

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trifluridina/Tipiracilo Eugia 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Trifluridina/Tipiracilo Eugia 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Trifluridina/Tipiracilo Eugia 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tipiracilo (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 88,94 mg de lactosa monohidrato.

Trifluridina/Tipiracilo Eugia 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo (como hidrocloreto).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 118,58 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Trifluridina/Tipiracilo Eugia 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, biconvexos, con las marcas “TT” en una cara y “15” en la otra.

Trifluridina/Tipiracilo Eugia 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película de color rojo pálido, redondos, biconvexos, con las marcas “TT” en una cara y “20” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer colorrectal

Trifluridina/tipiracilo 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 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 sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Trifluridina/tipiracilo debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

Posología

La dosis de inicio recomendada de trifluridina/tipiracilo en adultos, como monoterapia, es 35 mg/m²/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

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

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

Tabla 1 – Cálculo de la dosis inicial según el ASC

Dosis de inicio	ASC (m ²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	<1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	≥2,30	80	0	4	160

Ajustes de dosis recomendados

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

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m² dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4.

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

Parámetro	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación ^a
Neutrófilos	$<0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Plaquetas	$<50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

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

Tabla 3 – Modificaciones recomendadas de la dosis para trifluridina/tipiracilo en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas

Reacción adversa	Modificaciones recomendadas de la dosis
- Neutropenia febril. - Neutropenia ($<0,5 \times 10^9/l$) o trombocitopenia ($<25 \times 10^9/l$) Grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo. - Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o Grado 4 (CTCAE*); excepto para náuseas y/o vómitos de Grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos antidiarreicos.	- Interrumpir la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel basal. - Cuando se reanude la dosis, reducir el nivel de la dosis en $5 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$, desde el nivel de dosis previo (Tabla 4). - No aumentar la dosis después de haberla reducido.

* CTCAE: Criterio común de terminología de acontecimientos adversos.

Tabla 4 – Reducción de la dosis según el ASC

Dosis reducida	ASC (m²)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m² a 30 mg/m²					
30 mg/m²	<1,09	30	2	0	60
	1,09-1,24	35	1	1	70
	1,25-1,39	40	0	2	80
	1,40-1,54	45	3	0	90
	1,55-1,69	50	2	1	100
	1,70-1,94	55	1	2	110
	1,95-2,09	60	0	3	120
	2,10-2,28	65	3	1	130
≥2,29	70	2	2	140	
Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m² a 25 mg/m²					
25 mg/m²	<1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10-1,29	30	2	0	60
	1,30-1,49	35	1	1	70
	1,50-1,69	40	0	2	80
	1,70-1,89	45	3	0	90
	1,90-2,09	50	2	1	100
	2,10-2,29	55	1	2	110
	≥2,30	60	0	3	120
Nivel 3 de reducción de dosis: De 25 mg/m² a 20 mg/m²					
20 mg/m²	<1,14	20	0	1	40
	1,14-1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35-1,59	30	2	0	60

	1,60-1,94	35	1	1	70
	1,95-2,09	40	0	2	80
	2,10-2,34	45	3	0	90
	≥2,35	50	2	1	100

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

No se recomienda un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

- *Insuficiencia renal terminal (Clcr inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis)*

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

- *Insuficiencia hepática leve*

No se recomienda un ajuste de la dosis de inicio en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

- *Insuficiencia hepática moderada o grave*

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés] Grupo C y D definidos por bilirrubina total $>1,5 \times \text{LSN}$), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de inicio en pacientes ≥ 65 años (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica

El uso de trifluridina/tipiracilo en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer colorrectal metastásico y cáncer gástrico metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas

No se requiere un ajuste de la dosis de inicio según la raza del paciente (ver las secciones 5.1 y 5.2). Existen escasos datos de trifluridina/tipiracilo 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 se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el plazo de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supresión de la médula ósea

Trifluridina/tipiracilo 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 (ver sección 4.8). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En los estudios RECOURSE y TAGS, un 9,4% y 17,3% de pacientes en el grupo de trifluridina/tipiracilo, respectivamente, recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Trifluridina/tipiracilo provocó un aumento en la incidencia de toxicidades gastrointestinales, incluyendo 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, como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según sea necesario (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de trifluridina/tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [Clcr] <15 ml/min o que requieran diálisis), ya que trifluridina/tipiracilo no se ha estudiado en estos pacientes (ver sección 5.2).

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal (Clcr ≥ 90 ml/min), leve (Clcr=60 a 89 ml/min) o moderada (Clcr=30 a 59 ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente cuando sean tratados con trifluridina/tipiracilo; 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 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI] Grupo C y D definidos por bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados) (ver sección 5.2).

Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo (ver sección 4.8).

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y 5-[trifluorometilo] uracilo (FTY) no inhibieron la actividad de las isoformas del citocromo humano P450 (CYP). La evaluación *in vitro* mostró que ni trifluridina, ni tipiracilo hidrocloreuro ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP (ver sección 5.2).

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

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Estos medicamentos, si se usan de forma concomitante con trifluridina/tipiracilo, pueden competir con el efector, trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, como lamivudina, didanosina y abacavir (ver sección 5.1).

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

De acuerdo con los resultados en animales, trifluridina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen

trifluridina/tipiracilo y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen trifluridina/tipiracilo y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si trifluridina/tipiracilo puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera. Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de trifluridina/tipiracilo en mujeres embarazadas. De acuerdo con el mecanismo de acción, se sospecha que trifluridina causa malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Trifluridina/tipiracilo no se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con trifluridina/tipiracilo.

Lactancia

Se desconoce si trifluridina/tipiracilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre el efecto de trifluridina/tipiracilo en la fertilidad humana. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de trifluridina/tipiracilo en la fertilidad de machos o hembras (ver sección 5.3). Antes de iniciar el tratamiento con trifluridina/tipiracilo, se debe aconsejar a los pacientes que deseen concebir un hijo que soliciten asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o espermatozoides.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trifluridina/tipiracilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben trifluridina/tipiracilo son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4).

Trifluridina/tipiracilo como monoterapia

El perfil de seguridad de trifluridina/tipiracilo como monoterapia está basado en los datos agrupados de 1.114 pacientes con cáncer metastásico colorrectal o gástrico en estudios clínicos controlados de fase III. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 30\%$) son neutropenia (53% [$34\% \geq \text{Grado 3}$]), náuseas (31% [$1\% \geq \text{Grado 3}$]), fatiga 31% [$4\% \geq \text{Grado 3}$] y anemia (30% [$11\% \geq \text{Grado 3}$]). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) 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, anemia, fatiga, leucopenia, trombocitopenia, diarrea y náuseas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes tratados con cáncer colorrectal metastásico en el ensayo clínico de Fase III (RECOURSE) controlado con placebo, en 335 pacientes tratados con cáncer gástrico metastásico en el ensayo clínico de Fase III (TAGS) controlado con placebo, en 246 pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo en monoterapia, se muestran en la Tabla 6. Estas reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y el término apropiado del *Medical Dictionary for Regulatory* (MedDRA) se utiliza para describir un cierto tipo de reacción medicamentosa y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

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

Tabla 6 – Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA) ^a	Reacciones adversas	Frecuencia
		Monoterapia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior	Frecuente
	Sepsis neutropénica	Poco frecuente
	Infección del árbol biliar	Poco frecuente
	Infección	Poco frecuente
	Infección del tracto urinario	Poco frecuente
	Infección bacteriana	Poco frecuente
	Infección por <i>Cándida</i>	Poco frecuente
	Conjuntivitis	Poco frecuente
	Herpes zóster	Poco frecuente
	Gripe	Poco frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Poco frecuente
	Enteritis infecciosa	Rara
	Shock séptico ^b	Rara
	Gingivitis	Rara
	Tiña del pie (<i>Tinea pedis</i>)	Rara
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Dolor canceroso	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Frecuente
	Linfopenia	Frecuente
	Pancitopenia	Poco frecuente
	Eritropenia	Poco frecuente
	Leucocitosis	Poco frecuente
	Monocitopenia	Poco frecuente
	Monocitosis	Poco frecuente
	Granulocitopenia	Rara
Trastornos del	Apetito disminuido	Muy frecuente

metabolismo y de la nutrición	Hipoalbuminemia Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipocalcemia Hipopotasemia Hiponatremia Hipofosfatemia Gota Hipernatremia	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia Mareo Cefalea Neuropatía periférica Parestesia Letargo Neurotoxicidad Sensación de ardor Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara
Trastornos oculares	Catarata Diplopía Ojo seco Visión borrosa Agudeza visual disminuida	Rara Rara Rara Rara Rara
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo Molestia en el oído	Poco frecuente Rara
Trastornos cardíacos	Angina de pecho Arritmia Palpitaciones	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión Rubefacción Hipotensión Embolia	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Embolia pulmonar ^b Disfonía Tos Epistaxis Rinorrea Dolor orofaríngeo Derrame pleural	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento Íleo Hemorragia gastrointestinal Colitis Ulceración de la boca	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente

	Alteración oral Distensión abdominal Inflamación anal Dispepsia Flatulencia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Glositis Vaciamiento gástrico alterado Arcadas Trastorno dental Ascitis Pancreatitis aguda Subíleo Olor del aliento Pólipo bucal Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gingival Esofagitis Enfermedad periodontal Proctalgia Reflujo gástrico	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara Rara Rara Rara Rara
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia Hepatotoxicidad Dilatación del conducto biliar	Frecuente Poco frecuente Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Piel seca Prurito Erupción cutánea Trastorno de las uñas Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar ^c Acné Hiperhidrosis Urticaria Ampollas Eritema Reacción de fotosensibilidad Exfoliación de la piel	Frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia Debilidad muscular Dolor en una extremidad Dolor óseo Molestias en miembros Espasmos musculares Hinchazón articular	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria Fallo renal Hematuria Trastorno de la micción Cistitis no infecciosa Leucocituria	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno menstrual	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Fatiga Pirexia	Muy frecuente Frecuente

administración	Inflamación de la mucosa Malestar general Edema Deterioro general del estado físico Dolor Sensación de cambio de la temperatura corporal Xerosis	Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso Enzimas hepáticas aumentadas Fosfatasa alcalina aumentada en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Proteína C reactiva elevada Creatinina elevada en sangre Urea elevada en sangre Hematocrito disminuido Índice internacional normalizado aumentado Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Proteínas totales disminuidas	Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara

- a. Diferentes términos preferentes de MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término.
- b. Los casos mortales han sido notificados.
- c. Reacción cutánea de mano y pie.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes con 65 años o mayores que recibieron trifluridina/tipiracilo como monoterapia tuvieron una mayor incidencia ($\geq 5\%$) de los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 65 años: neutropenia (58,9% vs. 48,2%), neutropenia grave (41,3% vs. 27,9%), anemia (36,5% vs. 25,2%), anemia grave (14,1% vs. 8,9%), apetito disminuido (22,6% vs. 17,4%) y trombocitopenia (21,4% vs. 12,1%).

Infecciones

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo (5,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,8%).

Proteinuria

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, se observó proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo (1,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (0,9%), todos ellos con Grado 1 o 2 de gravedad (ver sección 4.4).

Radioterapia

En el estudio RECURSE, hubo una incidencia ligeramente mayor de reacciones adversas hematológicas generales y relacionadas con mielosupresión en pacientes que recibieron radioterapia previa, en comparación con los pacientes que no la recibieron (54,6% versus 49,2%, respectivamente); cabe destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo que recibieron radioterapia previa en comparación con aquellos que no la recibieron.

Experiencia poscomercialización en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no resecable o recurrente

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo tras su aprobación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de trifluridina/tipiracilo administrada en ensayos clínicos fue de 180 mg/m² al día.

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

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

No se conoce un antídoto para una sobredosis de trifluridina/tipiracilo.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, código ATC: L01BC59

Mecanismo de acción

Trifluridina/tipiracilo está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina, y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracilo hidrocloreto, 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 se degrada rápidamente por la TPasa y se metaboliza con facilidad por un efecto de primer paso tras la administración oral, lo que explica la adición del inhibidor de TPasa, tipiracilo hidrocloreto.

En estudios no-clínicos, trifluridina/tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto contra varios tumores humanos xenoinjertados altamente correlacionados con la cantidad de trifluridina incorporada en el ADN, sugiere este mecanismo de acción como el principal.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer colorrectal metastásico

Estudio aleatorizado de fase III de trifluridina/tipiracilo como monoterapia frente a placebo

La eficacia clínica y seguridad de trifluridina/tipiracilo fue evaluada en un estudio de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (RECOURSE) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratado. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia 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 (N=534) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o el placebo correspondiente (N=266) más el BSC. La dosificación de trifluridina/tipiracilo se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m²/dosis. El tratamiento 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, repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver sección 4.2).

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 más BSC en comparación a placebo más BSC (hazard ratio: 0,68; intervalo de confianza [IC] del 95% [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 más BSC (hazard ratio: 0,48; IC del 95% [0,41 a 0,57]; p <0,0001 (ver Tabla 7, Figura 1 y Figura 2).

Tabla 7 – Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (RECOURSE) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico

	Trifluridina/tipiracilo más BSC (N=534)	Placebo más BSC (N=266)
Supervivencia global		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) ^a [IC del 95%] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [IC del 95%]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p ^c	<0,0001 (unilateral y bilateral)	
Supervivencia libre de progresión		
Número de progresión o muerte, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediana SLP (meses) ^a [IC del 95%] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Hazard ratio [IC del 95%]	0,48 [0,41; 0,57]	
Valor de p ^c	<0.0001 (unilateral y bilateral)	

^a Estimación Kaplan-Meier.

^b Metodología de Brookmeyer y Crowley.

^c Análisis del rango logarítmico estratificado (estratos: estado de KRAS, 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)

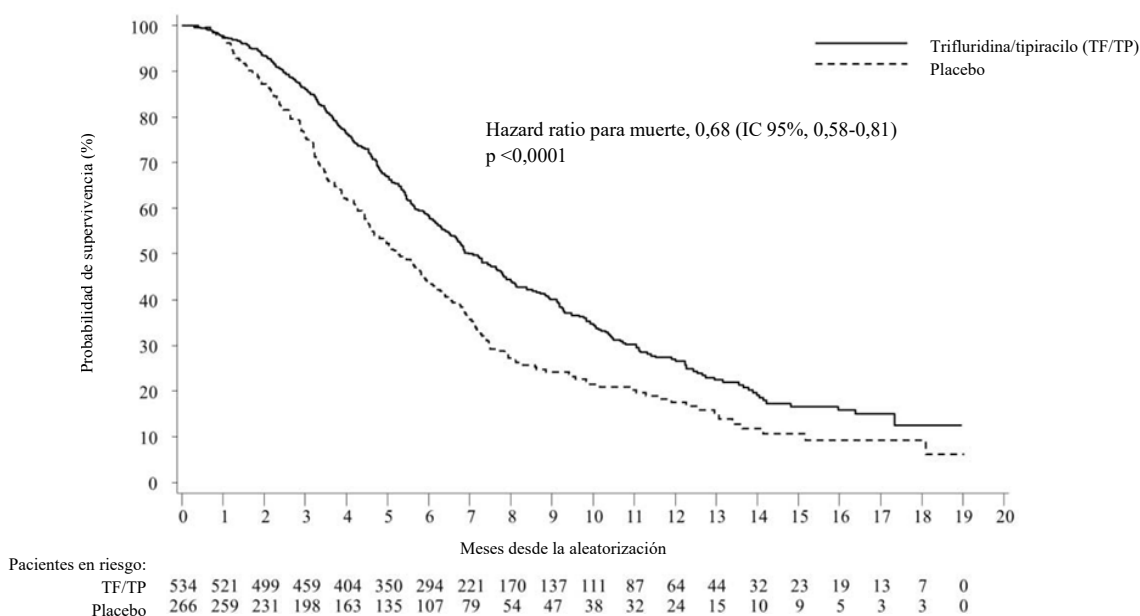
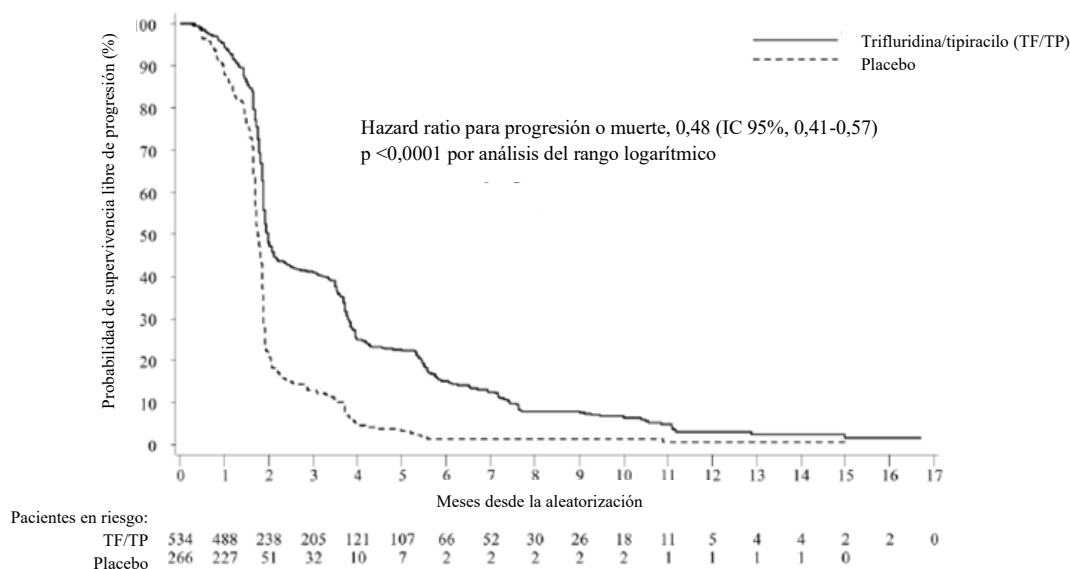


Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (RECOUSE)



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 más BSC en comparación a placebo más BSC (hazard ratio: 0,69; IC del 95% [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 preespecificados relevantes, incluyendo raza, región geográfica, edad (<65; ≥65), sexo, estado funcional (PS) ECOG, estado de 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 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; IC del 95% [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 se mantuvo (hazard ratio: 0,75; IC del 95% [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 se mantuvo (hazard ratio: 0,69; IC del 95% [0,45 a 1,05]). El efecto también se mantuvo en los pacientes sin tratamiento previo de regorafenib (hazard ratio: 0,69; IC del 95% [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 (44% vs. 16%, p <0,0001).

El tratamiento con trifluridina/tipiracilo más BSC generó una prolongación estadísticamente significativa del PS <2 en comparación con placebo más BSC. La mediana de tiempo para un PS ≥2 para el grupo de

trifluridina/tipiracilo y para el grupo placebo fue 5,7 meses y 4,0 meses, respectivamente, con un hazard ratio de 0,66 (IC del 95%: [0,56; 0,78]), $p < 0,0001$.

Cáncer gástrico metastásico

La eficacia clínica y la seguridad de trifluridina/tipiracilo fue evaluada en un estudio de 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 (N=337) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o placebo (N=170) más el BSC. La dosificación de trifluridina/tipiracilo se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m²/dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver sección 4.2).

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, el 100% recibió previamente quimioterapia basada en platino y el 90,5% recibió previamente tratamiento con taxanos. Aproximadamente la mitad de los pacientes (55,4%) recibieron previamente irinotecán, el 33,3% recibió previamente ramucirumab y el 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 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 (IC del 95%: 0,56; 0,85; los valores de p unilateral y bilateral fueron 0,0003 y 0,0006, respectivamente) que corresponde a un 31% de disminución en el riesgo de muerte en el grupo trifluridina/tipiracilo. La mediana de la supervivencia global fue 5,7 meses (IC del 95%: 4,8; 6,2) para el grupo de trifluridina/tipiracilo frente a 3,6 meses (IC del 95%: 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 más BSC en comparación con los pacientes que recibieron placebo más BSC (HR de 0,57; IC del 95% [0,47 a 0,70]; $p < 0,0001$ (ver Tabla 8, Figura 3 y Figura 4).

Tabla 8 – Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (TAGS) en pacientes con cáncer gástrico metastásico

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

^a Estimación Kaplan-Meier.

^b Metodología de Brookmeyer y Crowley.

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

Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico metastásico (TAGS)

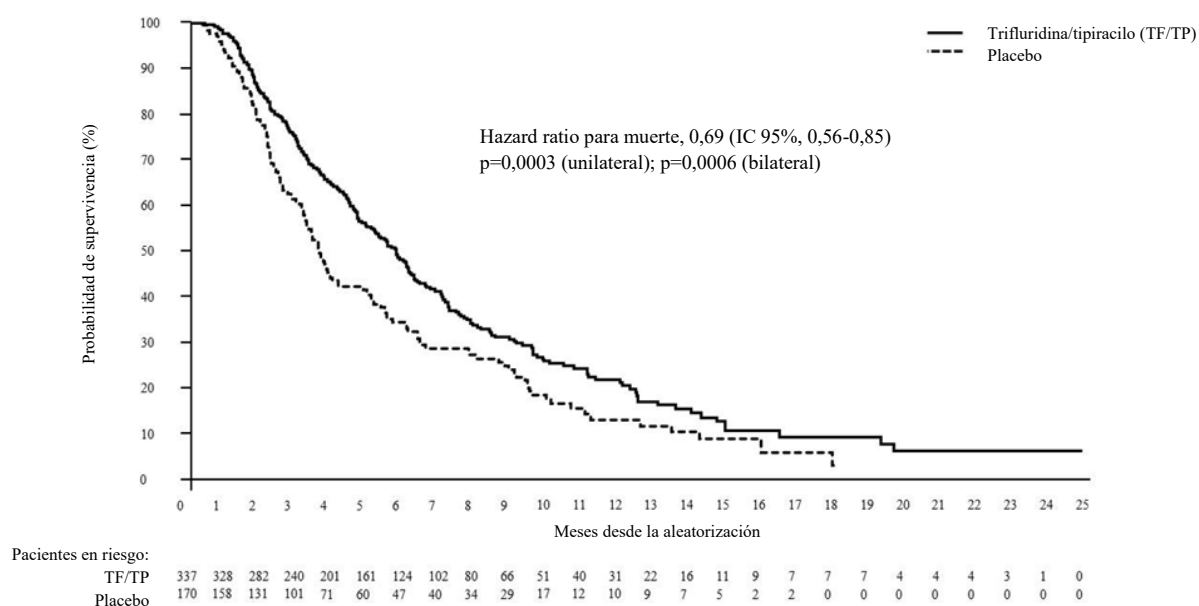
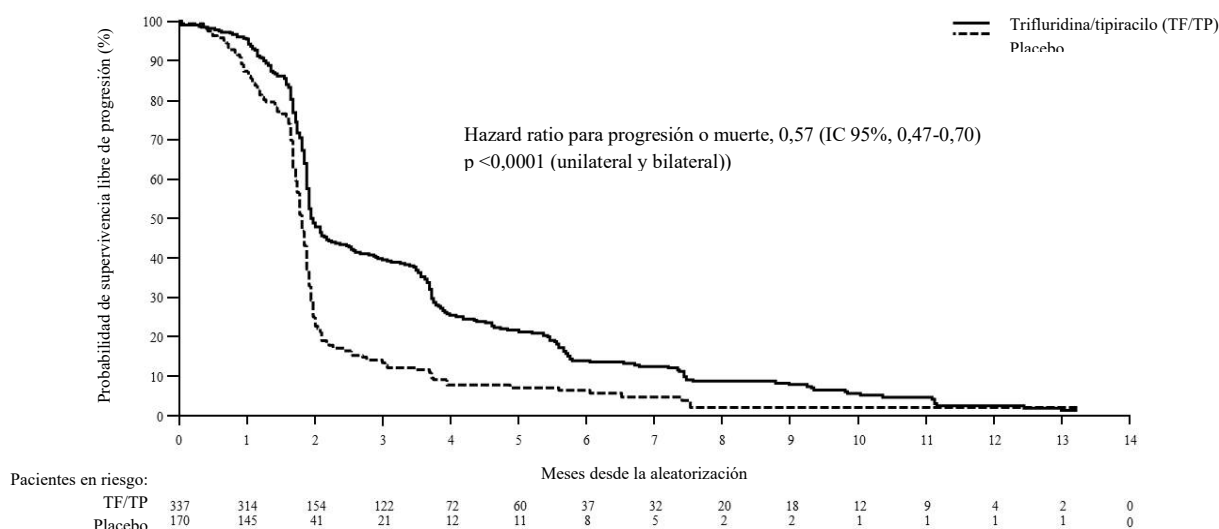


Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico (TAGS)



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 preespecificados, 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 (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 (44,1% vs. 14,5%, $p < 0,0001$).

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con trifluridina/tipiracilo en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer colorrectal metastásico resistente al tratamiento y en cáncer gástrico metastásico resistente al tratamiento (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso pediátrico).

Pacientes de edad avanzada

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

- 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 sobre la supervivencia global fue similar en los pacientes <65 años y ≥65 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de trifluridina/tipiracilo con [^{14}C]-trifluridina, al menos un 57% de la trifluridina administrada se absorbió y solo un 3% de la dosis se excretó en las heces. Tras la administración oral de

trifluridina/tipiracilo con [^{14}C]-tipiracilo hidrocloreto, al menos un 27% del tipiracilo hidrocloreto administrado se absorbió y un 50% de la dosis de radioactividad total fue determinada en heces, sugiriendo una absorción gastrointestinal moderada de tipiracilo hidrocloreto.

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

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

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

Contribución de tipiracilo hidrocloreto

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

Efecto de la comida

Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m^2 de trifluridina/tipiracilo a 14 pacientes con tumores sólidos tras una comida tipificada alta en grasa, alta en calorías, el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de trifluridina no cambió, pero la C_{max} de trifluridina y el AUC y C_{max} de tipiracilo hidrocloreto disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos, trifluridina/tipiracilo se administró en el plazo de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena (ver sección 4.2).

Distribución

La unión a proteínas de trifluridina en plasma humano fue de aproximadamente un 96% y trifluridina se unió principalmente a albumina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de tipiracilo hidrocloreto fue menor al 8%. Tras una dosis única de trifluridina/tipiracilo (35 mg/m^2) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (V_d/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fue de 21 l y 333 l, respectivamente.

Biotransformación

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

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

Eliminación

Tras la administración de dosis múltiples de trifluridina/tipiracilo en la dosis y el régimen recomendado, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) media de trifluridina el Día 1 del Ciclo 1 y el Día 12 del Ciclo 1 fue 1,4 horas y 2,1 horas, respectivamente. Los valores de $t_{1/2}$ medios de tipiracilo hidrocloreto el Día 1 del Ciclo 1 y el Día 12 del Ciclo 1 fueron 2,1 horas y 2,4 horas, respectivamente.

Después de una dosis única de trifluridina/tipiracilo (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento oral (CL/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fue 10,5 l/h y 109 l/h, respectivamente.

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

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad, sexo y raza

Según el análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo o la raza no tienen efecto clínico relevante en la farmacocinética de trifluridina o tipiracilo hidrocloreto.

Insuficiencia renal

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

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición a trifluridina/tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr = 60 a 89 ml/min) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (ClCr $\geq$ 90 ml/min). Se observó una exposición más alta a trifluridina/tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr = 30 a 59 ml/min). El aclaramiento de creatinina (ClCr) estimado fue una covariable significativa para el aclaramiento oral (CL/F) en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El cociente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (n=38) y moderada (n=16) en comparación con los pacientes con la función renal normal (n=84) fue de 1,31 y 1,43 para trifluridina, respectivamente, y 1,34 y 1,65 para tipiracilo hidrocloreto, respectivamente.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ ml/min}$, $N=12$), insuficiencia renal leve ($\text{ClCr} = 60 \text{ a } 89 \text{ ml/min}$, $N=12$) o insuficiencia renal moderada ($\text{ClCr} = 30 \text{ a } 59 \text{ ml/min}$, $N=11$). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1.6 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con los pacientes con función renal normal; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada tras repetidas administraciones fue 2.3 veces mayor, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la insuficiencia renal. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal terminal ($\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$ o que requiera diálisis) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

De acuerdo con el 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 hidrocloreto. 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.

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

No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.2).

Gastrectomía

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

Estudios de interacción *in vitro*

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

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

La evaluación *in vitro* de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto se realizó utilizando transportadores de recaptación y de eflujo humanos (trifluridina con MDR1, OATP1B1, OATP1B3 y BCRP; tipiracilo

hidrocloruro con OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 y BCRP). Ni trifluridina ni tipiracilo hidrocloruro fueron inhibidores de, o sustrato de, los transportadores de recaptación y de eflujo humanos según los estudios *in vitro*, excepto para OCT2 y MATE1. Tipiracilo hidrocloruro 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 hidrocloruro por OCT2 y MATE1 puede verse afectado cuando trifluridina/tipiracilo se administra de forma concomitante con inhibidores de OCT2 y MATE1.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

La evaluación toxicológica de trifluridina/tipiracilo hidrocloruro 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 maloclusión en los dientes de ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo hidrocloruro, lo cual se consideró específico de roedores y no relevante en humanos.

Carcinogénesis y mutagénesis

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

Toxicidad reproductiva

Los resultados de estudios en animales no sugieren un efecto de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro en la fertilidad de ratas macho y hembra. Los aumentos en el recuento de cuerpos lúteos y en el recuento de la implantación de embriones observada en ratas hembra con altas dosis no se consideraron adversos (ver sección 4.6). Trifluridina/tipiracilo ha mostrado que causa letalidad 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/posnatal.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Almidón pregelatinizado
Ácido esteárico 50

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa
Polietilenglicol 8000 NF
Dióxido de titanio (E171)
Estearato de magnesio
Óxido de hierro rojo (E172) (solo para 20 mg/8,19 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Trifluridina/Tipiracilo Eugia comprimidos recubiertos con película está disponible en envase blíster (desecante formado en frío con lámina protectora despegable) que contiene 20 y 60 comprimidos recubiertos con película y en envase blíster unidosis precortado que contiene 20×1 y 60×1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Deben lavarse las manos después de manipular los comprimidos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Trifluridina/Tipiracilo Eugia 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.318

Trifluridina/Tipiracilo Eugia 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 91.317

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).