

PRESENTACIÓN

TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg: Envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos.

TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg: Envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición.

REACCIONES ADVERSAS (MUY FRECUENTES):

- Neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia
- Apetito disminuido
- Diarrea, náuseas y vómitos
- Fatiga

INTERACCIONES:

- Estudios in vitro indican que TRIFLURIDINA, TIPIRACILO clorhidrato y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del CYP P450.
- Estudios in vitro indicaron que TRIFLURIDINA es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores.
- TIPIRACILO clorhidrato es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando TRIFLURIDINA/ TIPIRACILO se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.
- Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con TRIFLURIDINA/TIPIRACILO, pueden competir con el efector, TRIFLURIDINA, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorear un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir.
- Se desconoce si TRIOFLURIDINA/TIPIRACILO puede reducir la eficacia de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo de barrera.

ADVERTENCIAS:

- Supresión de la médula ósea TRIFLURIDINA/TIPIRACILO provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo antes del inicio del tratamiento, antes del inicio de cada ciclo y cuando sea necesario para controlar la toxicidad. El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es $< 1,5 \times 10^9 /l$, si el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9 /l$, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.
- Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con TRIFLURIDINA/ TIPIRACILO. Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF).
- Toxicidad gastrointestinal TRIFLURIDINA/TIPIRACILO provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos.
- Lactosa: Los comprimidos recubiertos de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES:

- Insuficiencia renal: No se recomienda el uso de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que no ha sido estudiado en esta población. Además, se observó una exposición más alta de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con los que tenían función renal normal o insuficiencia renal leve. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados cuidadosamente cuando son tratados. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitoreados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas. Proteinuria Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.
- Insuficiencia hepática: No se recomienda el uso de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del NCI grupo C y D definidos por bilirubina total $> 1,5 \times$ LSN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados.
- Fertilidad: Las mujeres deben evitar quedar embarazadas mientras tomen TRIFLURIDINA/TIPIRACILO y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si TRIFLURIDINA/TIPIRACILO puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por tanto las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo de barrera. Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpirlo.
- Embarazo: No hay datos relativos al uso de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO en mujeres embarazadas. No se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con TRIFLURIDINA/TIPIRACILO.
- Lactancia: Se desconoce si Trifluridina/Tipiracilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TRIFLURIDINA/TIPIRACILO.
- Fertilidad: No existen datos disponibles sobre el efecto de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO en la fertilidad humana.
- Carcinogénesis y mutagénesis: No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico. Se debe tratar como un carcinógeno potencial.
- Capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia es pequeña. Puede aparecer fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento.
- Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años. Los datos de seguridad y eficacia en pacientes > 75 años son escasos.
- Población pediátrica El uso de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO en la población pediátrica para las indicaciones de CCRm y CGm no es relevante.





Trifluridina es un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, y Tipiracilo clorhidrato es un inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa).

INDICACIONES

Teriflunomida está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer Colorrectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se los considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti VEGF y agentes anti EGFR.

Teriflunomida está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer Gástrico metastásico (CGM) incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos para la enfermedad avanzada.

POSOLÓGIA

La dosis inicial recomendada en adultos es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los días 1 al 5 y 8 al 12 de cada ciclo de 28 días siempre y cuando se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. La dosis se calcula en base al ASC (ver Tabla). La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis. Si se olvidan dosis o se posponen, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas. Se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua dentro de la hora posterior a la finalización del desayuno y la cena.

Tabla de cálculo de la dosis inicial en base al área de superficie corporal

Dosis inicial	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	1120
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≤ 2,30	80	0	4	160

AJUSTE DE DOSIS

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual. Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido. En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3.

Tabla 1

Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación*
Neutrófilos	< 0,5 x 10 ⁹ /l	≥ 1,5 x 10 ⁹ /l
Plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /l	≥ 75 x 10 ⁹ /l

* Criterios de reanudación aplicados al inicio del siguiente ciclo para todos los pacientes independientemente de si cumplieron los criterios de interrupción o no.

Tabla 2

Modificaciones recomendadas de la dosis para Libinis® en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas.

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
Neutropenia febril.	Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a grado 1 o al nivel basal.
Neutropenia (< 0,5 x 10 ⁹ /l) o trombocitopenia (< 25 x 10 ⁹ /l) grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo.	Cuando reanude el tratamiento, reduzca el nivel de la dosis en 5 mg/m ² /dosis, desde el nivel de dosis previo.
Reacciones adversas no hematológicas grado 3 o 4 (CTCAE*): excepto para náuseas y/o vómitos grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos.	Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de 20 mg/m ² /dosis dos veces al día. No aumentar la dosis después de haberla reducido

Tabla 3

Reducción de la dosis en base al área de superficie corporal

Dosis reducida	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
30 mg/m ²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≤ 2,29	70	2	2	140
25 mg/m ²	< 1,10	25*	2*	1*	50*
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≤ 2,30	60	0	3	1200
	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25*	2*	1*	50*
20 mg/m ²	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≤ 2,35	50	2	1	100

* A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de Teriflunomida 20 mg /8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de Teriflunomida 15 mg/6,14 mg por la noche.