



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-499-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Febrero de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000216-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000216-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.
Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SUPROL y nombre/s genérico/s TRIFLURIDINA - TIPIRACILO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 21/10/2019 15:59:34 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él. ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de

rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000216-19-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.02.04 10:36:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.04 10:36:03 -03:00



SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

SUPROL

TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

Contenido del prospecto:

1. Qué es SUPROL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SUPROL
3. Cómo tomar SUPROL
4. Posibles efectos adversos
5. Sobredosificación con SUPROL
6. Conservación de SUPROL
7. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es SUPROL y para qué se utiliza?

¿Qué es SUPROL?

SUPROL es un tipo de quimioterapia para el cáncer que pertenece al grupo de medicamentos llamado "medicamentos citostáticos antimetabolitos".



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SUPROL contiene dos principios activos diferentes: trifluridina y tipiracilo.

¿Para qué se utiliza **SUPROL**?

- Trifluridina impide el crecimiento de las células cancerígenas.
- Tipiracilo impide que la trifluridina se degrade en el cuerpo, ayudando a que la trifluridina actúe más tiempo.
- **SUPROL** se utiliza para tratar adultos con cáncer de colon o recto – también llamado cáncer “colorrectal”.
- Se utiliza cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- Se utiliza cuando otros tratamientos no han funcionado – o cuando otros tratamientos no son adecuados para usted.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **SUPROL**?

No tome **SUPROL**:

- si es alérgico a trifluridina o tipiracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 7).
- si lo indicado en el punto anterior le aplica a usted. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar **SUPROL**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **SUPROL** si:

- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado

Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar **SUPROL**.

El tratamiento puede causar los siguientes efectos adversos (ver **Posibles efectos adversos**):

- Una disminución del número de cierto tipo de células blancas de la sangre (neutropenia) que son importantes para proteger el cuerpo contra infecciones bacterianas o fúngicas. Como consecuencia de la neutropenia, puede aparecer fiebre (neutropenia febril) e infección de la sangre (shock séptico).
- Una disminución del número de células rojas de la sangre (anemia).
- Una disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) que son importantes para detener el sangrado y que actúan agregando y coagulando las lesiones de los vasos sanguíneos.
- Problemas gastrointestinales.

Pruebas y controles



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Su médico le realizará un análisis de sangre antes de cada ciclo de **SUPROL**. Comienza un nuevo ciclo cada 4 semanas. Las pruebas son necesarias porque **SUPROL** puede en ocasiones afectar a sus células sanguíneas.

Niños y adolescentes.

Este medicamento no está indicado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto es porque el medicamento puede que no funcione o que no sea seguro.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. **SUPROL** puede dañar al feto.

Si se queda embarazada, usted y su médico deben decidir si los beneficios de **SUPROL** son mayores que el riesgo de dañar al feto.

No amamante si está tomando **SUPROL** ya que se desconoce si **SUPROL** pasa a la leche materna.

Anticonceptivos

No debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento. Esto se debe a que el medicamento puede dañar al feto.

Usted y su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras tome este medicamento. Deben seguir haciendo esto durante los 6 meses siguientes a la interrupción del medicamento. Si usted o su pareja se queda embarazada durante este periodo, debe informar a su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No se sabe si **SUPROL** modifica su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni use herramientas o máquinas si presenta síntomas que afecten a su capacidad para concentrarse y reaccionar.

SUPROL contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Uso de **SUPROL** con otros medicamentos

3. ¿Cómo tomar **SUPROL**?

Toma de **SUPROL** con otros medicamentos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas. Esto se debe a que **SUPROL** puede afectar al modo de actuación de otros medicamentos. Del mismo modo que otros medicamentos pueden afectar al modo de actuación de **SUPROL**.

En particular, comunique a su médico si está tomando medicamentos utilizados para el tratamiento del VIH, tales como zidovudina. Esto es porque zidovudina puede que no actúe tan bien si está tomando **SUPROL**. Consulte a su médico si debe cambiar a otro medicamento diferente para el VIH. Informe a su médico antes de tomar **SUPROL** si cualquiera de los puntos anteriores le aplica (o si no está seguro).

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto tomar

- Su médico decidirá la dosis correcta para usted – la dosis depende de su peso y altura.
- Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar cada vez.
- Tomará una dosis 2 veces al día.

Cómo tomarlo

Tomará **SUPROL** 10 días durante las 2 primeras semanas, y después descansará 2 semanas. Este periodo de 4 semanas se llama un “ciclo”. El programa específico de dosificación es el siguiente:

- **Semana 1**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descance 2 días – no tome el medicamento
- **Semana 2**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descance 2 días – no tome el medicamento
- **Semana 3**
 - No tome el medicamento
- **Semana 4**
 - No tome el medicamento

Entonces empezará otra vez con otro ciclo de 4 semanas siguiendo el esquema anterior.

SUPROL se presenta en dos dosis. Su médico puede recetarle ambas dosis para llegar a su dosis prescrita.

Tomar este medicamento

- Tome este medicamento por la boca.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- Tome los comprimidos en el transcurso de 1 hora después del desayuno y la cena.
- Lave sus manos después de manipular este medicamento.

Si toma más SUPROL del que debe

Si toma más **SUPROL** del que debe, hable con su médico o vaya al hospital inmediatamente. Lleve su caja(s) de medicamento con usted.

Si olvidó tomar SUPROL

Si olvida una dosis, hable con su médico.

- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SUPROL?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves (muchos de estos efectos adversos se detectan en pruebas analíticas - por ejemplo aquellos que afectan a sus células sanguíneas):

- Neutropenia (*muy frecuente*), neutropenia febril (*frecuente*) y shock séptico (*poco frecuente*). Los signos incluyen escalofríos, fiebre, sudoración u otros signos de infección (ver sección 2).
- Anemia (*muy frecuente*). Los signos incluyen sensación de dificultad para respirar, cansancio o palidez (ver sección 2).
- Vómitos (*muy frecuente*) y diarrea (*muy frecuente*), que pueden producir deshidratación si son graves o persistentes.
- Problemas gastrointestinales graves: dolor abdominal (*frecuente*), ascitis (*poco frecuente*), colitis (*poco frecuente*), pancreatitis aguda (*poco frecuente*), íleo (*poco frecuente*) y subíleo (*poco frecuente*). Los signos incluyen dolor intenso de estómago o abdominal que pueden estar asociados con vómitos, obstrucción intestinal u obstrucción parcial, fiebre o inflamación del abdomen.
- Trombocitopenia (*muy frecuente*). Los signos incluyen cardenales o sangrado inusual (ver sección 2).
- Embolia pulmonar (*poco frecuente*): coágulos de sangre en los pulmones. Los signos incluyen dificultad para respirar y dolor en el pecho o en las piernas.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben el medicamento en Japón. Los signos incluyen dificultad al respirar, falta de aire con tos o fiebre.

Alguno de estos efectos adversos graves puede provocar la muerte.

Otros efectos adversos

Comuníquese a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos. Muchos de los efectos adversos se detectan en pruebas analíticas – por ejemplo aquellos que afectan a sus células sanguíneas. Su médico estará atento a estos efectos adversos en los resultados de sus pruebas analíticas.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- apetito disminuido
- sentirse muy cansado (fatiga)
- náuseas
- disminución del número de células de la sangre llamadas leucocitos – puede aumentar su riesgo de padecer infecciones.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- fiebre
- pérdida de pelo
- pérdida de peso
- cambios en el gusto
- estreñimiento
- sentirse mareado, dolor de cabeza
- sensación de malestar general
- niveles bajos de albumina o proteínas totales en sangre
- aumento de los niveles de bilirrubina en sangre – puede causar amarilleamiento de la piel o los ojos
- aumento del número de células blancas de la sangre llamadas monocitos
- disminución del número de células blancas de la sangre llamadas linfocitos – puede aumentar su riesgo de padecer infecciones
- hinchazón de sus manos o piernas o pies
- enrojecimiento, hinchazón, dolor en las palmas de sus manos y planta de sus pies (síndrome de mano y pie)
- sentir entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies
- dolor o problemas en la boca



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- hinchazón de las membranas mucosas – esto puede ser dentro de la nariz, boca, garganta, ojos, vagina, pulmones o intestino
- Aumento en los niveles de enzimas del hígado
- proteínas en su orina
- erupción, picor o piel descamativa, enrojecimiento de la piel
- tos, sensación de dificultad para respirar, infección de los senos nasales, garganta, vías respiratorias o pulmones, infección respiratoria
- problemas para dormir o conciliar el sueño

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- tensión arterial alta o baja
- coágulos de sangre, por ejemplo en el cerebro o en las piernas
- resultados analíticos en sangre que indican problemas en la coagulación haciéndole sangrar más fácilmente
- latido cardíaco más perceptible, dolor en el pecho
- aumento o descenso anómalo de la frecuencia cardíaca
- cambios en su trazado electrocardiográfico
- aumento de las células blancas sanguíneas
- aumento en el nivel de lactato deshidrogenasa en su sangre
- niveles bajos de fosfatos, sodio, potasio o calcio en su sangre
- niveles reducidos de células blancas sanguíneas llamadas granulocitos o monocitos - puede aumentar su riesgo de padecer infecciones
- niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), aumento de los niveles de sodio, urea, creatinina y potasio en su sangre
- resultados analíticos en sangre indicando inflamación (proteína C-reactiva aumentada)
- dolor de oídos
- sentir mareo (vértigo)
- moqueo o sangrado de nariz, problemas en los senos nasales
- dolor de garganta, voz ronca, problemas con su voz
- enrojecimiento, picor de los ojos, infección de los ojos, ojos llorosos
- ojos secos
- problemas de visión como visión borrosa, visión doble, pérdida de vista, cataratas
- deshidratación
- hinchazón abdominal, flatulencias, indigestión
- dolor o inflamación en la parte alta o baja del tracto digestivo
- inflamación, hinchazón o sangrado del intestino
- inflamación e infección de su intestino
- inflamación o aumento del ácido en su estómago o esófago, reflujo

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

SUPROL**TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

- dolor en la lengua, pólipos dentro de la boca, úlceras de la boca, arcadas
- mal aliento, caries dental, problemas de dientes o encías, encías sangrantes, infecciones de encía
- piel seca
- hinchazón o dolor en sus articulaciones o en el dedo gordo del pie
- dolor o sensación de pesadez en sus brazos o piernas
- dolor, incluyendo dolor asociado al cáncer
- dolor de huesos, dolor muscular, debilidad muscular o espasmos, dolor en tendones, nervios o ligamentos
- sensación de frío
- herpes (dolor y erupción vesicular en la piel sobre fibras nerviosas afectadas por inflamación nerviosa debido al virus herpes zoster)
- enfermedad del hígado
- inflamación o infección de los conductos biliares, aumento en el diámetro de los conductos biliares
- fallo renal
- infecciones: bacterianas, víricas o fúngicas
- inflamación o infección de su vejiga
- alteraciones en las analíticas de orina, sangre en orina
- problemas en la micción (retención de orina), pérdida de control de la vejiga (incontinencia)
- pie de atleta – infección fúngica de los pies, infecciones por levaduras
- acumulación de fluidos en los pulmones
- cambios en el ciclo menstrual
- ansiedad
- desmayo (síncope)
- sensación de quemazón, aumento o disminución desagradable del sentido del tacto y otros problemas neurológicos no graves.
- erupción intensa con picor, enrojecimiento de la piel, ampollas, descamación de la piel, habones, acné
- mayor sudoración de lo habitual, sensibilidad a la luz, problemas en las uñas

5. Sobredosificación con SUPROL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

6. Conservación de SUPROL

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja o en la etiqueta del frasco.

7. Información adicional de SUPROL

COMPOSICIÓN

SUPROL 15 mg/ 6,14 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,07mg de tipiracilo hidrocloreuro)

Excipientes

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico. Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

SUPROL 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,42 mg de tipiracilo hidrocloreuro)

Excipientes

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico. Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

Presentación de SUPROL

SUPROL 15 mg/ 6,14 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos

SUPROL 20 mg/ 8,19 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos


“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la

Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>	<p style="text-align: center;"> SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS </p>
PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK – Béccar Provincia de Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica




GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



LABORATORIO V/
CUIT 30682667705
anmat
PRESIDENCIA

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>	<p style="text-align: center;"> SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS </p>
PROYECTO DE PROSPECTO	

SUPROL 15 mg/ 6,14 mg
SUPROL 20 mg/8,19 mg
Trifluridina / Tipiracilo

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

SUPROL 15 mg/ 6,14 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,07mg de tipiracilo hidrocloreuro)

Excipientes

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico.

Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

SUPROL 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,42 mg de tipiracilo hidrocloreuro)

Excipientes

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico.

Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: L01BC59

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos


INDICACIONES

SUPROL está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

SUPROL está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracilo hidrocloreuro, en proporción molar 1:0,5 (relación de peso, 1:0,471).

 VARIFARMA <small>Compromiso con la calidad</small>	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

Tras la absorción por las células cancerígenas, trifluridina, es fosforilada por la timidina quinasa, después es metabolizada en las células a un sustrato del ácido desoxirribonucleico ADN, y se incorpora directamente al ADN, interfiriendo de este modo en la función del ADN para evitar la proliferación celular.

Sin embargo, trifluridina es rápidamente degradada por TPasa y rápidamente metabolizada por un efecto de primer paso tras la administración oral, esto explica la adición del inhibidor de TPasa, tipiracilo hidrocloreuro.

En estudios no-clínicos, trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro demostró actividad antitumoral tanto contra las líneas de células de cáncer colorrectal sensibles a 5-fluorouracilo (5-FU) como contra las resistentes. La actividad citotóxica de trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro contra varios tumores humanos xenoinjertados altamente correlacionados con la cantidad de trifluridina incorporada en el ADN, sugiere este mecanismo de acción como el principal.

Propiedades farmacodinámicos

Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro no tuvo un efecto clínicamente relevante en la prolongación del intervalo QT/QTc en comparación con placebo en un estudio abierto en pacientes con tumores sólidos avanzados.

FARMACOCINÉTICA

Absorción


Tras la administración oral de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro con [¹⁴C]-trifluridina, al menos un 57% de la trifluridina administrada se absorbió y sólo un 3% de la dosis se excretó en las heces. Tras la administración oral de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro con [¹⁴C]- tipiracilo hidrocloreuro, al menos un 27% del tipiracilo hidrocloreuro administrado se absorbió y un 50% de la dosis de radioactividad total fue determinada en heces, sugiriendo una absorción gastrointestinal moderada de tipiracilo hidrocloreuro.

Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t_{máx}) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

En los análisis de farmacocinética (PK) de administración de dosis múltiples de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro, (35 mg/m²/dosis, dos veces al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas seguido de 14 días de descanso, repetido cada 4 semanas), el área bajo la curva concentración-tiempo de trifluridina desde tiempo 0 hasta la última concentración medible (AUC_{0-last}) fue aproximadamente 3 veces más alta y la máxima concentración (C_{máx}) fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (Día 12 del Ciclo 1) de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro que tras una dosis única (Día 1 del Ciclo 1).

No obstante, no hubo acumulación de tipiracilo hidrocloreuro, ni acumulación de trifluridina con sucesivos ciclos (Día 12 de los Ciclos 2 y 3) de administración de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro. Tras múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²/dosis dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t_{máx}) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

Contribución de tipiracilo hidrocloreuro

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

La administración de una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²/dosis) aumentó la media del AUC_{0-last} de trifluridina 37 veces y la C_{máx} 22 veces con una variabilidad reducida en comparación con trifluridina sola (35 mg/m²/dosis).

Efecto de la comida

Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m² de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro a 14 pacientes con tumores sólidos tras una comida tipificada alta en grasa, alta en calorías, el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de trifluridina no cambió, pero la C_{máx} de trifluridina, y el AUC y C_{máx} de tipiracilo hidrocloreuro disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro se administró en el plazo de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena (*ver Posología y modo de administración*).

Distribución

La unión a proteínas de trifluridina en plasma humano fue de aproximadamente un 96% y trifluridina se unió principalmente a albumina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de tipiracilo hidrocloreuro fue menor al 8%. Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fue de 21 L y 333 L, respectivamente.

Biotransformación

Trifluridina se eliminó principalmente por vía metabólica TPasa para formar un metabolito inactivo, FTY. La trifluridina absorbida fue metabolizada y excretada en la orina como FTY y como isómeros de trifluridina glucurónido. Se detectaron otros metabolitos secundarios, 5-carboxiuracilo y 5-carboxi-2'-desoxiuridina, pero los niveles en plasma y orina fueron bajos o solamente trazas.


Tipiracilo hidrocloreuro no se metabolizó en hígado humano S9 ni en hepatocitos humanos criopreservados. Tipiracilo hidrocloreuro fue el mayor componente y 6-hidroximetiluracilo fue el metabolito principal sistemáticamente en plasma humano, orina y heces.

Eliminación

Tras la administración de múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en la dosis y el régimen recomendado, la vida media de eliminación (t_{1/2}) de trifluridina el Día 1 del Ciclo 1 y el Día 12 del Ciclo 1 fue 1,4 horas y 2,1 horas, respectivamente. La media de los valores de t_{1/2} de tipiracilo hidrocloreuro el Día 1 del Ciclo 1 y el Día 12 del Ciclo 1 fue 2,1 horas y 2,4 horas, respectivamente. Después de una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento oral (CL/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fue 10,5 l/h y 109 l/h, respectivamente.

Tras una dosis oral única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro con [¹⁴C]-trifluridina, la excreción total acumulada de radioactividad fue 60% de la dosis administrada. La mayoría de la radioactividad recuperada fue eliminada en la orina (55% de la dosis) en 24 horas, y la excreción en heces y en aire espirado fue menor al 3% para ambos. Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro con [¹⁴C]-tipiracilo hidrocloreuro, la radioactividad recuperada fue un 77% de la dosis, que consistió en un 27% de excreción urinaria y un 50% de excreción fecal.

Linealidad/No linealidad

	<p style="text-align: center;">SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</p>
<p>PROYECTO DE PROSPECTO</p>	

En un estudio de búsqueda de dosis (15 a 35 mg/m² dos veces al día), el AUC desde tiempo 0 a 10 horas (AUC₀₋₁₀) de trifluridina tendió a incrementar más de lo esperado en base al aumento de dosis; sin embargo, el aclaramiento oral (CL/F) y el volumen de distribución aparente (Vd/F) de trifluridina fueron generalmente constantes en el rango de dosis de 20 a 35 mg/m². Respecto a los otros parámetros de exposición a trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro, parecen ser proporcionales a la dosis.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

En base al análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo o la raza no tienen efecto clínico relevante en la farmacocinética de trifluridina o tipiracilo hidrocloreuro.

Insuficiencia renal


De los 533 pacientes del estudio clínico que recibieron Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro, 306 (57%) pacientes tenían función renal normal (CrCl \geq 90 ml/min), 178 (33%) de los pacientes tenían insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min), y 47 (9%) tenía insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min), con datos incompletos para 2 pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal grave no fueron incluidos en el estudio.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CrCl \geq 90ml/min). Se observó una exposición más alta a Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). La eliminación de creatinina (CrCl) estimada fue una covariable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro. El cociente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (n=38) y moderada (n=16) en comparación con los pacientes con la función renal normal (n=84) fue de 1,31 y 1,43 para trifluridina, respectivamente, y 1,34 y 1,65 para tipiracilo hidrocloreuro, respectivamente. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal terminal (*ver Advertencias*).

Insuficiencia hepática

En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo fosfatasa alcalina (ALP; 36-2322 U/l), aspartato aminotransferasa (AST; 11-197 U/l), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/l), y bilirrubina total (0,17-3,20 mg/dl) no fueron covariables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreuro. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una correlación negativa. Para valores bajos de albúmina entre 2,2 y 3,5 g/dL, los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fueron evaluados en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve o moderada (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo B y C, respectivamente) y en pacientes con función hepática normal. En base a datos limitados con una variabilidad considerable, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética en los pacientes con función hepática normal en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se vio correlación ni para trifluridina ni para tipiracilo hidrocloreuro entre los parámetros farmacocinéticos y la AST y/o la bilirrubina total en sangre. La vida media ($t_{1/2}$) y el coeficiente de acumulación de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

fueron similares entre los pacientes con función hepática moderada, leve y normal. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (*ver Posología y modo de administración*).

Gastrectomía

La influencia de una gastrectomía en los parámetros de farmacocinética no se pudo estudiar en el análisis de farmacocinética poblacional porque hubo pocos pacientes que habían tenido una gastrectomía (1% del total).

Estudios de interacción *in vitro*

Trifluridina es un sustrato de TPasa, pero no es metabolizado por el citocromo P450 (CYP). Tipiracilo hidrocloreuro no se metaboliza en el hígado humano S9 ni en hepatocitos criopreservados.

Los estudios *in vitro* indicaron que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y FTY (metabolito inactivo de trifluridina) no inhibieron las isoformas de CYP analizadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). La evaluación *in vitro* indicó que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro causen o sean objeto de interacciones significativas con medicamentos mediados por CYP.


La evaluación *in vitro* de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro se realizó utilizando transportadores de recaptación y de eflujo humanos (trifluridina con MDR1, OATP1B1, OATP1B3y BCRP; tipiracilo hidrocloreuro con OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 y BCRP). Ni trifluridina ni tipiracilo hidrocloreuro fueron inhibidores de, o sustrato de, los transportadores de recaptación y de eflujo humanos en base a estudios *in vitro*, excepto para OCT2 y MATE1. Tipiracilo hidrocloreuro fue un inhibidor de OCT2 y MATE1 *in vitro*, pero a concentraciones considerablemente más altas que la C_{max} en plasma humano en estado estacionario. Por tanto, no es probable que cause una interacción con otros medicamentos, a las dosis recomendadas, debido a la inhibición de OCT2 y MATE1. El transporte de tipiracilo hidrocloreuro por OCT2 y MATE1 puede verse afectado cuando Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro se administra de forma concomitante con inhibidores de OCT2 y MATE1.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia y seguridad de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro fue comparada entre un grupo de alta exposición (>mediana) y un grupo de baja exposición (\leq mediana) en base al valor de la mediana del AUC de trifluridina. La supervivencia global fue más favorable en el grupo con mayor AUC en comparación con el grupo con menor AUC (mediana de la supervivencia global de 9,3 vs 8,1 meses, respectivamente). Todos los grupos de AUC obtuvieron mejores resultados que el grupo placebo durante el periodo de seguimiento. Las incidencias de neutropenia de Grado ≥ 3 fueron más numerosas en el grupo con el AUC de trifluridina más alto (47,8%) en comparación con el grupo con el AUC de trifluridina más bajo (30,4%).

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

	<p style="text-align: center;">SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</p>
<p>PROYECTO DE PROSPECTO</p>	

La evaluación toxicológica de trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro se realizó en ratas, perros y monos. Los órganos diana identificados fueron los sistemas linfático y hematopoyético y el tracto gastrointestinal. Todos los cambios, es decir, leucopenia, anemia, hipoplasia de médula ósea, cambios atróficos en los tejidos linfáticos y hematopoyéticos y en el tracto digestivo, fueron reversibles en las 9 semanas posteriores a la retirada del fármaco. Se observó blanqueamiento, rotura y mala oclusión en los dientes de ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro, lo cual se consideró específico de roedores y no relevante en humanos.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro en animales. Trifluridina demostró ser genotóxico en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo de aberraciones cromosómicas en cultivos celulares de mamíferos, y un ensayo de micronúcleos en ratones. Por tanto, Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro debe tratarse como un carcinógeno potencial.

Toxicidad reproductiva

Los resultados de estudios en animales no sugieren un efecto de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro en la fertilidad de ratas machos y hembras. Los aumentos en el recuento de cuerpos lúteos y en el recuento de la implantación de embriones observada en ratas hembra con altas dosis no se consideraron adversos (**ver Fertilidad, Embarazo y Lactancia**). Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro ha mostrado que causa letalidad embrio-fetal y toxicidad embrio-fetal en ratas preñadas cuando se administra a dosis menores que las utilizadas en uso clínico. No se han realizado estudios de desarrollo de toxicidad peri/post-natal.


EFICACIA Y SEGURIDAD

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y seguridad de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro fue evaluada en un estudio clínico de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratado. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia de apoyo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global y la tasa de control de la enfermedad.

En total, 800 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (N=534) más el mejor tratamiento de soporte (MTS) o el placebo correspondiente (N=266) más el MTS. La dosificación de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m²/dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto mismo repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (**ver Posología y forma de Administración**).

De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, el 61% eran varones, el 58% eran Caucásicos/Blancos, el 35% eran Asiáticos/Orientales, y el 1% eran Negros/Afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG de 0 ó 1. La localización primaria de la enfermedad era el colon (62%) o el recto (38%). Al entrar en el estudio el estado del gen KRAS

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

era de tipo nativo (49%) o de tipo mutado (51%). La mediana del número de líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica fue de 3. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, e irinotecan. Todos menos 1 paciente recibieron bevacizumab, y todos menos 2 pacientes con tumores KRAS tipo nativo recibieron panitumumab o cetuximab. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio.

Se realizó un análisis de la supervivencia global del estudio, planificado con antelación, una vez se produjeron un 72% (N=574) de eventos, que demostró una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro más MTS en comparación a placebo más MTS (hazard ratio: 0,68; 95% intervalo de confianza [IC] [0,58 a 0,81]; $p < 0,0001$) y una supervivencia global de 7,1 meses vs 5,3 meses, respectivamente; con una tasa de supervivencia al año del 26,6% y 17,6%, respectivamente. La SLP aumentó significativamente en los pacientes que recibieron Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro más MTS (hazard ratio: 0,48; 95% IC [0,41 a 0,57]; $p < 0,0001$ (ver **Tabla 1**, **Figura 1** y **Figura 2**).

Tabla 1 - Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III

	Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro más MTS (N=534)	Placebo más MTS (N=266)
Supervivencia Global		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) ^a [95% IC] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p ^c	< 0,0001 (unilateral y bilateral)	
Supervivencia libre de progresión		
Número de Progresión o Muerte, N(%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediana SLP (meses) ^a [95% IC] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Hazard ratio [95% IC]	0,48 [0,41; 0,57]	
Valor de p ^c	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

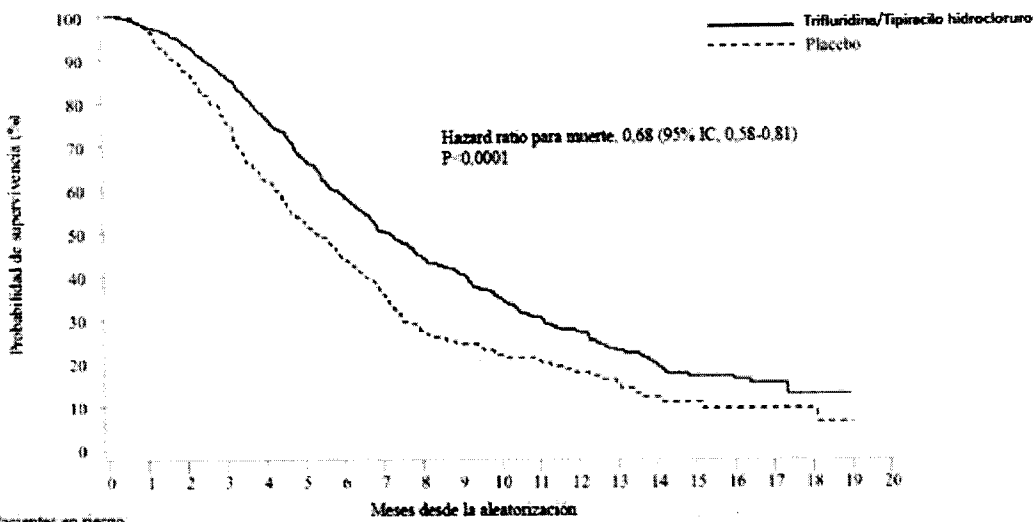
a Estimación Kaplan-Meier

b Metodología de Brookmeyer y Crowley

c Stratified log-rank test (strata: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, region)

Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global

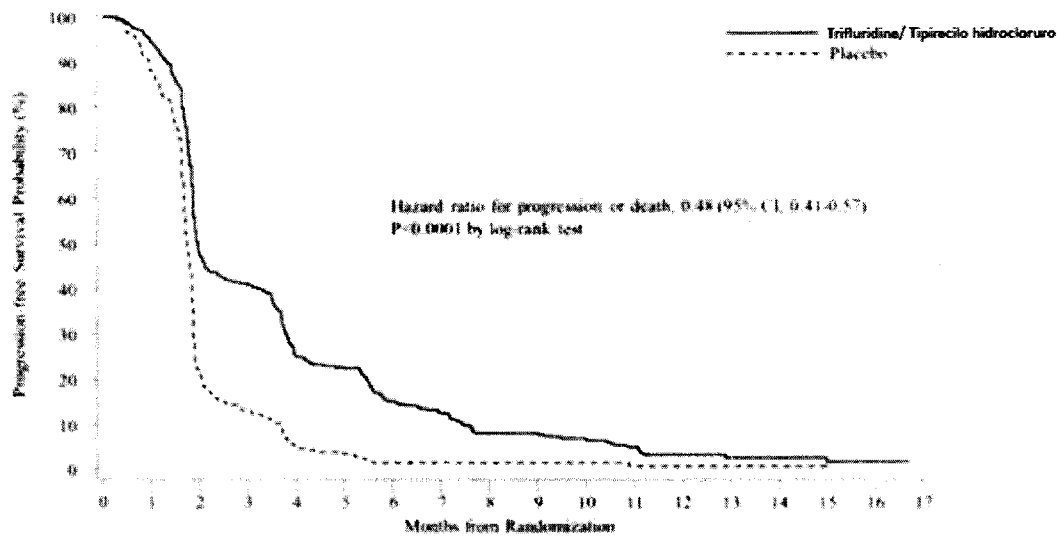
PROYECTO DE PROSPECTO




Pacientes en riesgo

Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro	534	521	499	459	404	350	294	221	170	137	111	87	64	44	32	23	19	13	7	0
Placebo	266	259	231	198	163	135	107	79	54	47	38	32	24	15	10	9	5	3	3	0

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión



Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro	534	488	283	205	121	107	66	52	30	26	18	11	5	4	4	2	2	0
Placebo	266	227	51	32	10	7	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0		

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

Se realizó un análisis actualizado de supervivencia global, una vez se produjeron un 89% (N = 712) de eventos, que confirmó una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro más MTS en comparación a placebo más MTS (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,59 a 0,81]; p < 0,0001) y una mediana de supervivencia global de 7,2 meses vs 5,2 meses; con una tasa de supervivencia al año de 27,1% y 16,6%, respectivamente.

El beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión se observó repetidamente, en todos los subgrupos pre-especificados relevantes, incluyendo raza, región geográfica, edad (< 65; ≥ 65), sexo, estado funcional (PS) ECOG, estatus KRAS, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, número de sitios metastásicos, y lugar del tumor primario. La prolongación de la supervivencia generada por Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro se mantuvo tras ajustar todos los factores de pronóstico significativos, concretamente, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, estado funcional ECOG y número de sitios metastásicos (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,58 a 0,81]).

El sesenta y uno por ciento (61%, N = 485) de todos los pacientes aleatorizados recibieron una fluoropirimidina como parte de su último régimen de tratamiento antes de la aleatorización, de los cuales 455 (94%) fueron resistentes a la fluoropirimidina en ese momento. Entre estos pacientes, el beneficio en la supervivencia global con Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro se mantuvo (hazard ratio: 0,75; 95% IC [0,59 a 0,94]).

El dieciocho por ciento (18%, N = 144) de todos los pacientes aleatorizados recibieron regorafenib antes de la aleatorización. Entre estos pacientes, el beneficio de la supervivencia global con Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro se mantuvo (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,45 a 1,05]). El efecto también se mantuvo en los pacientes sin tratamiento previo de regorafenib ((hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,57 a 0,83]).

La tasa de control de la enfermedad (DCR) (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alta en los pacientes tratados con Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro (44% vs 16%, p < 0,0001).

El tratamiento con Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro más MTS generó una prolongación estadísticamente significativa del PS < 2 en comparación con placebo más MTS. La mediana de tiempo para un PS ≥ 2 para el grupo de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro y para el grupo placebo fue 5,7 meses y 4,0 meses, respectivamente, con un hazard ratio de 0,66 (95% IC: [0,56; 0,78]), p < 0,0001.


Pacientes de edad avanzada

Existen escasos datos en pacientes entre 75-84 años (N=60). No hubo pacientes de 85 años o más ni en el estudio clínico ni en el estudio fase 2 Japonés. El efecto de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro sobre la supervivencia global fue similar en los pacientes <65 años y ≥65 años de edad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

- Posología

La dosis inicial recomendada de SUPROL en adultos es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (**Ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo**).

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver **Tabla 2**). La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.

Si se olvidan dosis o se posponen, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas.

Tabla 2 – Cálculo de la dosis inicial en base al área de superficie corporal (ASC)

Dosis inicial	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis(2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15/6,14 mg	20/8,19 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	110
	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

Ajustes de dosis recomendados

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 3**, **Tabla 4** y **Tabla 5**.

Tabla 3 - Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación ^a
Neutrófilos	<0.5 x 10 ⁹ /L	≥1.5 x 10 ⁹ /L
Plaquetas	<50 x 10 ⁹ /L	≥75 x 10 ⁹ /L

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

Tabla 4 – Modificaciones recomendadas de la dosis para Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas


PROYECTO DE PROSPECTO

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
-Neutropenia febril. -Neutropenia ($<0.5 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($<25 \times 10^9/L$) Grado 4 basal (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo. -Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o Grado 4(CTCAE*); excepto para náuseas y/o vómitos de Grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos.	-Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel -Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en $5 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$, desde el nivel de dosis previo (Tabla 5). -Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de $20 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dos veces al día. -No aumentar la dosis después de haberla reducido

* CTCAE: Criterio común de terminología de eventos adversos

Tabla 5 – Reducción de la dosis en base al área de superficie corporal (ASC)

Dosis reducida	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15/6,14 mg	20/8,19 mg	
Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m² a 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 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	
Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m² a 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	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	120
Nivel 1 de reducción de dosis: De 25 mg/m² a 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 - 1,59	30	2	0	60

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

- *Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 mL/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min)*

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver **Posología y Modo de Administración y Acción Farmacológica**).

- *Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal*

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver **Advertencias**).

Insuficiencia hepática

- *Insuficiencia hepática leve*

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver **Acción Farmacológica**).

- *Insuficiencia hepática moderada o grave*

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés] Grupo C y D definidos por bilirrubina total > 1,5 x ULN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados (ver **Advertencias y Acción Farmacológica**).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años (ver **Reacciones Adversas y Acción Farmacológica**).


Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

El uso de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente (ver **Farmacocinética y Acción Farmacológica**). Existen escasos datos de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro en pacientes de

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

- Modo de administración

SUPROL se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

ADVERTENCIAS

Supresión de la médula ósea

Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

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 de 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 hidrocloreuro (ver **Reacciones Adversas**). 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). En el estudio clínico, un 9,4% de pacientes en el grupo de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal


Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro 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. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario (ver **Posología y modo de administración**).

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] < 30 mL/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro no ha sido estudiado en estos pacientes (Ver **Acción Farmacológica**).

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 mL/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos \geq Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min) o con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 a 89 mL/min). Además, se observó

	<p style="text-align: center;">SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</p>
<p>PROYECTO DE PROSPECTO</p>	

una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve (ver ***Acción Farmacológica***). Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D definidos por bilirrubina total > 1,5 x ULN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados) (ver ***Acción Farmacológica***).

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo (ver ***Reacciones Adversas***).

Intolerancia a la lactosa

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

PRECAUCIONES


Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación *in vitro* mostró que ni trifluridina, ni tipiracilo hidrocloreuro, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP (ver ***Farmacocinética***).

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 hidrocloreuro es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro, 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 monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir (Ver Propiedades Farmacológicas).

Se desconoce si Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

 VARIFARMA <small>Compromiso con la calidad</small>	<p style="text-align: center;">SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</p>
PROYECTO DE PROSPECTO	

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

En base a los resultados en animales, trifluridina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por tanto las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en mujeres embarazadas. En base al mecanismo de acción, se sospecha que trifluridina causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver Datos Preclínicos de seguridad). Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro no se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro.

Lactancia

Se desconoce si Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre el efecto de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en la fertilidad humana. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en la fertilidad de machos o hembras (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).


Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento (ver **Reacciones Adversas**).

REACCIONES ADVERSAS

-Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal (ver **Advertencias**)

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que reciben Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro son neutropenia (54% [35% \geq Grado 3]), náuseas (39% [1% \geq Grado 3]), fatiga (35% [4% \geq Grado 3]), anemia (32% [13% \geq Grado 3]) y leucopenia (31% [12% \geq Grado 3]). Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro y que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, deterioro general de la salud, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y disnea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con una dosis inicial de 35 mg/m²/dosis de Trifluridina /Tipiracilo hidrocloreuro, en el ensayo clínico Fase III clínico controlado con placebo, se muestran en la **Tabla 6**. Estas reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y el término apropiado del Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA) se utiliza para describir un cierto tipo de reacción medicamentosa y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Tabla 6 - Reacciones adversas notificadas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro en el ensayo clínico de Fase III


Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) ^a	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto respiratorio superior	Shock séptico ^b Enteritis infecciosa Infección pulmonar Infección del árbol biliar Gripe Infección del tracto urinario Infección gingival Herpes zóster Tiña del pie Candidiasis Infección bacteriana Infección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Dolor canceroso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia	Neutropenia febril Linfopenia	Pancitopenia Granulocitopenia

PROYECTO DE PROSPECTO

	Anemia Trombocitopenia	Monocitosis	Monocitopenia Eritropenia Leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica Mareo Cefalea	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensación de ardor Letargia
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopía Catarata Conjuntivitis Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestia en el oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares		Rubefacción	Embolia Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorrea Disfonía Dolor orofaríngeo

PROYECTO DE PROSPECTO

			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Estreñimiento Estomatitis Alteración oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis Íleo Subíleo Colitis Gastritis Reflujo gástrico Esofagitis Vaciamiento gástrico alterado Distensión abdominal Inflamación anal Ulceración de la boca Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Proctalgia Pólipo bucal Hemorragia gingival Glositis Enfermedad periodontal Trastorno dental Arcadas Flatulencia Olor del aliento
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidad Dilatación del conducto biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^c Erupción cutánea Alopecia Prurito Piel seca	Exfoliación de la piel Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema Acné Hiperhidrosis Ampollas Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Hinchazón articular Artralgia Dolor óseo Mialgia Dolor musculoesquelético Pérdida de fuerza muscular Espasmos musculares Dolor en una extremidad Sensación de pesadez

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRESIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Fallo renal Cistitis no infecciosa Trastorno de la micción Hematuria Leucocituria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Pirexia Edema Inflamación de la mucosa Malestar general	Deterioro general del estado físico Dolor Sensación de cambio de la temperatura corporal Xerosis
Exploraciones complementarias		Enzimas hepáticos aumentados Fosfatasa alcalina Aumentada en sangre Pérdida de peso	Creatinina elevada en sangre Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Proporción normalizada internacional aumentada Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada Urea elevada en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre. Proteínas totales disminuidas Proteína C reactiva elevada Hematocrito disminuido

^a Diferentes términos preferidos de MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término.

^b Los casos mortales han sido notificados.

^c Reacción cutánea de mano y pie.


Pacientes de edad avanzada

Pacientes con 65 años de edad o mayores que recibieron Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro tuvieron una mayor incidencia de los siguientes eventos en comparación con los pacientes menores de 65 años: Neutropenia de Grado 3 o 4 (48% vs 30%), Anemia de Grado 3 (26% vs 12%), Leucopenia de Grado 3 ó 4 (26% vs 18%) y Trombocitopenia de Grado 3 o 4 (9% vs 2%).

Infecciones

En el ensayo clínico de Fase III, las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (5,6%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,9%).

Proteinuria

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

En el ensayo clínico, se observó una proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (2,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,5%), todos ellos con Grado 1 ó 2 de gravedad (ver **Advertencias**).

Radioterapia

Hubo una incidencia ligeramente mayor de reacciones adversas en general hematológicas y relacionadas con mielosupresión en pacientes que recibieron radioterapia previa en comparación con los pacientes que no recibieron radioterapia previa en el ensayo clínico (54,6% versus 49,2%, respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro y que recibieron radioterapia previa vs aquellos que no la recibieron.

Experiencia post-comercialización en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no resecable o recurrente

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro tras su aprobación en Japón.

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis más alta de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro administrada en ensayos clínicos fue 180 mg/m² al día.

Las reacciones adversas notificadas en relación con sobredosis fueron coherentes con el perfil de seguridad establecido.

La complicación principal prevista de una sobredosis es la supresión de la médula ósea.

No se conoce un antídoto para una sobredosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro.

El control médico de una sobredosis debe incluir una atención médica de apoyo y terapia personalizada encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir sus posibles complicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

SUPROL 15 mg/ 6,14 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos


SUPROL 20 mg/ 8,19 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>	<p style="text-align: center;"> SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS </p>
PROYECTO DE PROSPECTO	

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA:

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.


Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.



anmat
GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



anmat
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

SUPROL
TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía de administración: Oral

Contenido: 20 comprimidos recubiertos

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Vencimiento:

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Nota: El mismo tipo de rótulo se utilizará en los envases 4C


GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



SUPROL
TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Vía de administración: Oral

Contenido: 20 comprimidos recubiertos

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Lote:

Vencimiento:

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Nota: El mismo tipo de rótulo se utilizará en los envases 40



anmat
GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



anmat
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



SUPROL
TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,07mg de tipiracilo hidrocloreuro)

Excipientes

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico.

Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"



SUPROL
TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Nota: El mismo tipo de rótulo se utilizará en los envases 40 y 60



anmat
GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



anmat
LABORATORIO VARIFARMA
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

SUPROL
TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,42 mg de tipiracilo hidrocloreuro)

Excipientes

Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico. Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"



SUPROL
TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.

Nota: El mismo tipo de rótulo se utilizará en los envases 40 y 60



GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 04 DE FEBRERO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 499

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59160

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SUPROL

Nombre Genérico (IFA/s): TRIFLURIDINA - TIPIRACILO

Concentración: 20 mg - 8,19 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

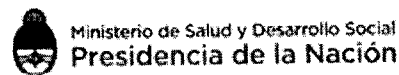
Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Secretaría de
Gobierno de Salud



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TRIFLURIDINA 20 mg - TIPIRACILO 8,19 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 9,42 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 120,98 mg NÚCLEO 1
ACIDO ESTEARICO 1,6 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 8 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2,88 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,816 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 0,48 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO 0,24 mg CUBIERTA 1
GLICERINA 0,192 mg CUBIERTA 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,192 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: FRASCO CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FRASCO CON 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FRASCO CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 2 FRASCOS CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 FRASCOS CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 40, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC59

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E. DE LAS CARRERAS Nº 2469 ESQUINA URUGUAY Nº 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA SA	239/18	E. DE LAS CARRERAS N° 2469 ESQUINA URUGUAY N° 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA SA	239/18	E. DE LAS CARRERAS N° 2469 ESQUINA URUGUAY N° 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SUPROL

Nombre Genérico (IFA/s): TRIFLURIDINA - TIPIRACILO

Concentración: 15 mg - 6,14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TRIFLURIDINA 15 mg - TIPIRACILO 6,14 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 7,07 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 90,73 mg NÚCLEO 1 ALMIDON PREGELATINIZADO 6 mg NÚCLEO 1 ACIDO ESTEARICO 1,2 mg NÚCLEO 1 HIPROMELOSA 2,16 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 0,612 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 6000 0,36 mg CUBIERTA 1 OXIDO DE HIERRO ROJO 0,18 mg CUBIERTA 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 0,144 mg CUBIERTA 1 GLICERINA 0,144 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: FRASCO CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FRASCO CON 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FRASCO CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 2 FRASCOS CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 3 FRASCOS CON 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CONTENIENDO 40 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 40, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC59

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos,

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 369
(C1084AAD), CABA

antimetabolitos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E. DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº 3698.	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E. DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº 3698.	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	E. DE LAS CARRERAS Nº2469 ESQ. URUGUAY Nº 3698.	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

El presente Certificado tendrá una validez de a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000216-19-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

13 de febrero de 2020

DISPOSICIÓN N° 499

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59160

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000216-19-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TRIFLURIDINA 15 mg - TIPIRACILO 6,14 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 7,07 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	659997
TRIFLURIDINA 20 mg - TIPIRACILO 8,19 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 9,42 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	660000



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

