



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-85714689-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-85714689-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita la corrección de errores materiales que se habrían deslizado en el Certificado N° 59.348 Disposición DI-2020-8849-APN-ANMAT#MS por la cual se autorizó la Especialidad Medicinal denominada FRIRACIL / TRIFLURIDINA - TIPIRACILO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6,14 mg y COMPRIMIDO RECUBIERTO / TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8,19 mg.

Que los errores detectados recaen en un excipiente para la concentración TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8,19 mg y en los rótulos, prospecto e información para el paciente autorizados.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que dichos errores se consideran subsanables, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 1991).

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. – Rectifíquese el error material detectado en el Certificado N° 59.348 Disposición DI-2020-8849-APN-ANMAT#MS, para la concentración TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8,19 mg en ítem excipientes: en donde dice: "OXIDO DE HIERRO 0,182 mg CUBIERTA 1", debe decir: "OXIDO DE HIERRO ROJO 0,182 mg CUBIERTA 1".

ARTÍCULO 2º. – Rectifíquense los errores materiales detectados en el Certificado N° 59.348 Disposición DI-2020-8849-APN-ANMAT#MS; apruébanse y sustitúyanse los rótulos por los obrantes por los documentos IF-2022-57263682-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-57262859-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-57262076-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-57261487-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-57260678-APN-DERM#ANMAT, IF-2022-57259709-APN-DERM#ANMAT, prospecto por el obrante en el documento IF-2022-57264277-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente por el obrante en el documento IF-2022-57265553-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.348, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-85714689-APN-DGA#ANMAT

Proyecto de Rótulo Secundario

FRIRACIL
Trifluridina 15,00 mg / tipiracilo 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

FRIRACIL 15,00 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15,00 mg de trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 90,735 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 6,000 mg, Acido esteárico 1,200 mg, LAY AQ H05001P4* 2,600 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 1,560 mg, Polietilenglicol 0,208 mg, Dióxido de Titanio 0,832 mg.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Condiciones de almacenamiento: Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30°C al abrigo de la luz, en su envase original.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Contenido: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 59.348
Laboratorios ASPEN S.A. - Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica
Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires,
Argentina


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13.291
Directora Técnica


Miriam Mercedes Juárez
Apuntada

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO (15 mg- 6,14mg) (20 comprimidos recubiertos) EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:40:20 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:40:20 -03:00

Proyecto de Rótulo Secundario

FRIRACIL
Trifluridina 15,00 mg / tipiracilo 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

FRIRACIL 15,00 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15,00 mg de trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 90,735 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 6,000 mg, Acido esteárico 1,200 mg, LAY AQ H05001P4* 2,600 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 1,560 mg, Polietilenglicol 0,208 mg, Dióxido de Titanio 0,832 mg.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Condiciones de almacenamiento: Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30°C al abrigo de la luz, en su envase original.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Contenido: Envases conteniendo 40 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 59.348
Laboratorios ASPEN S.A. - Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica
Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires,
Argentina


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.281
Directora Técnica


Miriam Victoria Juárez
Avellaneda

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO (15 mg- 6,14mg) (40 comprimidos recubiertos)EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:39:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:39:27 -03:00

Proyecto de Rótulo Secundario

FRIRACIL
Trifluridina 15,00 mg / tipiracilo 6,14 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

FRIRACIL 15,00 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15,00 mg de trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 90,735 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 6,000 mg, Acido esteárico 1,200 mg, LAY AQ H05001P4* 2,600 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 1,560 mg, Polietilenglicol 0,208 mg, Dióxido de Titanio 0,832 mg.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Condiciones de almacenamiento: Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30°C al abrigo de la luz, en su envase original.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Contenido: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 59.348
Laboratorios ASPEN S.A. - Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica
Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires,
Argentina


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica N.º 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Apoderada

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO (15 mg- 6,14mg) (60 comprimidos recubiertos) EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:38:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:38:37 -03:00

Proyecto de Rótulo Secundario

FRIRACIL
Trifluridina 20,00 mg / Tipiracilo 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

FRIRACIL 20,00 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20,00 mg de trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (como 9,420 de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 120,980 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 8,000 mg, Acido esteárico 1,600 mg, LAY AQ H05001P4* 3,457 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,182 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 2,147 mg, Polietilenglicol 0,291 mg, Dióxido de Titanio 1,019 mg.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Condiciones de almacenamiento: Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30°C al abrigo de la luz, en su envase original.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Contenido: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 59.348
Laboratorios ASPEN S.A. - Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica
Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires,
Argentina


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Victoria Juárez
Avellaneda

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO (20 mg- 8,19mg) (20 comprimidos recubiertos) EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:37:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:37:54 -03:00

Proyecto de Rótulo Secundario

FRIRACIL
Trifluridina 20,00 mg / Tipiracilo 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

FRIRACIL 20,00 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20,00 mg de trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (como 9,420 de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 120,980 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 8,000 mg, Acido esteárico 1,600 mg, LAY AQ H05001P4* 3,457 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,182 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 2,147 mg, Polietilenglicol 0,291 mg, Dióxido de Titanio 1,019 mg.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Condiciones de almacenamiento: Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30°C al abrigo de la luz, en su envase original.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Contenido: Envases conteniendo 40 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 59.348
Laboratorios ASPEN S.A. - Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica
Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires,
Argentina


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica N.º 13.291
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
Aplicada

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO (20 mg- 8,19mg) (40 comprimidos recubiertos) EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:37:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:37:04 -03:00

Proyecto de Rótulo Secundario

FRIRACIL
Trifluridina 20,00 mg / Tipiracilo 8,19 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:

FRIRACIL 20,00 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20,00 mg de trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (como 9,420 de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 120,980 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 8,000 mg, Acido esteárico 1,600 mg, LAY AQ H05001P4* 3,457 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,182 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 2,147 mg, Polietilenglicol 0,291 mg, Dióxido de Titanio 1,019 mg.

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

Condiciones de almacenamiento: Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30°C al abrigo de la luz, en su envase original.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Contenido: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 59.348

Laboratorios ASPEN S.A. - Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires,
Argentina



LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica



Miriam Patricia Juárez
Avellaneda

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO SECUNDARIO (20 mg- 8,19mg) (60 comprimidos recubiertos) EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:36:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:36:01 -03:00

Proyecto de prospecto

FRIRACIL

Trifluridina 15,00 mg /Tipiracilo 6,14 mg

Trifluridina 20,00 mg /Tipiracilo 8,19 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

FRIRACIL 15,00 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15,00 mg de trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 90,735 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 6,000 mg, Acido esteárico 1,200 mg, LAY AQ H05001P4* 2,600 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 1,560 mg, Polietilenglicol 0,208 mg, Dióxido de Titanio 0,832 mg.

FRIRACIL 20,00 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20,00 mg de trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (como 9,420 de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes: Lactosa monohidrato 120,980 mg, Almidón de Maíz pregelatinizado 8,000 mg, Acido esteárico 1,600 mg, LAY AQ H05001P4* 3,457 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,182 mg.

*Fórmula LAY AQ H05001P4: Hidroxipropilmetilcelulosa 2,147 mg, Polietilenglicol 0,291 mg, Dióxido de Titanio 1,019 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos.

Código ATC: L01BC59

INDICACIÓN TERAPÉUTICA

FRIRACIL 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 irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Luego de 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


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Mercedes Juárez
AP 10000

directamente al ADN, así es como interfieren en la función del ADN para evitar la proliferación celular.

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

En estudios no-clínicos, 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, indica que este es el mecanismo de acción principal.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y seguridad de Trifluridina / Tipiracilo fue evaluada en un estudio de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (RECOURSE) 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 (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 ASC con una dosis inicial de 35 mg/m²/dosis.

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 (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 \geq 2 para el grupo de Trifluridina / Tipiracilo 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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Trifluridina / Tipiracilo en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer colorrectal metastásico que son resistentes al tratamiento (ver "Posología y Forma de Administración" para consultar la información sobre el uso pediátrico).

Pacientes de edad avanzada

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT


LORENA N. DURANTE
Farmacóloga M. N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Mercedes Juárez
APN 13.251

Absorción

Tras la administración oral de Trifluridina / Tipiracilo con [¹⁴C]-trifluridina, por lo 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 con [¹⁴C]- tipiracilo clorhidrato, por lo menos un 27% del tipiracilo clorhidrato que se administró, 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/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t_{max}) de trifluridina y tipiracilo clorhidrato fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

1 - En los análisis de farmacocinética (PK) de administración de dosis múltiples de Trifluridina / Tipiracilo (35 mg/m²/dosis, dos veces al día por 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_{max}) fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (Día 12 del Ciclo 1) de FRIRACIL que tras una dosis única (Día 1 del Ciclo 1).

Sin embargo, 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 mg/m²/dosis dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t_{max}) 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 mg/m²/dosis) aumentó la media del AUC_{0-last} de trifluridina 37 veces y la C_{max} 22 veces con una menor variabilidad en comparación con trifluridina sola (35 mg/m²/dosis).

Efecto de los alimentos

Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m² de Trifluridina / Tipiracilo 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_{max} de trifluridina, y el AUC y C_{max} 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 Forma de Administración").

Distribución

En plasma humano, la unión a proteínas de trifluridina fue de aproximadamente un 96% y trifluridina se unió principalmente a albumina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de tipiracilo clorhidrato fue menor al 8%. Luego de una dosis única de Trifluridina / Tipiracilo (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (V_{d/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 glucurónico. Se detectaron otros metabolitos secundarios, 85-63254-AP-1-DG-A-5A-DIM-AI-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 fue el metabolito principal sistemáticamente en plasma humano, orina y heces.

Eliminación

Tras la administración de múltiples dosis de Trifluridina / Tipiracilo 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/m^2) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento 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 [^{14}C]-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. Luego de una dosis única de FRIRACIL con [^{14}C]-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/m^2 dos veces al día), el AUC desde tiempo 0 a 10 horas (AUC₀₋₁₀) de trifluridina demostró que tiende 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/m^2 . Respecto a los otros parámetros de exposición a trifluridina y tipiracilo clorhidrato, parecen ser proporcionales a la dosis.

Farmacocinética en 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 clorhidrato.

Insuficiencia renal

De los 533 pacientes del estudio RECURSE que recibieron Trifluridina / Tipiracilo, 306 (57%) pacientes tenían función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$), 178 (33%) de los pacientes tenían insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} 60 \text{ a } 89 \text{ ml/min}$), y 47 (9%) tenía insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} 30 \text{ a } 59 \text{ ml/min}$), con datos incompletos para 2 pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos del estudio.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Trifluridina / Tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} = 60 \text{ a } 89 \text{ ml/min}$) fue similar a la de los pacientes con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Se observó una exposición más alta a FRIRACIL en pacientes con insuficiencia renal moderada ($\text{CrCl} = 30 \text{ a } 59 \text{ ml/min}$). La eliminación de creatinina (CrCl) estimada

fue una variable 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 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 clorhidrato, respectivamente. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo clorhidrato no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal terminal (ver sección “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

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 variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo clorhidrato. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al aclaramiento de trifluridina, con una correlación negativa. Para valores bajos de albúmina entre 2,2 y 3,5 g/dL, los valores correspondientes de aclaramiento varían entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, 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 anormal. 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 comparando con los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se observó correlación ni para trifluridina ni para tipiracilo clorhidrato 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 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 forma de administración”).

Gastrectomía

Hubo pocos pacientes que habían tenido una gastrectomía, por lo que no se pudo estudiar la influencia de la misma en los parámetros farmacocinéticos (1% del total).

Estudios de interacción in vitro

Trifluridina es un sustrato de TPasa, pero no es metabolizado por el citocromo P450 (CYP). 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 y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 humano. Por lo tanto, no se espera que trifluridina cause ó sea objeto de interacciones significativas con medicamentos mediadas 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 de, 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 Cmax 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 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

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 a la retirada del fármaco. Se observó blanqueamiento, rotura y malaoclusión 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 debe tratarse 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 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 sección 4.6). Trifluridina / Tipiracilo ha mostrado que causa letalidad y toxicidad embrio-fetal en ratas preñadas cuando se administra menores dosis que las utilizadas en uso clínico. No se han realizado estudios de desarrollo de toxicidad peri/post-natal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

FRIRACIL debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

La dosis inicial recomendada de FRIRACIL 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 21 días mientras se observen

beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1). La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.

En caso de olvido de dosis o se posponen, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas.

Tabla 1 – 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 en base a 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 2, Tabla 3 y Tabla 4

Tabla 2 - Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión

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

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

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Tabla 3 – Modificaciones recomendadas de la dosis para FRIRACIL 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 ($< 0.5 \times 10^9/L$) o trombocitopenia ($< 25 \times 10^9/L$) Grado 4 (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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel basal. • 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 4) • 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 4 – 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/m^2 a 30 mg/m^2					
30 mg/m^2	$< 1,09$	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
$\geq 2,29$	70	2	2	140	
Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m^2 a 25 mg/m^2					
25 mg/m^2	$< 1,10$	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

	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	1a	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 20/8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15/6,14 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 es recomendado un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver “Advertencias y Precauciones de empleo” y “Propiedades Farmacocinéticas”).

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

No es recomendada la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver “Advertencias y Precauciones de empleo”).

Insuficiencia hepática

- Insuficiencia hepática leve

No es recomendado un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

- Insuficiencia hepática moderada o grave

No es recomendada 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 Precauciones de empleo” y “Propiedades Farmacocinéticas”).

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años (ver "Reacciones Adversas" y "Propiedades Farmacológicas").

Son escasos los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años.

Población pediátrica

No es relevante el uso de Trifluridina / Tipiracilo en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico.

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la etnia del paciente (ver "Propiedades Farmacológicas"). Existen escasos datos de Trifluridina / Tipiracilo en pacientes de etnia Negra / Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

Forma de administración

FRIRACIL se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con 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 composición.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Supresión de la médula ósea

Trifluridina / Tipiracilo provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, que incluye 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 $< 75 \times 10^9/L$, ó 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 (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 tomar 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 REOURSE, un 9,4% de pacientes en el grupo de Trifluridina / Tipiracilo recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Trifluridina / Tipiracilo provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos y diarrea.

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Victoria Juárez
APN-DGA

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados de forma cuidadosa, 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 forma de administración”).

Insuficiencia renal

No es recomendado el uso de Trifluridina / Tipiracilo 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 no ha sido estudiado en estos pacientes (ver “Propiedades Farmacológicas”).

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 \geq 90 mL/min) o con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 a 89 mL/min). Además, se observó 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 “Propiedades Farmacológicas”). Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

Insuficiencia hepática

No es recomendado el uso de Trifluridina / Tipiracilo 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 “Propiedades Farmacológicas”).

Proteinuria

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

Intolerancia a la lactosa

Trifluridina / Tipiracilo contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa **no** deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS 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 citocromo humano P450 (CYP). La evaluación *in vitro* mostró que ni trifluridina, ni tipiracilo clorhidrato, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP (ver “Propiedades Farmacológicas”).

Estudios *in vitro* indicaron que trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por lo tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo clorhidrato es un sustrato de OCT2 y MATE1, por lo tanto, la concentración podría aumentar cuando Trifluridina / Tipiracilo se administre de forma simultánea con inhibidores de OCT2 o MATE1.

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Se requiere especial atención 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 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”).

No hay datos disponibles si Trifluridina / Tipiracilo puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

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 y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por lo 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 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 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 demostrado 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 eliminan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tipiracilo clorhidrato y/o sus metabolitos se eliminan 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 hay 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”).

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 haber fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento (ver sección “Reacciones Adversas”).

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Trifluridina / Tipiracilo son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que reciben Trifluridina / Tipiracilo 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 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, en el ensayo clínico Fase III (RECOURSE) controlado con placebo, se muestran en la Tabla 5. 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 según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
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 5 - Reacciones adversas notificadas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con Trifluridina / Tipiracilo en el ensayo clínico de Fase III (RECOURSE)

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) ^a	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
APN

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 Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia Monocitosis	Pancitopenia Granulocitopenia 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

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) ^a	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica Mareo Cefalea	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensación de ardor Letargia

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopía Catarata Conjuntivitis Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestia en el oído
Trastornos cardiacos			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 Epistaxis

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) ^a	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
---	----------------	------------	-----------------

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica N.º 13.291
Directora Técnica


Miriam Alejandra Juárez
Farmacéutica N.º 13.291
Directora Técnica

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

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) ^a	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
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
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 hepáticas 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 Lactatodeshidrogenasa 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.

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Pacientes de edad avanzada

Pacientes con 65 años de edad o mayores que recibieron Trifluridina / Tipiracilo 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 (RECOURSE), las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Trifluridina / Tipiracilo (5,6%) comparando con aquellos que recibieron placebo (1,9%).

Proteinuria

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

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 RECOURSE (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 en comparación con 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIS

La dosis más alta de Trifluridina / Tipiracilo 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.

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

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia

toxicológica:

Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777;

Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247;

Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

CONSERVACIÓN

Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30°C al abrigo de la luz, en su envase original.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

PRESENTACIONES

FRIRACIL 15,00 mg/ 6,14 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos

FRIRACIL 20,00 mg/ 8,19 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado N° 59.348

Laboratorios ASPEN S.A Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 12.291
Directora Técnica


Miriam Estela Juárez
Aplicada

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Página 110 de 123



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. FRIRACIL EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:40:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:41:01 -03:00

Proyecto de Información para el Paciente

FRIRACIL

Trifluridina 15,00 mg /Tipiracilo 6,14 mg
Trifluridina 20,00 mg /Tipiracilo 8,19 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
Industria Argentina

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final del texto incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

COMPOSICIÓN:

Trifluridina / Tipiracilo clorhidrato 15,00 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 15,00mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes:

Lactosa monohidrato 90,735 mg, Almidón de maíz pregelatinizado 6,000 mg, Acido esteárico 1,200 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 1,560 mg, Polietilenglicol 0,208 mg, Dióxido de Titanio 0,832 mg.

Trifluridina / Tipiracilo clorhidrato 20,00 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene 20,00 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de Tipiracilo Clorhidrato).

Excipientes:

Lactosa monohidrato 120,980 mg, Almidón de maíz pregelatinizado 8,000 mg, Acido esteárico 1,600 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 2,147 mg, Polietilenglicol 0,291 mg, Dióxido de Titanio 1,019 mg, Óxido de Hierro Rojo 0,182 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es FRIRACIL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FRIRACIL
3. Cómo tomar FRIRACIL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de FRIRACIL
6. Información adicional

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Alejandra Juárez
Página 111 de 123

1. Qué es FRIRACIL y para qué se utiliza

FRIRACIL es un tipo de quimioterapia para el cáncer que pertenece al grupo de medicamentos llamado “medicamentos citostáticos antimetabólicos”.

FRIRACIL 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.

FRIRACIL 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 tomar FRIRACIL?

No tome FRIRACIL:

- Si es alérgico a trifluridina o tipiracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento descritos en composición.

No tome FRIRACIL si lo indicado en el punto anterior le aplica a usted. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar FRIRACIL

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar FRIRACIL si:

- Tiene problemas de riñón
- Tiene problemas de hígado

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

El tratamiento puede causar los siguientes efectos adversos (ver 4. “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

Su médico le realizará un análisis de sangre antes de cada ciclo de FRIRACIL. Comienza un nuevo ciclo cada 4 semanas. Las pruebas son necesarias porque FRIRACIL 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.

Toma de FRIRACIL con otros medicamentos

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.

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Patricia Juárez
APN-DGA

Esto se debe a que FRIRACIL puede afectar al modo de actuación de otros medicamentos. Del mismo modo que otros medicamentos pueden afectar al modo de actuación de FRIRACIL. 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 FRIRACIL. Consulte a su médico si debe cambiar a otro medicamento diferente para el VIH. Informe a su médico antes de tomar FRIRACIL si cualquiera de los puntos anteriores le aplica (o si no está 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. FRIRACIL puede dañar al feto.

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

No amamantar si está tomando FRIRACIL ya que se desconoce si FRIRACIL se elimina en 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 FRIRACIL 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.

FRIRACIL contiene lactosa

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

3. ¿Cómo tomar FRIRACIL?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente 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 FRIRACIL 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 descanse 2 días, no tome el medicamento
- **Semana 2**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descanse 2 días, no tome el medicamento
- **Semana 3**
 - No tome el medicamento

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

Semana 4

- No tome el medicamento

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

FRIRACIL 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.

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 FRIRACIL del que debe

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

Si olvidó tomar FRIRACIL

Si olvida una dosis, consulte a 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. Posibles efectos adversos

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 2. Qué necesita saber antes de tomar FRIRACIL?).
 - Anemia (*muy frecuente*). Los signos incluyen sensación de dificultad para respirar, cansancio o palidez (ver 2. Qué necesita saber antes de tomar FRIRACIL?).
 - 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 subileo (*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 2. Qué necesita saber antes de tomar FRIRACIL?).
 - 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 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.

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

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
- 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

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT

- 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
- 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

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 este prospecto.

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.aspx> llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13.251
Directora Técnica


Miriam Victoria Juárez
Página 116 de 123

5. Conservación de FRIRACIL

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 30° C al abrigo de la luz, en su envase original.

6. Información adicional Aspecto del producto

FRIRACIL 15 mg es un comprimido recubierto con película, blanco, biconvexo, redondo

FRIRACIL 20 mg es un comprimido recubierto con película, rojo pálido, biconvexo, redondo.

Presentaciones

FRIRACIL 15,00 mg/ 6,14 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos

FRIRACIL 20,00 mg/ 8,19 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N°59.348


Laboratorios ASPEN S.A Remedios 3439 (C1407AJC) C.A.B.A

Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en Laprida 43, CP B1870CNA, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina



LORENA N. DURANTE
Farmacéutica, M.N. 13.221
Directora Técnica



Miriam Victoria Juárez
Apoderada

IF-2021-86367254-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. FRIRACIL EX-2021-85714689- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.07 12:42:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.07 12:42:29 -03:00