



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

Disposición

Número: DI-2020-5593-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 29 de Julio de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000157-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000157-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 FLONURISE 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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.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_VERSION04.PDF / 0 - 12/06/2020 12:37:37, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 12/06/2020 12:37:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 12/06/2020 12:37:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 12/06/2020 12:37:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 12/06/2020 12:37:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 12/06/2020 12:37:37.

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 TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 - 09/06/2020 11:24:05 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 cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000157-19-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.07.29 16:25:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.07.29 16:25:35 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FLONURISE®
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de FLONURISE® detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito solo 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.

1. ¿Qué es FLONURISE® y para qué se utiliza?

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

FLONURISE® contiene dos principios activos diferentes: Trifluridina y Tipiracilo.

- 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.

FLONURISE® se utiliza para tratar adultos con Cáncer de Colon o Recto, también llamado Cáncer Colorrectal o Cáncer de estómago (incluyendo cáncer de la unión entre el esófago y el estómago)

- cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- cuando otros tratamientos no han funcionado o no son adecuados para usted.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar FLONURISE®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, aunque éstas sean diferentes de la información general contenida en esta guía.

No tome FLONURISE®

Si es alérgico a Trifluridina, a Tipiracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en ítem 7).

Si no está seguro, consulte a su médico **antes de tomar FLONURISE®**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **FLONURISE®**:

- Si tiene problemas renales.
- Si tiene problemas hepáticos.

Si no está seguro, informe a su médico **antes de tomar FLONURISE®**.

El tratamiento puede causar los siguientes efectos adversos (ver ítem 4):

- Disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos (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).
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia).
- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia) que son importantes para detener sangrados.
- Problemas gastrointestinales.

Pruebas y controles

Su médico le realizará análisis de sangre antes de cada ciclo de **FLONURISE®**. Comienza un nuevo ciclo cada 4 semanas. Estos estudios son necesarios porque **FLONURISE®** 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.

Toma de **FLONURISE® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos hierbas medicinales y medicamentos adquiridos sin receta. **FLONURISE®** puede afectar al modo de actuación de otros medicamentos, del mismo modo que otros medicamentos pueden afectar al modo de acción de **FLONURISE®**.

Informe a su médico si está tomando medicamentos que se utilizan para el tratamiento del HIV, tales como zidovudina. La zidovudina podría no actuar bien si está tomando **FLONURISE®**. Consulte a su médico si debe cambiar a otro medicamento diferente para el HIV.

Informe a su médico los medicamentos que usa antes de tomar **FLONURISE®**.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. **FLONURISE®** puede dañar al feto.

Si queda embarazada, su médico decidirá si los beneficios de **FLONURISE®** son mayores que el riesgo de dañar al feto.

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

Anticonceptivos

No debe quedar embarazada mientras esté tomando este medicamento ya que **FLONURISE®** podría dañar al feto.

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

Conducción y uso de máquinas

No se sabe si **FLONURISE®** 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.

****FLONURISE®** contiene lactosa**

Este medicamento contiene lactosa (también conocido como azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar **FLONURISE®**?

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 indicará cuántos comprimidos debe tomar cada vez.
- Deberá tomar el medicamento 2 veces al día.

¿Cómo tomarlo?

Tomará **FLONURISE®** 10 días durante las 2 primeras semanas (su médico le indicará qué días), y después descansará 2 semanas. Este período de 4 semanas se llama "ciclo".

FLONURISE® tiene dos presentaciones. Su médico puede recetarle ambas presentaciones para llegar a la dosis óptima para usted.

- Tome este medicamento por vía oral.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- Tome los comprimidos durante la hora posterior al desayuno y la cena.
- Lave sus manos después de manipular este medicamento.

Si toma más **FLONURISE®** del que debe

Si toma más **FLONURISE®** del que debe, hable con su médico o vaya al hospital inmediatamente. Lleve el medicamento y prospecto con usted.

Si olvidó tomar **FLONURISE®**

- 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 **FLONURISE®**?

Al igual que todos los medicamentos, **FLONURISE®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves (muchos de estos se detectan con estudios de sangre, por ejemplo, aquellos que afectan las células sanguíneas):

- Neutropenia (*muy frecuente*), neutropenia febril (*frecuente*) y shock séptico (*poco frecuente*). Las manifestaciones incluyen escalofríos, fiebre, sudoración u otros signos de infección (ver ítem 2).
- Anemia (*muy frecuente*). Los signos incluyen dificultad para respirar, cansancio y/o palidez (ver ítem 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 síntomas incluyen dolor intenso de estómago o abdominal que pueden estar asociados con vómitos, obstrucción intestinal, fiebre o inflamación del abdomen.
- Trombocitopenia (*muy frecuente*). Los signos incluyen hematomas o sangrado inusual (ver ítem 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.
- Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que recibieron el medicamento. Los signos incluyen dificultad para respirar, tos o fiebre.

Alguno de estos efectos adversos graves puede provocar la muerte.

Si presenta alguna de estas situaciones, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos

Comuníquese a su médico si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos. Muchos de los efectos adversos se detectan con estudios de sangre, por ejemplo, aquellos que afectan las células sanguíneas. Su médico estará atento a estos efectos adversos en los resultados de sus estudios.

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

- Disminución de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que combate las infecciones bacterianas), y plaquetas (células que participan en la coagulación de la sangre)
- Disminución del número de leucocitos (glóbulos blancos), que puede aumentar su riesgo de padecer infecciones.
- Anemia
- Apetito disminuido
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Cansancio (fatiga)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Malestar general
- Fiebre
- Pérdida de pelo
- Pérdida de peso
- Cambios en el gusto
- Constipación
- Niveles reducidos en sangre de: albumina o proteínas totales en sangre, linfocitos (un tipo de glóbulo blanco que puede aumentar su riesgo de padecer infecciones), neutrófilos asociado a fiebre (neutropenia febril)
- Niveles aumentados en sangre de: bilirrubina en sangre (puede asociarse a coloración amarilla de la piel o la parte blanca de los ojos), enzimas hepáticas
- Hinchazón, dolor en las palmas de sus manos y planta de sus pies (síndrome mano-pie)
- Hinchazón de sus manos, piernas o pies
- Entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies
- Proteínas en su orina
- Erupción, picazón o piel seca (descamativa)
- Inflamación de las membranas mucosas, esto puede ser dentro de la nariz, boca, garganta, ojos, vagina, pulmones o intestino
- Dificultad para respirar
- Infección de los pulmones
- Dolor o problemas bucales
- Dolor abdominal

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

- Obstrucción de vasos sanguíneos por coágulos de sangre (embolia) como los pulmonares (embolia pulmonar)
- Alteraciones de los estudios de sangre que indican problemas en la coagulación; estos podrían asociarse a sangrados
- Presión arterial alta o baja
- Palpitaciones
- Alteración del ritmo cardíaco (arritmia)
- Cambios en el electrocardiograma
- Hematocrito disminuido
- Aumento de los glóbulos blancos
- Niveles reducidos de plaquetas, leucocitos y glóbulos rojos (pancitopenia)
- Niveles aumentados en sangre de: azúcar (hiperglucemia), urea, creatinina, ácido úrico (gota), proteína C reactiva (asociada a inflamación), lactato deshidrogenasa
- Niveles aumentados o reducidos en sangre: potasio, sodio, monocitos (un tipo de glóbulos blancos cuya disminución puede aumentar el riesgo infecciones)
- Niveles reducidos en sangre de: calcio, fosfato, granulocitos (un tipo de glóbulos blancos que puede aumentar el riesgo de infecciones) y proteínas.
- Sensación de que las cosas de alrededor están rotando (vértigo)
- Mareos, dolor de cabeza
- Deshidratación
- Tos
- Acumulación de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Mucosidad o sangrado de nariz
- Voz ronca, problemas con su voz
- Conjuntivitis
- Ojos secos
- Visión borrosa, visión doble, pérdida de vista, cataratas
- Enrojecimiento, picazón, infección, lagrimeo de los ojos
- Hinchazón abdominal, flatulencias, indigestión
- Dolor o inflamación del tracto digestivo
- Disminución o ausencia de los movimientos intestinales (íleo, subíleo)
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Inflamación, hinchazón, infección o sangrado del intestino
- Inflamación del estómago o esófago, reflujo
- Toxicidad hepática
- Retención de líquido en la cavidad abdominal
- Mal aliento, caries, problemas en dientes o encías, sangrado de encías, inflamación e infección de la encía, pólipos en la boca, úlceras de la boca, arcadas
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción intensa con picazón (urticaria), enrojecimiento de la piel, ampollas, descamación de la piel, ronchas, acné
- Mayor sudoración de lo habitual, sensibilidad a la luz, problemas en las uñas
- Dolor de: pecho, garganta, lengua, oídos, huesos, músculos
- Dolor asociado al cáncer
- Deterioro del estado general, malestar
- Dolor o hinchazón de articulaciones
- Dolor o sensación de pesadez en sus brazos o piernas
- Debilidad muscular o espasmos
- Formación de ampollas dolorosas en una zona específica del cuerpo (Herpes zoster)
- Inflamación o infección de los conductos biliares, aumento en el diámetro de los conductos biliares
- Infecciones generalizadas o locales: bacterianas, víricas o fúngicas

- Infección de los senos nasales, garganta o vías respiratorias.
- Pie de atleta (infección fúngica de los pies)
- Gripe
- Infección del tracto urinario
- Insuficiencia renal
- Inflamación o infección de su vejiga
- Alteraciones en los resultados de análisis en orina, sangre en orina
- Dificultad para orinar (retención de orina), pérdida de control de la vejiga (incontinencia urinaria)
- Alteraciones en el ciclo menstrual
- Ansiedad
- Pérdida de conocimiento (síncope)
- Sensación de frío o calor
- Sensación de quemazón, aumento o disminución desagradable del sentido del tacto y otros problemas neurológicos
- Problemas para dormir o conciliar el sueño

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

5. Sobredosificación de FLONURISE®

La dosis más alta de Trifluridina/Tipiracilo administrada en ensayos clínicos fue 180 mg/m² al día. Las reacciones adversas notificadas en relación con la sobredosis fueron consistentes 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.

El control médico de una sobredosis debe incluir una atención médica de sostén orientada a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir 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

6. Conservación de FLONURISE®

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en el envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

Conservar para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o muestra signos de manipulación.

7. Información adicional de FLONURISE®

Composición de FLONURISE®

Los principios activos son Trifluridina/Tipiracilo. Cada comprimido recubierto contiene Trifluridina 15 mg y Tipiracilo 6,14 mg (como Tipiracilo clorhidrato), o Trifluridina 20 mg y Tipiracilo 8,19 mg (como Tipiracilo clorhidrato).

Los excipientes de **FLONURISE®**, **TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg** son: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, opadry II white.

Los excipientes de **FLONURISE®**, **TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg**: son: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, opadry II white y laca aluminica rojo allura red N° 40.

Presentación de **FLONURISE®** son:

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o 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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

PROYECTO DE PROSPECTO

FLONURISE®
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FLONURISE® TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg** contiene: Trifluridina 15 mg y Tipiracilo 6,14 mg (como Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, opadry II white.

Cada comprimido recubierto de **FLONURISE® TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg** contiene: Trifluridina 20 mg y Tipiracilo 8,19 mg (como Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, opadry II white y laca aluminica rojo allura red N° 40.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, antimetabolitos.
Código ATC: L01BC59

INDICACIONES

Cáncer colorrectal

FLONURISE® 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.

Cáncer gástrico

FLONURISE® 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

Tras la absorción por las células cancerígenas, Trifluridina es fosforilada por la timidina quinasa y posteriormente metabolizada a un sustrato del ácido desoxirribonucleico (ADN), al cual se incorpora interfiriendo en la proliferación celular.

Sin embargo, Trifluridina es rápidamente degradada por la TPasa y metabolizada por un efecto de primer paso tras la administración oral, por lo que se administra con el inhibidor de TPasa, Tipiracilo clorhidrato.

En estudios preclínicos, Trifluridina/Tipiracilo clorhidrato 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 clorhidrato 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 farmacodinámicas

Trifluridina/Tipiracilo 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.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer Colorrectal metastásico

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

En total, 800 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Trifluridina/Tipiracilo (N=534) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o el placebo correspondiente (N=266) más el BSC. La dosificación de Trifluridina/Tipiracilo se basó en el área de superficie corporal (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, repitiéndose este esquema cada 4 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, 61% eran varones, 58% caucásicos/blancos, 35% asiáticos/orientales, y 1% negros/afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 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 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 con tumores KRAS tipo nativo recibieron panitumumab o cetuximab. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio.

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

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio Fase III en pacientes con CCRm

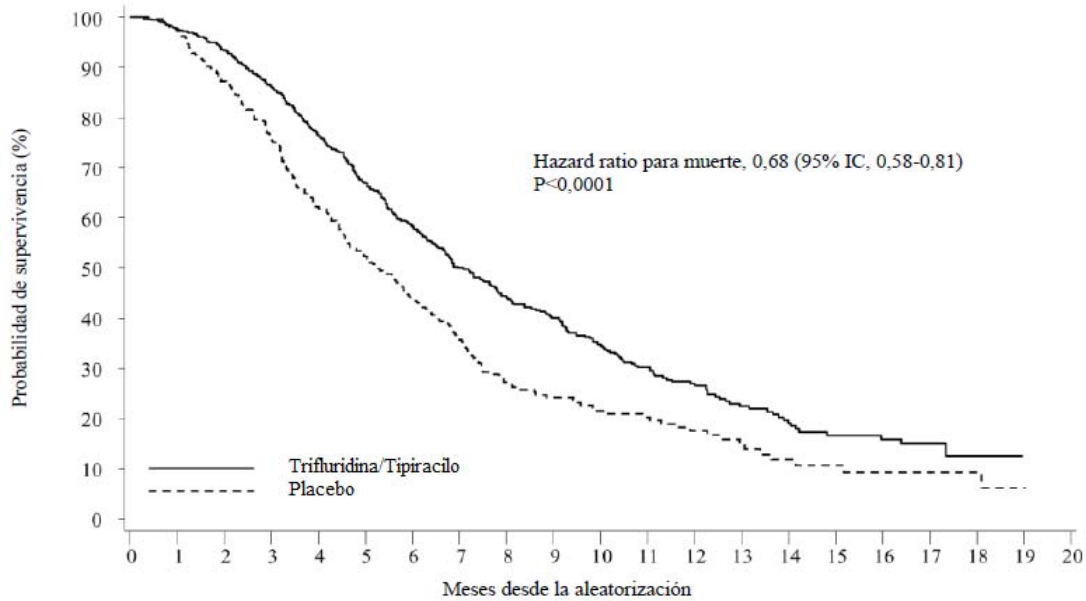
	Trifluridina/Tipiracilo más BSC (N=534)	Placebo más BSC (N=266)
Sobrevida Global		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) ^a [IC 95%] ^b	7,1 [6,5- 7,8]	5,3 [4,6- 6,0]
<i>Hazard ratio</i> [IC 95%]	0,68 [0,58- 0,81]	
Valor de p ^c	<0,0001 (unilateral y bilateral)	
Sobrevida libre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

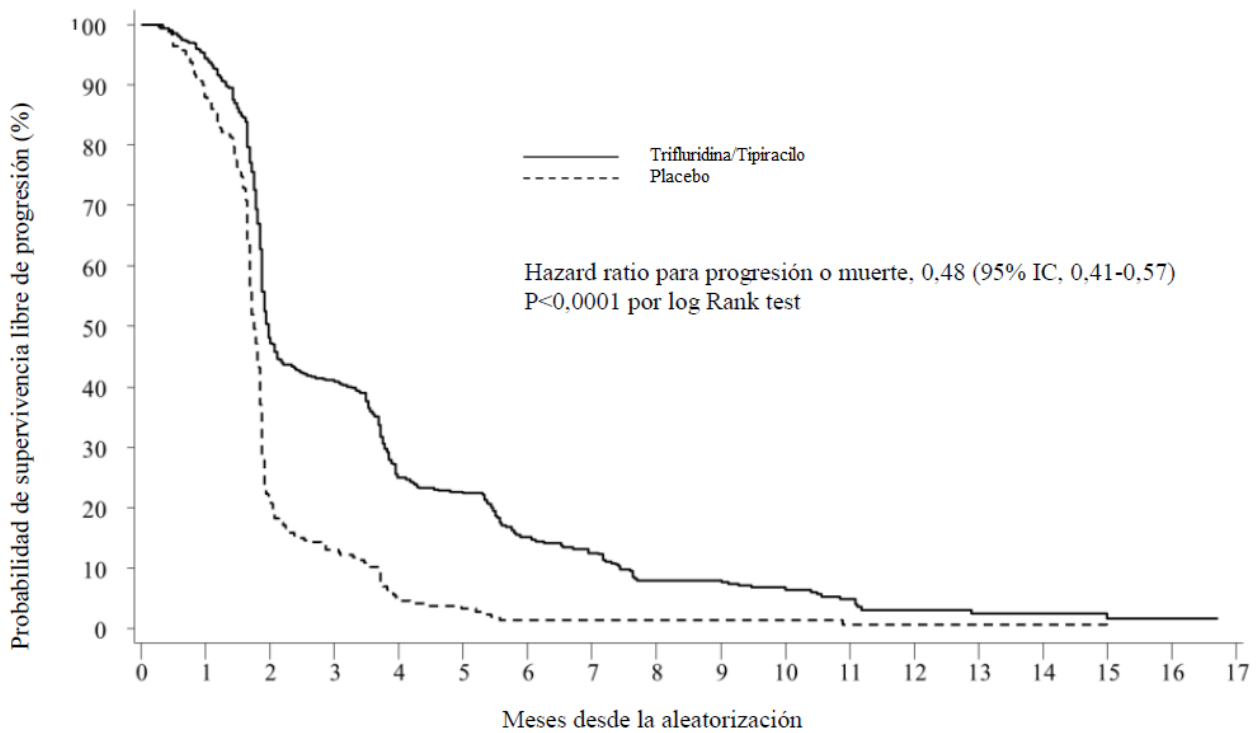
Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con CCRm



Pacientes en riesgo:

Trifluridina/ Tipiracilo	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 en pacientes con CCRm



Pacientes en riesgo:

Trifluridina/ Tipiracilo	534	488	328	205	121	107	66	52	30	26	18	11	5	4	4	2	2	0
Placebo	266	277	51	32	10	7	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0		

Se realizó una actualización del análisis de SG, cuando se observaron un 89% (N=712) de eventos, que confirmó una prolongación de la sobrevida estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Trifluridina/Tipiracilo más BSC en comparación a placebo más BSC (HR: 0,69; IC 95%: 0,59- 0,81; p<0,0001) y una mediana de sobrevida global de 7,2 meses vs 5,2 meses; con una tasa de sobrevida al año de 27,1% y 16,6%, respectivamente.

El beneficio en la SG y SLP se observó repetidamente en todos los subgrupos pre-especificados relevantes, incluyendo raza, región geográfica, edad (<65; ≥65), sexo, 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 sobrevida generada por Trifluridina/Tipiracilo 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 (HR: 0,69; IC 95%: 0,58- 0,81).

El 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 SG con Trifluridina/Tipiracilo se mantuvo (HR: 0,75; IC 95%: 0,59- 0,94).

El 18% (N= 144) de todos los pacientes aleatorizados recibieron regorafenib antes de la aleatorización. Entre estos, el beneficio de la SG con Trifluridina/Tipiracilo se mantuvo (HR: 0,69; IC 95%: 0,45- 1,05). El efecto también se mantuvo en los pacientes sin tratamiento previo de regorafenib (HR: 0,69; IC 95%: 0,57- 0,83).

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

El tratamiento con Trifluridina/Tipiracilo más BSC generó una prolongación estadísticamente significativa del PS<2 en comparación con placebo más BSC. La mediana de tiempo para un PS≥2 para el grupo de Trifluridina/Tipiracilo y para el grupo placebo fue 5,7 meses y 4,0 meses, respectivamente (HR: 0,66; IC95%: 0,56- 0,78, p<0,0001).

Cáncer Gástrico metastásico

La eficacia clínica y la seguridad de Trifluridina/Tipiracilo fue evaluada en un estudio Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CGm previamente tratado (incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica), tratados anteriormente con al menos dos regímenes de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada, incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidinas, platino y taxano o irinotecan, además de terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) si procede. La variable principal de eficacia fue la SG y las variables de eficacia secundarias fueron SLP, TRG, TCE, el tiempo de deterioro del PS ECOG ≥2 y la Calidad de Vida. La evaluación de los tumores fue realizada por el investigador/radiólogo local cada 8 semanas siguiendo el Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST versión 1.1).

En total, 507 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Trifluridina/Tipiracilo (N= 337) más el BSC, o placebo (N= 170) más el BSC. La dosificación de Trifluridina/Tipiracilo 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 repitiéndose este esquema cada 4 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**)

De los 507 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era 63 años, 73% eran varones, 70% blancos, 16% asiáticos y <1% negros/afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un PS ECOG de 0 o 1. El cáncer primario era gástrico (71,0%) o de la unión gastroesofágica (28,6%) o ambos (0,4%). La mediana del número de regímenes de tratamiento previos para la enfermedad metastásica era 3. Casi todos los pacientes (99,8%) recibieron previamente fluoropirimidina, 100% quimioterapia basada en platino y 90,5% tratamiento con taxanos.

Aproximadamente la mitad de los pacientes (55,4%) recibieron previamente irinotecan, 33,3% ramucirumab, y 16,6% terapia dirigida a HER2. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables respecto a las características demográficas y basales de la enfermedad.

Un análisis de la SG del estudio, realizado tal y como se planeó con el 76% (N=384) de los acontecimientos, demostró que Trifluridina/Tipiracilo más BSC resultó en una mejora estadísticamente significativa en la SG en comparación al placebo más BSC con un HR de 0,69 (IC 95%: 0,56-0,85; los valores de p unilateral y bilateral fueron 0,0003 y 0,0006 respectivamente) que corresponde a un 31% de disminución en el riesgo de muerte en el grupo Trifluridina/Tipiracilo. La mediana de la SG fue 5,7 meses (IC 95%: 4,8-6,2) para el grupo de Trifluridina/Tipiracilo versus 3,6 meses (IC 95%: 3,1-4,1) para el grupo placebo; con una tasa de sobrevida al año de 21,2% y 13,0%, respectivamente.

La SLP aumentó significativamente en los pacientes que recibieron Trifluridina/Tipiracilo más BSC en comparación con los pacientes que recibieron placebo más BSC (HR: 0,57; IC 95%: 0,47-0,70; p<0,0001 (ver **Tabla 2**, **Figura 3** y **Figura 4**).

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio Fase III en pacientes con CGm

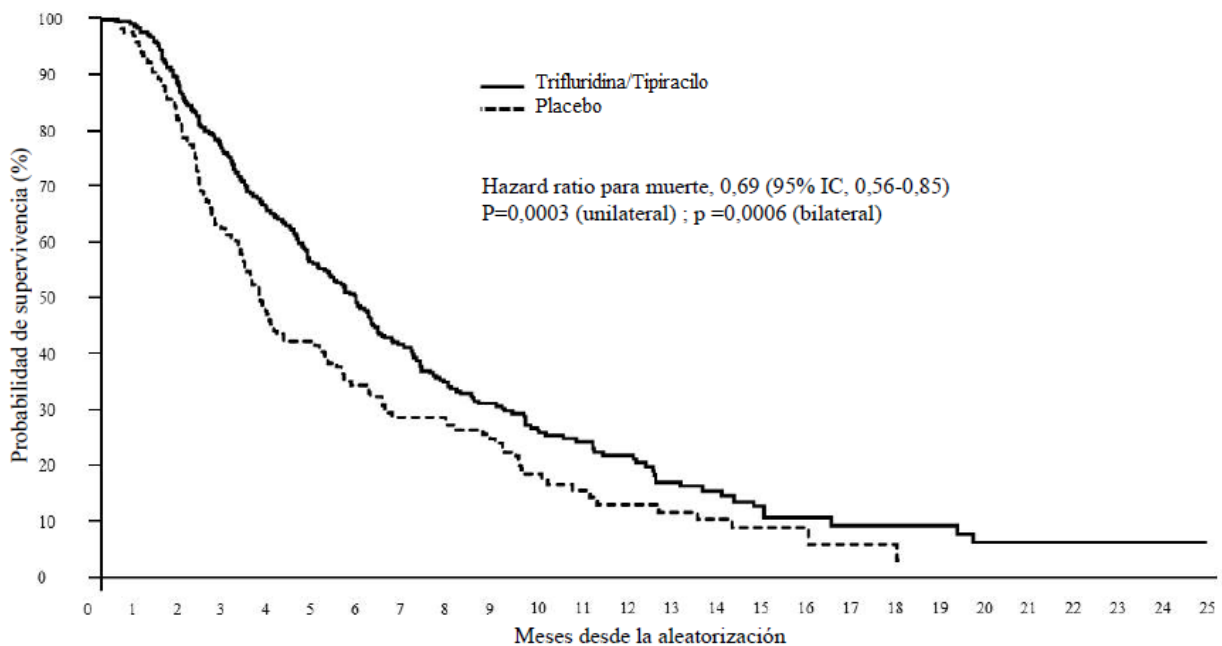
	Trifluridina/Tipiracilo más BSC (N=337)	Placebo más BSC (N=170)
Sobrevida Global		
Número de muertes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana SG (meses) ^a [IC 95%] ^b	5,7 [4,8-6,2]	3,6 [3,1-4,1]
Hazard ratio [IC 95%]	0,69 [0,56-0,85]	
Valor de p ^c	0,0003 (unilateral), 0,0006 (bilateral)	
Sobrevida libre de progresión		
Número de Progresión o Muerte, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Mediana SLP (meses) ^a [IC 95%] ^b	2,0 [1,9-2,3]	1,8 [1,7-1,9]
Hazard ratio [IC 95%]	0,57 [0,47-0,70]	
Valor de p ^c	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

^a Estimación Kaplan-Meier

^b Metodología de Brookmeyer y Crowley

^c Análisis de rango logarítmico estratificado (estratos: región, estado funcional basal ECOG, previo al tratamiento con ramucirumab)

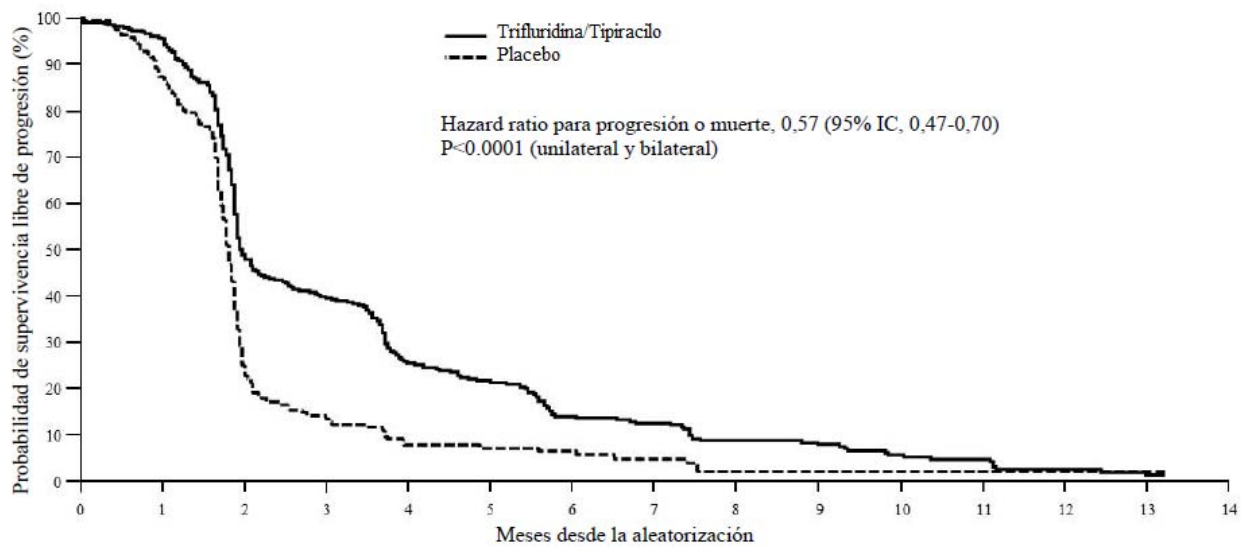
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global en pacientes con CGm



Pacientes en riesgo:

Trifluridina/ Tipiracilo	337	328	282	240	201	161	124	102	80	66	51	40	31	22	16	11	9	7	7	7	4	4	4	3	1	0
Placebo	170	158	131	101	71	60	47	40	34	29	17	12	10	9	7	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con CGM



Pacientes en riesgo:		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Trifluridina/ Tipira145cilo	337	314	154	122	72	60	37	32	20	18	12	9	4	2	0	
Placebo	170	145	41	21	12	11	8	5	2	2	1	1	1	1	0	

El beneficio en la SG y en la SLP se observó repetidamente, en todos los estratos de aleatorización y en la mayoría de los subgrupos preespecificados, incluyendo sexo, edad (<65; ≥65 años), raza, PS ECOG, tratamiento previo con ramucirumab, tratamiento previo con irinotecan, número de tratamientos previos (2; 3; ≥4), gastrectomía previa, lugar del tumor primario (gástrico, unión gastroesofágica) y estado HER2. La TRG (respuesta completa + respuesta parcial) no fue significativamente mayor en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo (4,5% vs 2,1%, p=0,2833) pero la TCE (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente mayor en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo (44,1% vs 14,5%, p<0,0001).

La mediana de tiempo para el empeoramiento del PS ECOG a ≥2 fue 4,3 meses para el grupo de Trifluridina/Tipiracilo versus 2,3 meses para el grupo placebo (HR: 0,69, IC 95%: 0,562-0,854, p=0,0005).

Estudios de interacción in vitro

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

Los estudios *in vitro* indicaron que Trifluridina, Tipiracilo clorhidrato 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 clorhidrato y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato causen o sean objeto de interacciones significativas con medicamentos mediados por CYP.

La evaluación *in vitro* de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato se realizó utilizando transportadores de recaptación y de eflujo humanos (Trifluridina con MDR1, OATP1B1, OATP1B3 y BCRP; Tipiracilo clorhidrato con OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 y BCRP). Ni Trifluridina ni Tipiracilo clorhidrato fueron inhibidores o sustrato de los transportadores de recaptación y de eflujo humanos en base a estudios *in vitro*, excepto para OCT2 y MATE1. Tipiracilo clorhidrato fue un inhibidor de OCT2 y MATE1 *in vitro*, pero a concentraciones considerablemente más altas que la concentración máxima (C_{máx}) 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 clorhidrato por OCT2 y MATE1 puede verse afectado cuando Trifluridina/Tipiracilo se administra de forma concomitante con inhibidores de OCT2 y MATE1.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia y seguridad de Trifluridina/Tipiracilo en CCm 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 área bajo la curva (AUC) de Trifluridina. La SG fue más favorable en el grupo con mayor AUC en comparación con el grupo con menor AUC (mediana de la SG de 9,3 vs 8,1 meses, respectivamente). Todos los grupos de AUC obtuvieron mejores resultados que el grupo placebo durante el período de seguimiento. Las incidencias de neutropenia grado ≥ 3 fueron más numerosas en el grupo con el AUC de Trifluridina más alto (47,8%) en comparación con el más bajo (30,4%).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El uso de Trifluridina/Tipiracilo en la población pediátrica para las indicaciones de CCRm y CGm no es relevante.

Pacientes de edad avanzada

Existen escasos datos en pacientes ≥ 75 años tratados con Trifluridina/Tipiracilo (87 [10%] pacientes tratados, de los que 2 tenían ≥ 85 años). El efecto de Trifluridina/Tipiracilo sobre la SG fue similar en los pacientes < 65 años y ≥ 65 años.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

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

Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo (35 mg/m^2) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmas máximas ($t_{\text{máx}}$) de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

En los análisis de farmacocinética (PK) de administración de dosis múltiples de Trifluridina/Tipiracilo ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$, 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 AUC-tiempo de Trifluridina desde tiempo 0 hasta la última concentración medible ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) fue aproximadamente 3 veces más alta y la $C_{\text{máx}}$ fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (día 12 del ciclo 1) de Trifluridina/Tipiracilo que tras una dosis única (día 1 del ciclo 1).

No obstante, no hubo acumulación de Tipiracilo clorhidrato, ni acumulación de Trifluridina con sucesivos ciclos (día 12 de los ciclos 2 y 3) de administración de Trifluridina/Tipiracilo. Tras múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los $t_{\text{máx}}$ de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

Contribución de Tipiracilo clorhidrato

La administración de una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$) aumentó la media del $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ de Trifluridina 37 veces y la $C_{\text{máx}}$ 22 veces con una variabilidad reducida en comparación con Trifluridina sola ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$).

Efecto de la comida

Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m^2 de Trifluridina/Tipiracilo a 14 pacientes con tumores sólidos tras una comida tipificada alta en grasa, alta en calorías, el AUC de Trifluridina no cambió, pero la $C_{\text{máx}}$ de Trifluridina, y el AUC y $C_{\text{máx}}$ de Tipiracilo clorhidrato disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos Trifluridina/Tipiracilo 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 alrededor de 96% y Trifluridina se unió principalmente a albumina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de Tipiracilo clorhidrato fue

menor al 8%. Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd/F) de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato fue de 21 l y 333 l, respectivamente.

Metabolismo

Trifluridina se eliminó principalmente por vía metabólica TPasa para formar un metabolito inactivo, FTY. 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 clorhidrato no se metabolizó en hígado humano S9 ni en hepatocitos humanos criopreservados. Tipiracilo clorhidrato fue el mayor componente y 6-hidroximetiluracilo el metabolito principal en plasma humano, orina y heces.

Eliminación

Tras la administración de múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo 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 clorhidrato 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 (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el *clearance* oral (Cl/F) de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato fue 10,5 l/h y 109 l/h, respectivamente.

Tras una dosis oral única de Trifluridina/Tipiracilo 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 con [¹⁴C]-Tipiracilo clorhidrato, 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

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 Cl/F y el Vd/F de Trifluridina fueron constantes en el rango de dosis de 20 a 35 mg/m². Respecto a los otros parámetros de exposición a Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato, parecen ser proporcionales a la dosis.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

En base al análisis de PK poblacional, la edad, el sexo o la raza no tienen efecto clínico relevante en la PK de Trifluridina o Tipiracilo clorhidrato.

Insuficiencia renal

De los 533 pacientes de un estudio clínico que recibieron Trifluridina/Tipiracilo, 306 (57%) tenían función renal normal (*Clearance* de creatinina [ClCr] ≥90 ml/min), 178 (33%) insuficiencia renal leve (ClCr= 60 a 89 ml/min), y 47 (9%) insuficiencia renal moderada (ClCr=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 PK poblacional, la exposición de Trifluridina/Tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal leve fue similar a la de los pacientes con función renal normal. Se observó una exposición más alta en pacientes con insuficiencia renal moderada. El ClCr estimado fue una covariable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato. El cociente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (n=38) y moderada (n=16) en comparación con los con función renal normal (n=84) fue de 1,31 y 1,43 para Trifluridina, respectivamente, y 1,34 y 1,65 para Tipiracilo clorhidrato, respectivamente. La PK de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal terminal (ver **PRECAUCIONES**).

Insuficiencia hepática

En base al análisis de PK poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo fosfatasa alcalina (FAL; 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 PK de Trifluridina ni de Tipiracilo clorhidrato. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente a la *clearance* de Trifluridina, con una correlación negativa. Para valores bajos de albúmina entre 2,2 y 3,5 g/dl, los valores correspondientes de *clearance* oscilan entre 4,2 y 3,1 l/h.

En un estudio específico de PK, Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato 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 PK en los pacientes con función hepática normal en comparación con los con insuficiencia hepática leve o moderada. No se vio correlación ni para Trifluridina ni para Tipiracilo clorhidrato entre los parámetros farmacocinéticos y la AST y/o la bilirrubina total en sangre. La $t_{1/2}$ y el coeficiente de acumulación de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato 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 PK no se pudo estudiar en el análisis de PK poblacional porque hubo pocos pacientes a los que se les había realizado dicha cirugía (1% del total).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

FLONURISE® debe ser prescrito por un médico con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

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 (ver **ADVERTENCIAS**).

La dosis se calcula en base al ASC (ver **Tabla 3**). 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 3. 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 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	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

FLONURISE® 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.

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 4**, **Tabla 5** y **Tabla 6**.

Tabla 4. 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 5. Modificaciones recomendadas de la dosis para FLONURISE® en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril. Neutropenia (<0,5 x 10⁹/l) o trombocitopenia (<25 x 10⁹/l) grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo. 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. 	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a grado 1 o al nivel basal. Cuando reanude el tratamiento, reduzca el nivel de la dosis en 5 mg/m²/dosis, desde el nivel de dosis previo (ver Tabla 6). Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de 20 mg/m²/dosis dos veces al día. No aumentar la dosis después de haberla reducido.

* CTCAE: Criterio común de terminología de eventos adversos

Tabla 6. 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 mg/6,14 mg	20 mg/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	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 3 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
	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 **FLONURISE®** 20 mg /8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de **FLONURISE®** 15 mg/6,14 mg por la noche.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥65 años (ver **REACCIONES ADVERSAS, ACCIÓN FARMACOLÓGICA** y **FARMACOCINÉTICA**). Los datos de seguridad y eficacia en pacientes >75 años son escasos.

Población pediátrica

El uso de **FLONURISE®** en la población pediátrica para las indicaciones de CCRm y CGm no es relevante.

Insuficiencia renal

Insuficiencia renal leve o insuficiencia renal moderada

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Insuficiencia renal grave 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 (ver **PRECAUCIONES**).

Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática leve

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

Insuficiencia hepática moderada o grave

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del NCI grupo C y D definidos por bilirrubina total >1,5 por el límite superior normal [x LSN]), ya que se observa mayor incidencia de hiperbilirrubinemia grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados (ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**).

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA** y **FARMACOCINÉTICA**). Existen escasos datos de **FLONURISE®** en pacientes de raza negra/afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Supresión de la médula ósea

Trifluridina y 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 y Tipiracilo (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 los estudios clínicos, 9,4% y 17,3% de pacientes en el grupo de Trifluridina y Tipiracilo respectivamente, recibieron G-CSF como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Trifluridina y 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. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* indican que Trifluridina, Tipiracilo clorhidrato y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del CYP P450. La evaluación *in vitro* mostró que ni Trifluridina, ni Tipiracilo clorhidrato, 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 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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Trifluridina/Tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (ClCr <30 ml/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que Trifluridina/Tipiracilo no ha sido estudiado en esta población (ver **FARMACOCINÉTICA**).

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal (ClCr ≥ 90 ml/min), leve (ClCr = 60 a 89 ml/min) o moderada (ClCr = 30 a 59 ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Además, se observó una exposición más alta de Trifluridina y Tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con los que tenían función renal normal o insuficiencia renal leve (ver **FARMACOCINÉTICA**). Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados cuidadosamente cuando son tratados con Trifluridina/Tipiracilo. 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 (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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 bilirrubina total >1,5 x 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 (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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 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 Trifluridina/Tipiracilo 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. 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 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. Los estudios en animales han demostrado que Trifluridina, Tipiracilo clorhidrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna (ver **Datos preclínicos de seguridad**). No se puede excluir el riesgo en el lactante. 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. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de Trifluridina/Tipiracilo en la fertilidad de machos o hembras (ver **Datos preclínicos de seguridad**).

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

La evaluación toxicológica de Trifluridina/Tipiracilo clorhidrato 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 al retiro del medicamento. Se observó blanqueamiento, rotura y maloclusión en los dientes de ratas tratadas con Trifluridina/Tipiracilo clorhidrato, 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 clorhidrato 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 se debe tratar como un carcinógeno potencial.

Toxicidad reproductiva

Los resultados de estudios en animales no sugieren un efecto de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato en la fertilidad de ratas macho y hembra. Los aumentos en el recuento de cuerpos lúteos y en la implantación de embriones observados en ratas hembra con altas dosis no se consideraron adversos (ver **PRECAUCIONES**). Trifluridina/Tipiracilo ha mostrado que causa letalidad embriofetal y toxicidad embriofetal 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/posnatal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trifluridina/Tipiracilo 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 son mielosupresión y toxicidad gastrointestinal (ver **ADVERTENCIAS**)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que reciben Trifluridina/Tipiracilo son neutropenia (53% [34% \geq grado 3]), náuseas (34% [1% \geq grado 3]), fatiga (32% [4% \geq grado 3]) y anemia (32% [12% \geq grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) en pacientes que reciben Trifluridina/Tipiracilo y que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, reducción de la dosis, aplazamiento de la dosis, o interrupción de la dosis fueron: neutropenia, anemia, leucopenia, fatiga, trombocitopenia, náuseas y diarrea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes con CCRm en un estudio clínico Fase III controlado con placebo, y en 335 pacientes con CGm tratados en otro estudio clínico Fase III controlado con placebo, se muestran en la **Tabla 7**. 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 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 7. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) ^a	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior	Shock séptico ^b Enteritis infecciosa Infección pulmonar Infección del árbol biliar Gripe Infección del tracto urinario Infección gingival Tiña del pie (Tinea pedis) Infección bacteriana, viral (Herpes zóster), o fúngica (Candidiasis) Infección Sepsis neutropénica Infección del tracto respiratorio superior Conjuntivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Dolor asociado al cáncer
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia	Pancitopenia Granulocitopenia Monocitopenia Eritropenia Leucocitosis Monocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensación de ardor Letargia Mareos Cefalea
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopía Catarata Conjuntivitis

			Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestias en el oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares			Embolia Hipertensión Hipotensión Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorrea Disfonía Dolor orofaríngeo Epistaxis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Constipación Estomatitis Trastorno 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 Halitosis
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
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Falla 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 Malestar
Exploraciones complementarias		Enzimas hepáticas aumentadas Fosfatasa alcalina aumentada en sangre Pérdida de peso	Creatinina elevada en sangre Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Proporción normalizada internacional (RIN) 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

Los pacientes ≥ 65 años que recibieron Trifluridina/Tipiracilo en los estudios clínicos Fase III tuvieron una mayor incidencia de los siguientes eventos en comparación con los < 65 años:

- Estudio clínico en pacientes con CCRm: neutropenia grado 3 o 4 (48% vs 30%), anemia grado 3 (26% vs 12%), leucopenia grado 3 o 4 (26% vs 18%) y trombocitopenia grado 3 o 4 (9% vs 2%).
- Estudio clínico en pacientes con CGm: disminución del recuento de neutrófilos grado 3 o 4 (17% vs 6,6%), disminución del apetito (37,3% vs 31,9%), astenia (22,2% vs 17%) y estomatitis (7,2% vs 2,2%).

Infecciones

En los estudios clínicos Fase III, las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo (5,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,8%).

Proteinuria

Se observó proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo (1,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (0,9%), todos ellos con grado 1 o 2 de gravedad (ver **PRECAUCIONES**).

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 que no habían recibido en el estudio clínico Fase III en pacientes con CCm (54,6% versus 49,2%,

respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo y que recibieron radioterapia previa vs aquellos que no la recibieron.

Experiencia poscomercialización en pacientes con Cáncer Colorrectal avanzado no reseccable o recurrente

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo.

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis más alta de Trifluridina/Tipiracilo administrada en estudios clínicos fue 180 mg/m² al día. Las reacciones adversas notificadas en relación con la sobredosis fueron consistentes 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.

El control médico de una sobredosis debe incluir atención médica de sostén orientada a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir 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

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



FLONURISE®
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

TUTEUR
TRIFLURIDINA 15 mg
TIPIRACILO 6,14 mg

Lote:
Vencimiento:



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



FLONURISE®
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

TUTEUR
TRIFLURIDINA 20 mg
TIPIRACILO 8,19 mg

Lote:

Vencimiento:



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



FLONURISE®
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

FLONURISE®
TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 20 comprimidos recubiertos duros

Administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FLONURISE®, TRIFLURIDINA 15 mg / TIPIRACILO 6,14 mg** contiene: Trifluridina 15 mg y Tipiracilo 6,14 mg (como Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: c.s.p

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 40 y 60 comprimidos

JIMÉNES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054





FLONURISE®
TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg
TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

FLONURISE®
TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 20 comprimidos recubiertos duros

Administración oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FLONURISE® TRIFLURIDINA 20 mg / TIPIRACILO 8,19 mg** contiene: Trifluridina 20 mg y Tipiracilo 8,19 mg (como Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: c.s.p

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 40 y 60 comprimidos

JIMÉNES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



CASTAGNA Edgardo Dario
CUIL 20144073054



31 de Julio de 2020

DISPOSICIÓN N° 5593

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

CERTIFICADO N° 59263

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000157-19-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TRIFLURIDINA 15 mg - TIPIRACILO 6,14 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 7,065 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	662239
TRIFLURIDINA 20 mg - TIPIRACILO 8,19 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 9,42 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	662242



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Buenos Aires, 31 DE JULIO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 5593

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59263**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FLONURISE

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

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TRIFLURIDINA 15 mg - TIPIRACILO 6,14 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 7,065 mg
--

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 87,135 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 3,6 mg NÚCLEO 1
ACIDO ESTEARICO 1,2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,44 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,9 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,72 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,54 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 40, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC59

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer colorrectal: FLONURISE® 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. Cáncer gástrico: FLONURISE® 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.

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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: FLONURISE

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 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 116,18 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 1 POLIVINILPIRROLIDONA 4,8 mg NÚCLEO 1 ACIDO ESTEARICO 1,6 mg NÚCLEO 1 ALCOHOL POLIVINILICO 1,824 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 1,14 mg CUBIERTA 1 POLIETILENGLICOL 0,912 mg CUBIERTA 1 TALCO 0,684 mg CUBIERTA 1 LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED Nº 40) 0,24 mg CUBIERTA 1

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

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 40, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC59

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer colorrectal: FLONURISE® 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. Cáncer gástrico: FLONURISE® 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.

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
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000157-19-1



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932