
- ▶ Prudence en cas d'altération de la fonction rénale, hépatique, de signes d'occlusion et chez les patients âgés
- ▶ Surveillance accrue pour les patients sous anticoagulants (INR)
- ▶ Surveillance accrue en cas d'association à la phénytoïne
- ▶ Prudence en cas de conduite de véhicules (cas de confusions mentales rapportés)

## ■ Effets indésirables les plus fréquents

Liste complète – voir RCP

### Très fréquents ( $\geq 10\%$ )

- ▶ Diarrhées : Contacter rapidement le médecin en cas de diarrhée sévère
- ▶ Nausées/vomissements, douleur abdominale, asthénie, anorexie, stomatites
- ▶ Myélosuppression, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie
- ▶ Élévation des phosphatases alcalines, des ALAT, des ASAT ou de la bilirubine totale

### Fréquents (1 à 10 %)

- ▶ Candidose
- ▶ Déshydratation, cachexie
- ▶ Altération du goût, perte du goût, somnolence, vertiges, insomnie, dépression, paresthésie, confusion
- ▶ Larmoiements, conjonctivite
- ▶ Œdème périphérique
- ▶ Thrombophlébite profonde
- ▶ Dyspnée, augmentation de la fréquence de la toux, pharyngite
- ▶ Constipation, aérophagie, dyspepsie, mucite, sécheresse de la bouche, éructation, occlusion intestinale
- ▶ Alopécie, éruption cutanée, érythrodermie, décoloration de la peau, prurit, photosensibilité, transpiration, peau sèche, anomalies des ongles
- ▶ Myalgies, douleurs dorsales, arthralgie
- ▶ Fièvre, maux de tête, malaise, frissons, douleur
- ▶ Perte de poids

## ■ Protection du patient et de son environnement

- ▶ Laisser les gélules non utilisées dans le blister

## ■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur

## 3. Caractéristiques du médicament

### ■ Médicaments à même visée thérapeutique

Ces médicaments peuvent être utilisés dans des protocoles de traitement, seuls ou en association.

- ▶ Ces cytotoxiques utilisés dans le traitement du cancer colorectal sont utilisés par voie parentérale :
  - bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)
  - cetuximab (Erbix<sup>®</sup>)
  - fluoro-uracile (Fluoro-Uracile ICN<sup>®</sup> solution pour perfusion) et spécialités à base de fluoro-uracile indiquées en association avec l'acide folinique (Elvorine<sup>®</sup>, Folate de calcium Dakota Pharm<sup>®</sup>, Folate de calcium Aguetant<sup>®</sup>, Nafoline<sup>®</sup>)
  - irinotécan (Camp<sup>®</sup>)
  - mitomycine C (Ametycine<sup>®</sup>)
  - oxaliplatine (Eloxatine<sup>®</sup>)
  - raltitrexed (Tomudex<sup>®</sup>)

### ■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ UFT<sup>®</sup> gélule est une alternative au 5-FU injectable.  
La chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a longtemps reposé sur l'association 5FU-acide folinique. Depuis les années 1990, deux chimiothérapies, s'ajoutant à ce schéma de base soit l'irinotécan (schémas dit FOLFIRI) soit l'oxaliplatine (schémas dit FOLFOX), ont montré un gain comparable d'efficacité.  
Dans une étude de phase III randomisée, chez des patients atteints d'un cancer colorectal non prétraités, l'adjonction d'Avastin, au protocole associant une chimiothérapie à base de 5-FU, acide folinique et irinotécan (schémas IFL), a induit un allongement de la survie globale de 4,7 mois.

### ■ Population cible

- ▶ ~ **18 000** cas par an sur les 36 000 cas annuels de cancers colorectaux

## 4. Abréviations

<b>ASMR</b>	<b>Amélioration du service médical rendu</b> : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
<b>INR</b>	<b>Rapport normalisé international</b>
<b>MNU</b>	<b>Médicament non utilisé</b>
<b>NFS</b>	<b>Numérisation de la formule sanguine</b>
<b>PH</b>	<b>Prescription hospitalière</b>
<b>PRS</b>	<b>Prescription réservée aux spécialistes</b>
<b>SMR</b>	<b>Service médical rendu</b> : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
<b>SP</b>	<b>Surveillance particulière</b>
<b>T</b>	<b>Température de conservation</b>
<b>5-FU</b>	<b>5-Fluoro-Uracile</b>

---

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)