



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:** DI-2024-4313-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 14 de Mayo de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000793-22-8

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000793-22-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

**CONSIDERANDO:**

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 04/04/2024 17:31:52, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 04/04/2024 17:31:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 01/11/2023 17:34:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 01/11/2023 17:34:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF / 0 - 01/11/2023 17:34:14, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 01/11/2023 17:34:14 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO KEMEX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 10/04/2024 15:45:28 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 8°.- 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° 1-0047-2000-000793-22-8

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.05.14 14:32:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## Información para el Paciente

### Trifluridina-Tipiracilo Kemex

Trifluridina-Tipiracilo

15 mg - 6,14 mg / 20 mg – 8,19 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta  
Industria Argentina

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 Trifluridina-Tipiracilo Kemex y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trifluridina-Tipiracilo Kemex
3. Cómo tomar Trifluridina-Tipiracilo Kemex
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trifluridina-Tipiracilo Kemex
6. Información adicional

#### 1. Qué es Trifluridina-Tipiracilo Kemex y para qué se utiliza

Trifluridina-Tipiracilo Kemex es un tipo de quimioterapia para el cáncer que pertenece al grupo de medicamentos llamado “medicamentos citostáticos antimetabolitos”.

Trifluridina-Tipiracilo Kemex 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.

Trifluridina-Tipiracilo Kemex se utiliza para tratar adultos con cáncer de colon o recto – también llamado cáncer “colorrectal” y cáncer de estómago (incluyendo cáncer de la unión entre el esófago y el estómago).

- 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 Trifluridina-Tipiracilo Kemex?

No tome Trifluridina-Tipiracilo Kemex:

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

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

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Trifluridina-Tipiracilo Kemex si:

- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado

Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar Trifluridina-Tipiracilo Kemex.

El tratamiento puede causar los siguientes efectos adversos (ver “Posibles efectos Adversos”):

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

### Pruebas y controles

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

Esto se debe a que Trifluridina-Tipiracilo Kemex puede afectar al modo de actuación de otros medicamentos. Del mismo modo que otros medicamentos pueden afectar al modo de actuación de Trifluridina-Tipiracilo Kemex.

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 Trifluridina-Tipiracilo Kemex. Consulte a su médico si debe cambiar a otro medicamento diferente para el VIH.

Informe a su médico antes de tomar Trifluridina-Tipiracilo Kemex 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. Trifluridina-Tipiracilo Kemex puede dañar al feto.

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

No amamantar si está tomando Trifluridina-Tipiracilo Kemex ya que se desconoce si Trifluridina-Tipiracilo Kemex pasa a la leche materna.

## **Anticonceptivos**

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

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

## **Conducción y uso de máquinas**

No se sabe si Trifluridina-Tipiracilo Kemex 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.

## **Trifluridina-Tipiracilo Kemex 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 Trifluridina-Tipiracilo Kemex?**

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 y si tiene problemas de riñón.

Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar cada vez. Tomará una dosis 2 veces al día.

### **Cómo tomarlo**

Tomará Trifluridina-Tipiracilo Kemex 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
- Semana 4
- No tome el medicamento

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

Trifluridina-Tipiracilo Kemex se presenta en dos dosis. Su médico puede recetarle ambas dosis para llegar a su dosis prescrita.

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 Trifluridina-Tipiracilo Kemex del que debe, hable con su médico o vaya al hospital inmediatamente. Lleve la/s caja(s) de medicamento con usted.

#### **Si olvidó tomar Trifluridina-Tipiracilo Kemex**

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 bacteriana o fúngica.
- Anemia (muy frecuente). Los signos incluyen sensación de dificultad para respirar, cansancio o palidez.
- Vómitos (muy frecuente) y diarrea (muy frecuente), que pueden producir deshidratación si son graves o persistentes.
- Problemas gastrointestinales graves: dolor abdominal (frecuente), ascitis (poco frecuente), colitis (poco frecuente), pancreatitis aguda (poco frecuente), íleo (poco frecuente) y subíleo (poco frecuente). Los signos incluyen dolor intenso de estómago o abdominal que pueden estar asociados con vómitos, obstrucción intestinal u obstrucción parcial, fiebre o inflamación del abdomen.
- Trombocitopenia (muy frecuente). Los signos incluyen cardenales o sangrado inusual (ver. Qué necesita saber antes de tomar Trifluridina-Tipiracilo Kemex?).
- 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. Los signos incluyen dificultad al respirar, falta de aire con tos o fiebre.

Alguno de estos efectos adversos graves puede provocar la muerte.

## Otros efectos adversos

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

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

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- fiebre
- pérdida de pelo
- pérdida de peso
- cambios en el gusto
- estreñimiento
- 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
- 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.

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 del número de células blancas de la sangre llamadas monocitos
- aumento en el nivel de lactato deshidrogenasa en su sangre
- niveles bajos de fosfatos, sodio, potasio o calcio en su sangre



- niveles reducidos de células blancas sanguíneas llamadas granulocitos o monocitos - puede aumentar su riesgo de padecer infecciones
- niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), aumento de los niveles de sodio, urea, creatinina y potasio en su sangre
- resultados analíticos en sangre indicando inflamación (proteína C-reactiva aumentada)
- dolor de oídos
- sensación giratoria (vértigo)
- sensación de mareo, dolor de cabeza
- 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
- enrojecimiento de la piel
- hinchazón o dolor en sus articulaciones o en el dedo gordo del pie
- dolor o molestia 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 víricas
- tos, sensación de dificultad para respirar, infección de los senos nasales, garganta, vías respiratorias o pulmones, infección torácica.
- 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
- 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 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.asp> o 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.

### 5. Conservación de Trifluridina-Tipiracilo Kemex

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 a temperatura ambiente no mayor a 30°C en su envase original.

### Presentaciones

Trifluridina-Tipiracilo Kemex 15 – 6,14: 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

Trifluridina-Tipiracilo Kemex 20 – 8,19: 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud Certificado N°

Laboratorio Kemex S.A – Nazarre 3446/54 (C1417DHX) CABA

Dirección Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Fecha última revisión:



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

## PROYECTO DE PROSPECTO

### Trifluridina-Tipiracilo Kemex

Trifluridina 15 mg -Tipiracilo 6,14 mg

Trifluridina 20 mg -Tipiracilo 8,19 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO KEMEX (15/6,14) contiene:

<b>Trifluridina</b>	<b>15,000 mg</b>
<b>Tipiracilo (Como HCl)</b>	<b>6,140 mg 7,065mg</b>
Lactosa Monohidrato	90,735 mg
Almidón Pregelatinizado	6,000 mg
Ácido Esteárico	1,200 mg
Alcohol polivinílico*	1,600 mg
Dióxido de titanio*	1,000 mg
Polietilenglicol*	0,800 mg
Talco*	0,600 mg

\*Componentes del Opadry II White

Cada comprimido recubierto de TRIFLURIDINA/TIPIRACILO KEMEX (20/8,19) contiene:

<b>Trifluridina</b>	<b>20,000 mg</b>
<b>Tipiracilo (Como HCl)</b>	<b>8,190 mg 9,420 mg</b>
Lactosa Monohidrato	120,980 mg
Almidón Pregelatinizado	8,000 mg
Ácido Esteárico	1,600 mg
Alcohol polivinílico*	2,100 mg
Dióxido de titanio*	1,300 mg
Polietilenglicol*	1,100 mg
Talco*	0,800 mg

\*Componentes del Opadry II White

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, antimetabolito

Código ATC: L01BC59.

## INDICACIONES TERAPEUTICAS

### Cáncer colorrectal

Trifluridina-Tipiracilo Kemex está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico 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.

### Cáncer gástrico

Trifluridina-Tipiracilo Kemex está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada (ver Eficacia clínica y seguridad).

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

### **Mecanismo de acción:**

Trifluridina-Tipiracilo Kemex 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).

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

Sin embargo, trifluridina es rápidamente degradada por TPasa y rápidamente metabolizada por un efecto de primer paso tras la administración oral, esto explica la adición del inhibidor de TPasa, tipiracilo 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, sugiere este mecanismo de acción como el principal

### **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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

#### *Estudio aleatorizado de fase III de Trifluridina - tipiracilo como monoterapia frente a placebo.*

La eficacia clínica y seguridad de trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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 secundarias fueron la supervivencia 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 clorhidrato (N=534) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o el placebo correspondiente (N=266) más el BSC. La dosificación de trifluridina - tipiracilo clorhidrato se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup> /dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto mismo repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver Posología - Modo de administración).

De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, el 61% eran varones, el 58% eran Caucásicos/Blancos, el 35% eran Asiáticos/Orientales, y el 1% eran Negros/Afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG de 0 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 irinotecán. Todos menos 1 paciente recibieron bevacizumab, y todos menos 2 pacientes con tumores KRAS tipo nativo recibieron panitumumab o cetuximab. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio.

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

Tabla 1 - Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (RECOURSE) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

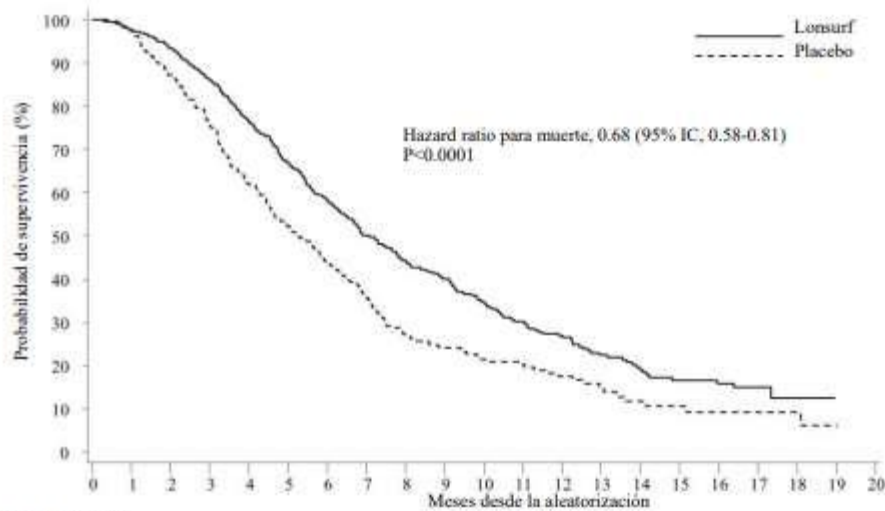
	<b>Lonsurf más BSC (N=534)</b>	<b>Placebo más BSC (N=266)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001 (unilateral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

<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley

<sup>c</sup> Análisis del rango logarítmico estratificado (estratos: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, región)

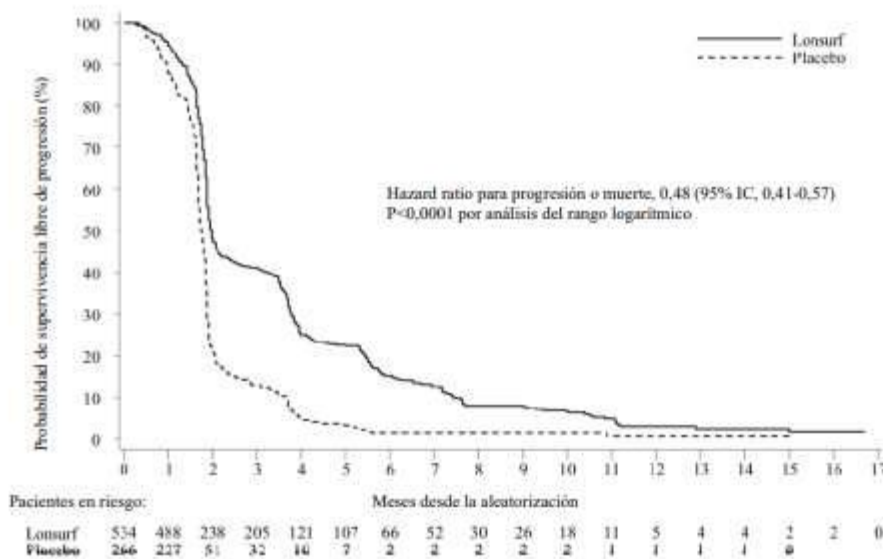
**Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (RECOURSE)**



Pacientes en riesgo:

Lonsurf	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 cáncer colorrectal metastásico (RECOURSE)**



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

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

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

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

La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alta en los pacientes tratados con trifluridina – tipiracilo clorhidrato (44% vs 16%, p < 0,0001).

El tratamiento con trifluridina – tipiracilo clorhidrato 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 clorhidrato 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.

## Estudio aleatorizado de fase III de trifluridina - tipiracilo en combinación con bevacizumab frente a trifluridina – tipiracilo

La eficacia clínica y la seguridad de trifluridina – tipiracilo clorhidrato en combinación con bevacizumab, frente a trifluridina - tipiracilo en monoterapia, fueron evaluadas en un estudio fase III, internacional, aleatorizado, abierto (SUNLIGHT) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con un máximo de dos regímenes previos de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada, incluyendo una fluoropirimidina, irinotecán, oxaliplatino, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF y/o un anticuerpo monoclonal anti-EGFR para pacientes con un tumor RAS de tipo nativo. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (SG) y la variable secundaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

En total, 492 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir trifluridina - tipiracilo clorhidrato con bevacizumab (N = 246) o trifluridina - tipiracilo clorhidrato en monoterapia (N = 246).

Los pacientes recibieron trifluridina – tipiracilo clorhidrato (dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup> ) administrado por vía oral dos veces al día los Días 1 a 5 y los Días 8 a 12 de cada ciclo de 28 días sólo o combinado con bevacizumab (5 mg/kg) administrado por vía intravenosa cada 2 semanas (los días 1 y 15) de cada ciclo de 4 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver posología – modo de administración). No se permitió la monoterapia con bevacizumab.

Las características basales estaban en general equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 20-90), con un 44% ≥ 65 años y un 12% ≥ 75 años, el 52% de los pacientes eran varones y el 95% eran de raza blanca, el 46% tenían ECOG PS 0 y el 54% ECOG PS 1. La localización primaria de la enfermedad era el colon (73%) o el recto (27%). En general, el 71% de los pacientes tenían un tumor RAS mutado. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5 meses en el grupo trifluridina – tipiracilo clorhidrato-bevacizumab y de 2 meses en el grupo trifluridina – tipiracilo clorhidrato. Un total del 92% de los pacientes recibió dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso para el CCR avanzado, el 5% recibió uno y el 3% recibió más de dos. Todos los pacientes recibieron previamente fluoropirimidina, irinotecán y oxaliplatino, el 72% recibieron previamente un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, el 94% de los pacientes con un tumor de tipo RAS nativo recibieron previamente un anticuerpo monoclonal antiEGFR.

Trifluridina - tipiracilo clorhidrato en combinación con bevacizumab dio lugar a una mejora estadísticamente significativa de la SG y la SLP en comparación con trifluridina - tipiracilo clorhidrato en monoterapia (véanse la Tabla 2 y las Figuras 3 y 4).



Tabla 2 - Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (SUNLIGHT) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

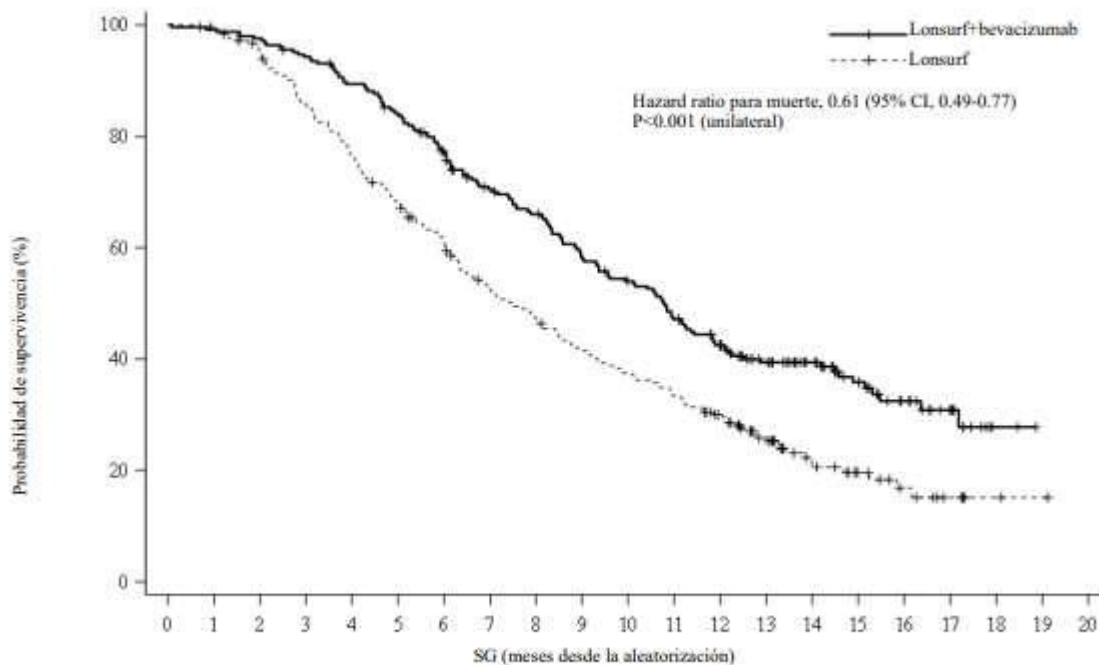
	<b>Lonsurf más bevacizumab (N=246)</b>	<b>Lonsurf (N=246)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Hazard ratio [95% IC]	0,61 [0,49; 0,77]	
Valor p <sup>c</sup>	< 0,001 (unilateral)	
<b>Supervivencia libre de progresión (por investigador)</b>		
Número de progresión o muerte, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Mediana SLP (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Hazard ratio [95% CI]	0,44 [0,36; 0,54]	
Valor p <sup>c</sup>	< 0.001 (unilateral)	

<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley

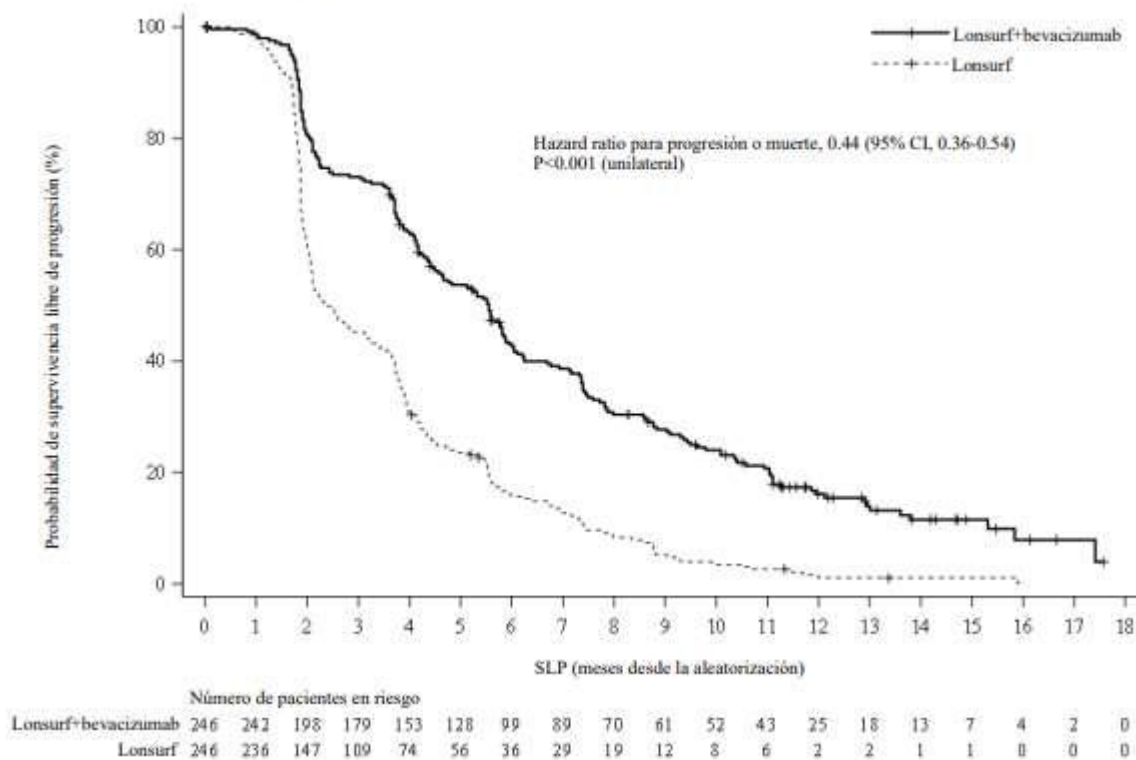
<sup>c</sup> Análisis de rango logarítmico estratificado (estratos: región, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, estado del gen RAS)

**Figura 3- Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (SUNLIGHT)**



	Número de pacientes en riesgo																				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Lonsurf+bevacizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
Lonsurf	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

**Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (SUNLIGHT)**



El beneficio en SG y SLP se observó de forma consistente, en todos los estratos de aleatorización y subgrupos preespecificados, incluyendo sexo, edad (< 65, ≥ 65 años), localización de la enfermedad primaria (derecha, izquierda), estado funcional ECOG (0, ≥1), resección quirúrgica previa, número de localizaciones metastásicas (1-2, ≥ 3), índice neutrófilos/linfocitos (INL < 3, INL ≥ 3), número de regímenes farmacológicos metastásicos previos (1, ≥ 2), estado del gen BRAF, estado de MSI, bevacizumab previo y regorafenib posterior.

### Cáncer gástrico metastásico

La eficacia clínica y la seguridad de trifluridina - tipiracilo clorhidrato fue evaluada en un estudio Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (TAGS) en pacientes con cáncer gástrico metastásico previamente tratado (incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica), que habían sido tratados anteriormente con al menos dos regímenes previos de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada, incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidinas, platino y taxano o irinotecán, además de terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) si procede. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global (TRG), la tasa de control de la enfermedad (TCE), el tiempo de deterioro del estado funcional 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 clorhidrato (N = 337) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o placebo (N = 170) más el BSC. La dosificación de trifluridina - tipiracilo clorhidrato se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup> /dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5

días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver posología – modo de administración).

De los 507 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era 63 años, el 73% eran varones, 70% eran blancos, el 16% eran asiáticos y < 1% eran negros/afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 o 1. El cáncer primario era gástrico (71,0%) o cáncer 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% recibieron previamente quimioterapia basada en platino y 90,5% recibieron previamente tratamiento con taxanos. Aproximadamente la mitad de los pacientes (55,4%) recibieron previamente irinotecán, 33,3% recibieron previamente ramucirumab, y 16,6% recibió previamente 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 supervivencia global (SG) del estudio, realizado tal y como se planeó con el 76% (N=384) de los acontecimientos, demostró que trifluridina – tipiracilo clorhidrato más BSC resultó en una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación al placebo más BSC con un hazard ratio (HR) de 0,69 (95% IC: 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 clorhidrato. La mediana de la supervivencia global fue 5,7 meses (95% IC: 4,8; 6,2) para el grupo de trifluridina - tipiracilo clorhidrato versus 3,6 meses (95% IC: 3,1; 4,1) para el grupo placebo; con una tasa de supervivencia al año de 21,2% y 13,0%, respectivamente.

La SLP aumentó significativamente en los pacientes que recibieron trifluridina – tipiracilo clorhidrato más BSC en comparación con los pacientes que recibieron placebo más BSC (HR de 0,57; 95% IC [0,47 a 0,70]; p < 0,0001 (ver Tabla 3, Figura 5 y Figura 6).

Tabla 3 – Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (TAGS) en pacientes con cáncer gástrico metastásico

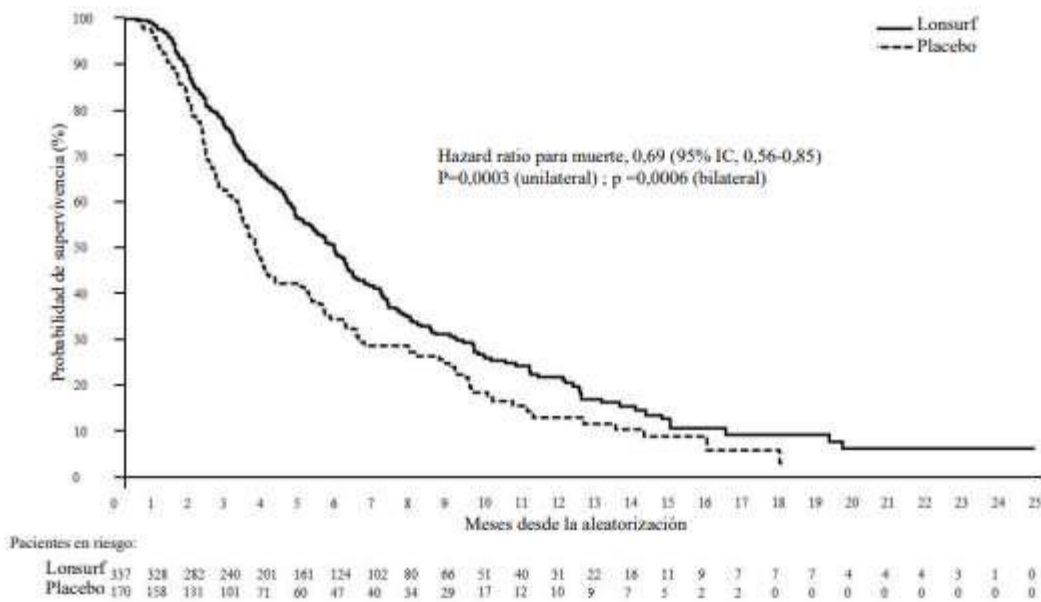
	<b>Lonsurf más BSC (N=337)</b>	<b>Placebo más BSC (N=170)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Hazard ratio [95% IC]	0,69 [0,56; 0,85]	
Valor de p <sup>c</sup>	0,0003 (unilateral), 0,0006 (bilateral)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de progresión o muerte, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Mediana SLP (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Hazard ratio [95% CI]	0,57 [0,47; 0,70]	
Valor de p <sup>c</sup>	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier

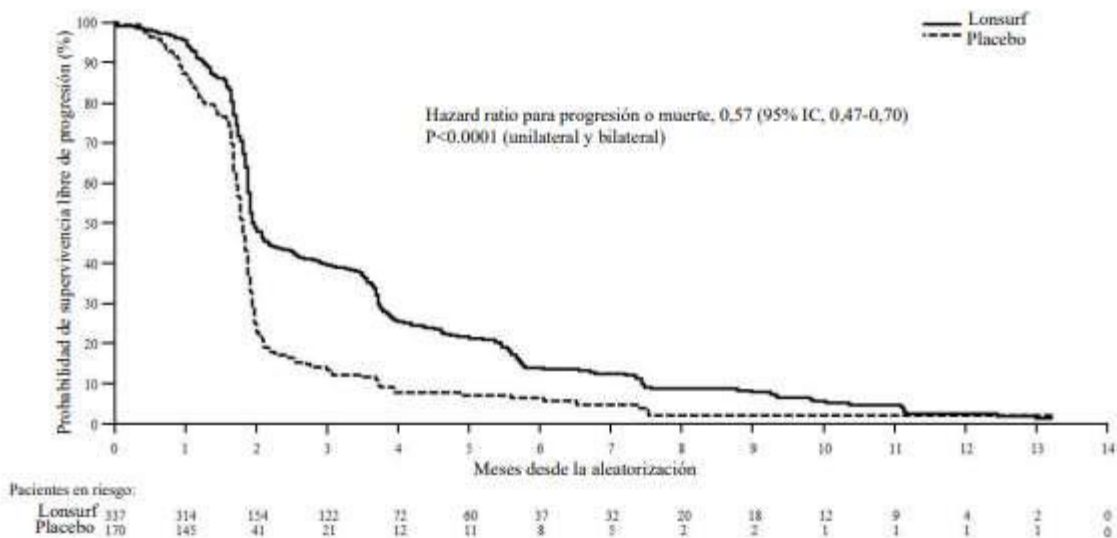
<sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley

<sup>c</sup> Análisis del rango logarítmico estratificado (estratos: región, estado funcional basal ECOG, previo al tratamiento con ramucirumab)

**Figura 5 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico metastásico (TAGS)**



**Figura 6 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico (TAGS)**



El beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión se observó repetidamente, en todos los estratos de aleatorización y en la mayoría de los subgrupos pre-especificados, incluyendo sexo, edad (< 65; ≥ 65 años), raza, estado funcional ECOG, tratamiento previo con ramucirumab, tratamiento previo con irinotecán, número de tratamientos previos (2; 3; ≥4), gastrectomía previa, lugar del tumor primario (gástrico; unión gastroesofágica) y estado HER2.

La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) no fue significativamente mayor en pacientes tratados con trifluridina – tipiracilo clorhidrato (4,5% vs 2,1 %, valor de p = 0,2833) pero la tasa de control de la enfermedad (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue

significativamente mayor en pacientes tratados con trifluridina – tipiracilo clorhidrato (44,1% vs 14,5%,  $p < 0,0001$ ).

La mediana de tiempo para el empeoramiento del estado funcional ECOG a  $\geq 2$  fue de 4,3 meses para el grupo con trifluridina - tipiracilo clorhidrato versus 2,3 meses para el grupo con placebo con un HR de 0,69 (95% IC: 0,562; 0,854), valor de  $p = 0,0005$ .

Pacientes de edad avanzada

Existen escasos datos en pacientes de 75 años y mayores tratados con trifluridina – tipiracilo clorhidrato:

- 87 pacientes (10%) en datos agrupados de los estudios RECURSE y TAGS, de los que 2 pacientes tenían 85 años o más. El efecto de trifluridina – tipiracilo clorhidrato sobre la supervivencia global fue similar en los pacientes  $< 65$  años y  $\geq 65$  años de edad.

- 58 pacientes (12%) de 75 años de edad y mayores, de los cuales 1 paciente tenía 85 años o más en el estudio SUNLIGHT. El efecto de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en combinación con bevacizumab sobre la supervivencia global fue similar en pacientes  $< 65$  años y  $\geq 65$  años de edad.

## FARMACOCINÉTICA

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, CYP2D6 o CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que trifluridina cause o sea objeto de Interacciones significativas con medicamentos mediadas por CYP. No se puede excluir un efecto Inductivo de tipiracilo clorhidrato sobre las isoformas humanas del 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  $C_{max}$  en plasma humano en estado estacionario. Por tanto, no es probable que cause una interacción con otros medicamentos, a las dosis recomendadas, debido a la inhibición de OCT2 y MATE1. El transporte de tipiracilo clorhidrato por OCT2 y MATE1 puede verse afectado cuando trifluridina - tipiracilo clorhidrato se administra de forma concomitante con inhibidores de OCT2 y MATE1.

## Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia y seguridad de trifluridina - tipiracilo clorhidrato fue comparada entre un grupo de alta exposición ( $>$  mediana) y un grupo de baja exposición ( $<$  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 2  $>$  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%).

## Absorción

Tras la administración oral de trifluridina - tipiracilo clorhidrato con [14 C]- Trifluridina, al menos un 57% de la trifluridina administrada se absorbió y sólo un 3% de la dosis se excretó en las heces. Tras la administración oral de trifluridina - tipiracilo clorhidrato con [14C]-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 clorhidrato (35 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t<sub>max</sub>) 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 clorhidrato (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis, dos veces al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas seguido de 14 días de descanso, repetido cada 4 semanas), el área bajo la curva concentración-tiempo de trifluridina desde tiempo 0 hasta la última concentración medible (AUC<sub>0-iast</sub>) fue aproximadamente 3 veces más alta y la máxima concentración (C<sub>max</sub>) fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (Día 12 del Ciclo 1) de trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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 clorhidrato. Tras múltiples dosis de trifluridina - tipiracilo clorhidrato (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t<sub>max</sub>) el 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 clorhidrato (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis) aumentó la media del AUC<sub>0-iast</sub> de trifluridina 37 veces y la C<sub>máx</sub> 22 veces con una variabilidad reducida en comparación con trifluridina sola (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis).

## Efecto de la comida

Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m<sup>2</sup> de trifluridina - tipiracilo clorhidrato a 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<sub>máx</sub> de trifluridina, y el AUC y C<sub>máx</sub>, de tipiracilo clorhidrato disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En estudios clínicos trifluridina - tipiracilo clorhidrato se administró en el plazo de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

## Distribución

La unión a proteínas de trifluridina en plasma humano fue de aproximadamente un 96% y trifluridina se unió principalmente a albúmina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de tipiracilo clorhidrato fue menor al 8% tras una dosis única de trifluridina - tipiracilo clorhidrato (35 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (V<sub>d</sub>/F) de trifluridina y tipiracilo clorhidrato fue de 21L y 333L, respectivamente.

## Metabolismo

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

Tipiracilo 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 clorhidrato 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  $t_{2de}$  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 clorhidrato (35 mg/m<sup>2</sup>) 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 clorhidrato con [<sup>14</sup>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. Tras una dosis única de trifluridina - tipiracilo clorhidrato con [<sup>14</sup>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<sup>2</sup> dos veces al día), el AUC desde tiempo 0 a 10 horas (AUC 0-10) de trifluridina tendió a incrementar más de lo esperado en base al aumento de dosis; sin embargo, el aclaramiento oral (Cl/F) y el volumen de distribución aparente (Vd/F) de trifluridina fueron generalmente constantes en el rango de dosis de 20 a 35 mg/m<sup>2</sup>. 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 farmacocinética poblacional, la edad, el sexo o la raza no tienen efecto clínico relevante en la farmacocinética de trifluridina o tipiracilo clorhidrato.

#### **Insuficiencia renal**

En un estudio clínico que recibieron trifluridina - tipiracilo clorhidrato, el (57%) de los pacientes tenían función renal normal (CrCl 90 ml/min), el (33%) de los pacientes tenían insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min), y el (9%) tenía insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min). Los pacientes con Insuficiencia renal grave no fueron incluidos en el estudio.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CrCl 90ml/min). Se observó una exposición más alta a trifluridina - tipiracilo clorhidrato en pacientes

con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). La eliminación de creatinina (CrCl) estimada fue una covariable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo clorhidrato. El cociente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada en comparación con los pacientes con la función renal normal 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.

### Insuficiencia hepática

En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo fosfatasa alcalina (ALP; 36-2322 U/l), aspartato aminotransferasa (AST; 11-197 U/l), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/l), y bilirrubina total (0,17-3,20 mg/dl) no fueron covariables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo clorhidrato. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo clorhidrato no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Grupos C y D de los Criterios del NCI). 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 oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

### Gastrectomía

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

### POSOLOGIA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Trifluridina-Tipiracilo Kemex debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

La dosis inicial recomendada de Trifluridina-Tipiracilo Kemex en adultos es 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (ver "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 4). La dosis se debe redondear al incremento de 5 mg más cercano. La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.

Si se omiten dosis o se posponen, el paciente no debe recuperar las dosis omitidas.

**Tabla 4 Cálculo de la dosis inicial en base al área de superficie corporal (ASC)**

Dosis inicial	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis		Dosis total diaria (mg)
			15mg	20mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	<1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	>2,30	80	0	4	160



### Ajustes de dosis recomendados

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m<sup>2</sup> 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 5, Tabla 6 y Tabla 7.

**Tabla 5- Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión**

Parámetros	Criterios de Interrupción	Criterios de reanudación <sup>3</sup>
Neutrófilos	< 0,5 x 10 <sup>12</sup> /L	>1,5x10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	<50x 10 <sup>9</sup> /L	& 75 x 10 <sup>9</sup> /L

<sup>3</sup> 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 6- Modificaciones recomendadas de la dosis en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas**

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril</li> <li>• Neutropenia (&lt; 0,5 x 10<sup>3</sup>/L) o trombocitopenia (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L) Grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo</li> <li>• 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a grado 1 o al nivel basal.</li> <li>• Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en 5 mg/m<sup>2</sup>/dosis, desde el nivel de dosis previo (tabla 4).</li> <li>• Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínimas de 20 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces al día.</li> <li>• No aumentar la dosis después de haberla reducido.</li> </ul>

CTCAE<sup>™</sup>: Criterio común de terminología de eventos adversos

**Tabla 7- Reducción de la dosis en base al área de superficie corporal (ASC)**

Dosis reducida	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis en mg (2 x día)	Comprimidos por dosis (2 x día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg	20 mg	
<b>Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m<sup>2</sup> a 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></b>	<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	1,30
	>2,29	70	2	2	140

Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m <sup>2</sup> a 25 mg/m <sup>2</sup>					
25 mg/m <sup>2</sup>	<1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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/m <sup>2</sup> a 20 mg/m <sup>2</sup>					
20 mg/m <sup>2</sup>	<1,14	20	0	1	40
	1,14-1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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

<sup>a</sup> A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg por la tarde.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

- Insuficiencia renal leve (CrCl 60 o 89 ml/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min)  
No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 ml/min) o insuficiencia renal terminal.  
No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

### Insuficiencia Hepática

- Insuficiencia hepática leve  
No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con Insuficiencia hepática leve.
- Insuficiencia hepática moderada a grave  
No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

### Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes: > 65 años. Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

### Población pediátrica

El uso de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorectal metastásico no es relevante.

### Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente. Existen escasos datos de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

### **Forma de administración**

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

### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Supresión de la médula ósea**

Trifluridina - tipiracilo clorhidrato provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

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

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es  $< 1,5 \times 10^9/l$ , si el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/l$ , o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con trifluridina - tipiracilo clorhidrato. 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 un estudio clínico, un 9,4% de pacientes en el grupo de trifluridina - tipiracilo clorhidrato recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

#### **Toxicidad gastrointestinal**

Trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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.

#### **Insuficiencia renal**

No se recomienda el uso de trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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 clorhidrato no ha sido estudiado en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min) tuvieron una incidencia más alta (definida como una diferencia de al menos 5%) de eventos adversos  $\geq$  Grado 3, eventos adversos graves y, aplazamientos y reducciones de la dosis comparados con los pacientes con función renal normal (CrCl  $> 90$  ml/min) o con insuficiencia renal leve (Crcl = 60 a 89 ml/min). Además, se observó 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. Los pacientes con insuficiencia renal moderada deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

### **Insuficiencia hepática**

No se recomienda el uso de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en pacientes con Insuficiencia hepática moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D) ya que trifluridina - tipiracilo clorhidrato no ha sido estudiado en estos pacientes.

### **Proteinuria**

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo.

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

### **Interacciones medicamentosas**

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 FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP. No se puede excluir un efecto Inductivo de tipiracilo sobre las isoterms humanas del CYP.

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 hidrodoruro es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando trifluridina - tipiracilo clorhidrato se administra 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 clorhidrato, 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.

Se desconoce si trifluridina - tipiracilo clorhidrato puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:**

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

##### **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 mala oclusión en los dientes de ratas tratadas con trifluridina - tipiracilo hidrocorturo, lo cual se consideró específico de roedores y no relevante en humanos.

### **Carcinogénesis/ 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 clorhidrato debe tratarse como un carcinógeno potencial.

### **Deterioro de la fertilidad:**

Los resultados de estudios en animales no sugieren un efecto de trifluridina y tipiracilo clorhidrato en la fertilidad de ratas macho 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. Trifluridina - tipiracilo clorhidrato ha mostrado que causa letalidad embrio-fetal y toxicidad embrio-fetal en ratas preñadas cuando se administra a dosis menores que las utilizadas en uso clínico. No se han realizado estudios de desarrollo de toxicidad peri/post-natal.

### **Embarazo**

No hay datos relativos al uso de trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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. Trifluridina - tipiracilo clorhidrato no se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con trifluridina - tipiracilo clorhidrato.

### **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 clorhidrato 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 clorhidrato y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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.

### **Fertilidad**

No existen datos disponibles sobre el efecto de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en la fertilidad humana. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en la fertilidad de machos o hembras.

### **Lactancia**

Se desconoce si trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con trifluridina - tipiracilo clorhidrato.

### **Uso pediátrico**

El uso de trifluridina - tipiracilo clorhidrato en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante.

### **Uso geriátrico**

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

### **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.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben trifluridina - tipiracilo son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (> 30%) en pacientes que reciben trifluridina - tipiracilo clorhidrato son neutropenia (54% [35% > Grado 3]), náuseas (39% [1% > Grado 3]), fatiga (35% [4% > Grado 3]), anemia (32% [13% 5 Grado 3]) y leucopenia (31% [12% > Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con una dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis de trifluridina - tipiracilo clorhidrato, en un ensayo clínico de Fase III 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 conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a < 1/10); y poco frecuentes (a 1/1.000 a < 1/100).

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

**Tabla 8 Reacciones adversas notificadas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con trifluridina - tipiracilo clorhidrato en un ensayo clínico de Fase III**

Sistema de clasificación de órganos del sistema (MedDRA) <sup>3</sup>	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto respiratorio superior	Shock séptico <sup>0</sup> Enteritis infecciosa Infección pulmonar Infección del árbol biliar Gripe Infección del tracto urinario Infección gingival Herpes zóster Candidiasis Infección bacteriana Infección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos 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 Hiperpostasemia Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	ansiedad
Trastorno del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica Mareo Cefalea	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Sincope Parestesia Sensación de ardor Letargia
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopía Catarata Conjuntivitis Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestia en el oído

Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares		Rubefacción	Embolia Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorrea Disfonía Dolor orofaríngeo Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Estreñimiento Estomatitis Alteración oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis Íleo Subileo 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 <sup>o</sup> Erupción cutánea Alopecia Prurito Piel seca	Exfoliación de la piel Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema Acné Hiperhidrosis Ampollas Trastornos de las uñas
Trastornos musculoesquelético 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 Trastornos 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 aumentadas 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

- Diferentes términos preferidos del MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término
- Los casos mortales han sido notificados
- Reacción cutánea de mano y pie

### Pacientes de edad avanzada

Pacientes con 65 años o mayores que recibieron trifluridina - tipiracilo clorhidrato 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 un ensayo clínico de Fase III las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con trifluridina - tipiracilo clorhidrato (5,6%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,9%).

### Proteinuria

En un ensayo clínico se observó una proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con trifluridina - tipiracilo clorhidrato (2,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,5%), todos ellos con Grado 1 ó 2 de gravedad.

### Radioterapia

En un ensayo clínico 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 (54,6% versus 49,2%, respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con trifluridina - tipiracilo clorhidrato y que recibieron radioterapia previa versus aquellos que no la recibieron.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

La dosis más alta de trifluridina - tipiracilo clorhidrato administrada en ensayos clínicos fue 180 mg/m<sup>2</sup> 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 clorhidrato.

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

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247**  
**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**  
**CENTRO DE ASISTENCIA TÓXICOLOGICA DE LA PLATA: (0221) – 451- 5555**

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a una temperatura ambiente no mayor a 30°C en su envase original.

## **PRESENTACIÓN**

*Trifluridina-Tipiracilo Kemex 15/6,14* se presenta conteniendo 20,30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

*Trifluridina-Tipiracilo Kemex 20/8,19* se presenta conteniendo 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Laboratorio Kemex S.A.

Nazarre 3446/54 (C1417DHX) CABA

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica

Fecha última revisión:



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO BLISTER**

**Trifluridina-Tipiracilo Kemex**  
Trifluridina 15 mg -Tipiracilo 6,14 mg  
Comprimidos Recubiertos

Vencimiento: xx

Lote: xx



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO BLISTER**

**Trifluridina-Tipiracilo Kemex**  
Trifluridina 20 mg -Tipiracilo 8,19 mg  
Comprimidos Recubiertos

Vencimiento: xx

Lote: xx



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

**TRIFLURIDINA – TIPIRACILO KEMEX**  
**Trifluridina 15 mg – Tipiracilo 6,14 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Via de administración: oral

Industria Argentina  
Venta bajo receta

Cada Comprimido recubierto de **TRIFLURIDINA – TIPIRACILO KEMEX** contiene:

<b>Trifluridina</b>	<b>15,000 mg</b>
<b>Tipiracilo (Como HCl)</b>	<b>6,140 mg 7,065mg</b>
Lactosa Monohidrato	90,735 mg
Almidón Pregelatinizado	6,000 mg
Ácido Esteárico	1,200 mg
Alcohol polivinílico*	1,600 mg
Dióxido de titanio*	1,000 mg
Polietilenglicol*	0,800 mg
Talco*	0,600 mg

\*

\*opadry

**VENCIMIENTO: XX**

**LOTE: XX**

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto

**Presentación:** Estuche conteniendo 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

**Conservación:** Conservar a una Temperatura ambiente no mayor a 30°C en su envase original.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO 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 de la Nación.

Certificado N°

**Laboratorio Kemex S.A.**

**Nazarre 3446/54-CABA-Argentina**

**Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica**

[farmacovigilancia@kemexlab.com.ar](mailto:farmacovigilancia@kemexlab.com.ar)

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

**TRIFLURIDINA – TIPIRACILO KEMEX**  
**Trifluridina 20 mg – Tipiracilo 8,19 mg**  
Comprimidos recubiertos  
vía de administración: oral

Industria Argentina  
Venta bajo receta

Cada Comprimido recubierto de **TRIFLURIDINA – TIPIRACILO KEMEX** contiene:

<b>Trifluridina</b>	<b>20,000 mg</b>
<b>Tipiracilo (Como HCl)</b>	<b>8,190 mg 9,420 mg</b>
Lactosa Monohidrato	120,980 mg
Almidón Pregelatinizado	8,000 mg
Ácido Esteárico	1,600 mg
Alcohol polivinílico*	2,100 mg
Dióxido de titanio*	1,300 mg
Polietilenglicol*	1,100 mg
Talco*	0,800 mg

\*opadry

**VENCIMIENTO: XX**

**LOTE: XX**

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto

**Presentación:** Estuche conteniendo 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

**Conservación:** Conservar a una Temperatura ambiente no mayor a 30°C en su envase original.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO 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 de la Nación.

Certificado N°

**Laboratorio Kemex S.A.**

**Nazarre 3446/54-CABA-Argentina**

**Dirección Técnica: Natalia C. Alonso-Farmacéutica**

[farmacovigilancia@kemexlab.com.ar](mailto:farmacovigilancia@kemexlab.com.ar)

[www.kemexlab.com](http://www.kemexlab.com)



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

Firmado digitalmente por:  
GONZALEZ Gustavo Horacio

Firmado digitalmente por:  
ALONSO Natalia Carolina

15 de mayo de 2024

**DISPOSICIÓN N° 4313**

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

**CERTIFICADO N° 60138**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000793-22-8**

**Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica**

**Troquel**

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

677826

TRIFLURIDINA 20 mg - TIPIRACILO 8,19 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 9,42 mg -  
COMPRIMIDO RECUBIERTO

677839



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 15 DE MAYO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 4313**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 60138**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIO KEMEX S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7386

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TRIFLURIDINA TIPIRACILO KEMEX

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

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
TRIFLURIDINA 15 mg - TIPIRACILO 6,14 mg COMO TIPIRACILO CLORHIDRATO 7,065 mg

<b>Excipiente (s)</b>
ALMIDON PREGELATINIZADO 6 mg NÚCLEO 1
ACIDO ESTEARICO 1,2 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 90,735 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,6 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,8 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: 10 COMPRIMIDOS X BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 30, 40, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Código ATC: L01BC59

Acción terapéutica: AGENTE ANTINEOPLASICO, ANTIMETABOLITOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer colorrectal Trifluridina-Tipiracilo Kemex está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico 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. Cáncer gástrico Trifluridina-Tipiracilo Kemex está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos 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
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	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
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TRIFLURIDINA TIPIRACILO KEMEX

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 120,98 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON PREGELATINIZADO 8 mg NÚCLEO 1  
 ACIDO ESTEARICO 1,6 mg NÚCLEO 1  
 ALCOHOL POLIVINILICO 2,1 mg CUBIERTA 1  
 TALCO 0,8 mg CUBIERTA 1  
 DIOXIDO DE TITANIO 1,3 mg CUBIERTA 1  
 POLIETILENGLICOL 1,1 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: 10 COMPRIMIDOS X BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 20,30,40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 30, 40, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Código ATC: L01BC59

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, antimetabolito

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Cáncer colorrectal Trifluridina-Tipiracilo Kemex está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico 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. Cáncer gástrico Trifluridina-Tipiracilo Kemex está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos 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

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

LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	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
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	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
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	CALLE 8 ESQUINA 7	FATIMA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO KEMEX S.A	5432/2021	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000793-22-8

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



Ministerio de Salud  
Argentina



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

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