

# Flonurise

## Trifluridina 15 mg / Tipiracilo 6,14 mg

## Trifluridina 20 mg / Tipiracilo 8,19 mg



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **FLONURISE TRIFLURIDINA 15 mg/TIPIRACILO 6,14 mg** contiene: Trifluridina 15 mg y Tipiracilo 6,14 mg (como Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, opadry II white.  
Cada comprimido recubierto de **FLONURISE TRIFLURIDINA 20 mg/TIPIRACILO 8,19 mg** contiene: Trifluridina 20 mg y Tipiracilo 8,19 mg (como Tipiracilo clorhidrato). Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, opadry II white y laca aluminica roja alura red N° 40.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos, antimetabolitos.  
Código ATC: L01BC59

### INDICACIONES

#### Cáncer colorrectal

**FLONURISE** está indicado en el tratamiento del Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm), como único tratamiento o en combinación con bevacizumab, en pacientes adultos que hayan sido previamente tratados o no se los considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti VEGF y agentes anti EGFR.

#### Cáncer gástrico

**FLONURISE** está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer Gástrico metastásico (CGM) incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos para la enfermedad avanzada.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### Mecanismo de acción

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

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

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

En estudios preclínicos, Trifluridina/Tipiracilo clorhidrato demostró actividad antitumoral tanto contra las líneas de células de Cáncer Colorrectal sensibles a 5-fluorouracilo (5-FU) como contra las resistentes.

La actividad citotóxica de Trifluridina/Tipiracilo clorhidrato contra varios tumores humanos xenoinjertados altamente correlacionadas con la cantidad de Trifluridina incorporada en el ADN, sugiere este mecanismo de acción como el principal.

#### Propiedades farmacodinámicas

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

#### Eficacia clínica y seguridad

##### Cáncer Colorrectal metastásico

La eficacia clínica y seguridad de Trifluridina/Tipiracilo fue evaluada en un estudio Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CCRm previamente tratado. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia de apoyo 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 área de superficie corporal (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, repitiéndose este esquema cada 4 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, 61 % eran varones, 58 % caucásicos/blancos, 35 % asiáticos/orientales, y 1 % negros/afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1. La localización primaria de la enfermedad era el colon (62 %) o el recto (38 %). Al entrar en el estudio el estado del gen KRAS era de tipo nativo (49 %) o de tipo mutado (51 %). La mediana del número de líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica fue de 3. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan. Todos menos 1 paciente recibieron bevacizumab, y todos menos 2 con tumores KRAS tipo nativo recibieron panitumumab o cetuximab. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio.

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

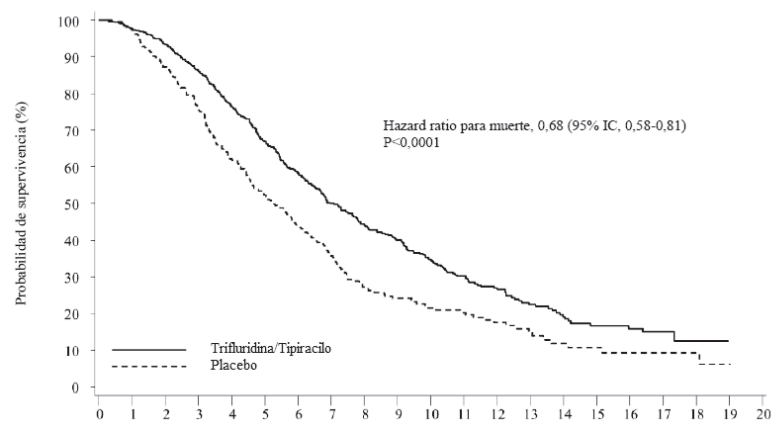
	Trifluridina/Tipiracilo más BSC (N=534)	Placebo más BSC (N=266)
<b>Supervivencia Global</b>		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	7,1 [6,5- 7,8]	5,3 [4,6- 6,0]
Hazard ratio [IC 95%]	0,68 [0,58- 0,81]	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001 (unilateral 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> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9- 2,1]	1,7 [1,7- 1,8]
Hazard ratio [IC 95%]	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> Stratified log-rank test (strata: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, región)

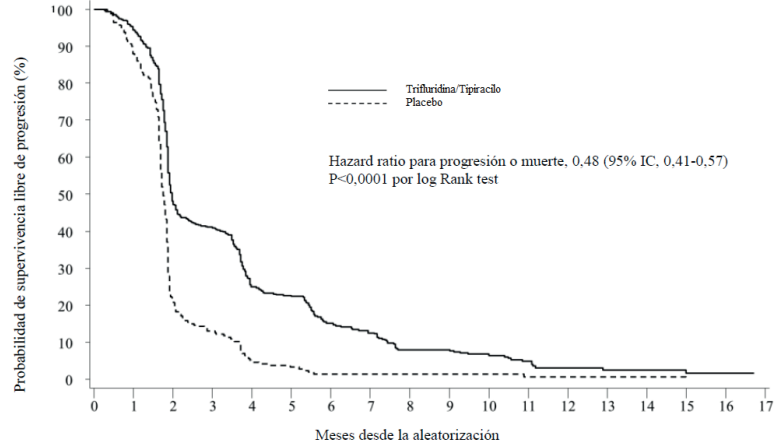
Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con CCRm



Pacientes en riesgo:

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

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con CCRm



Pacientes en riesgo:

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

Se realizó una actualización del análisis de SG, cuando se observaron un 89 % (N=712) de eventos, que confirmó una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Trifluridina/Tipiracilo más BSC en comparación a placebo más BSC (HR: 0,69; IC 95 %: 0,59- 0,81; p <0,0001) y una mediana de 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 SG y SLP se observó repetidamente en todos los subgrupos pre-especificados relevantes, incluyendo raza, región geográfica, edad (<65; ≥65), sexo, PS ECOG, estado 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 (HR: 0,69; IC 95 %: 0,58- 0,81).

El 61 % (N= 485) de todos los pacientes aleatorizados recibieron una fluoropirimidina como parte su último régimen de tratamiento antes de la aleatorización, de los cuales 455 (94 %) fueron resistentes a la fluoropirimidina en ese momento. Entre estos pacientes, el beneficio en la SG con Trifluridina/Tipiracilo se mantuvo (HR: 0,75; IC 95 %: 0,59- 0,94). El 18 % (N= 144) de todos los pacientes aleatorizados recibieron regorafenib antes de la aleatorización. Entre estos, el beneficio de la SG con Trifluridina/Tipiracilo se mantuvo (HR: 0,69; IC 95 %: 0,45- 1,05). El efecto también se mantuvo en los pacientes sin tratamiento previo de regorafenib (HR: 0,69; IC 95 %: 0,57- 0,83).

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

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

#### Cáncer Gástrico metastásico

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

En total, 507 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Trifluridina/Tipiracilo (N= 337) más el BSC, o placebo (N= 170) más el BSC. La dosificación de Trifluridina/Tipiracilo se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/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 repitiéndose este esquema cada 4 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

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

Un análisis de la SG del estudio, realizado tal y como se planeó con el 76 % (N=384) de los acontecimientos, demostró que Trifluridina/Tipiracilo más BSC resultó en una mejora estadísticamente significativa en la SG en comparación al placebo más BSC con un HR de 0,69 (IC 95 %: 0,56-0,85; los valores de p unilateral y bilateral fueron 0,0003 y 0,0006 respectivamente) que corresponde a un 31 % de disminución en el riesgo de muerte en el grupo Trifluridina/Tipiracilo. La mediana de la SG fue 5,7 meses (IC 95 %: 4,8-6,2) para el grupo de Trifluridina/Tipiracilo versus 3,6 meses (IC 95 %: 3,1-4,1) para el grupo placebo; con una tasa de 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: 0,57; IC 95 %: 0,47-0,70; p <0,0001 (ver **Tabla 2**, **Figura 3** y **Figura 4**).

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

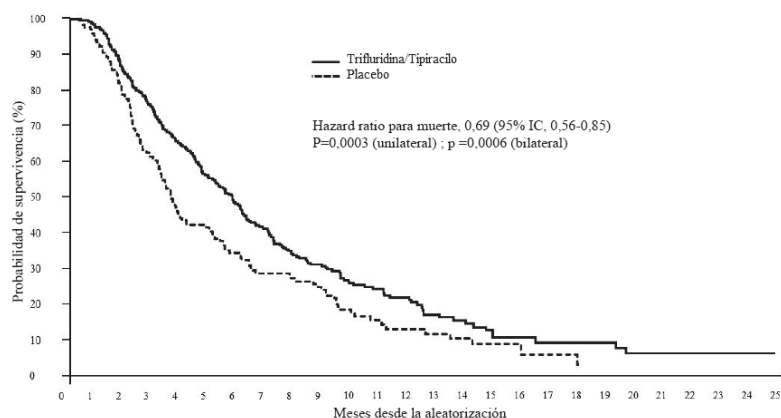
	Trifluridina/Tipiracilo más BSC (N=337)	Placebo más BSC (N=170)
<b>Supervivencia Global</b>		
Número de muertes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5,7 [4,8-6,2]	3,6 [3,1-4,1]
Hazard ratio [IC 95%]	0,69 [0,56-0,85]	
Valor de p <sup>c</sup>	0,0003 (unilateral), 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> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9-2,3]	1,8 [1,7-1,9]
Hazard ratio [IC 95%]	0,57 [0,47-0,70]	
Valor de p <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 de rango logarítmico estratificado (estratos: región, estado funcional basal ECOG, previo al tratamiento con ramucirumab)

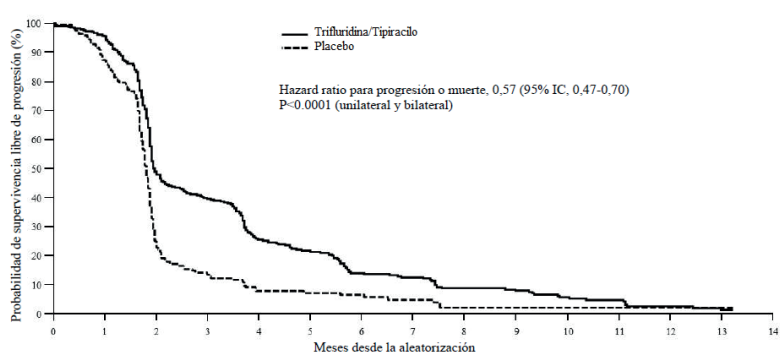
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con CGM



Pacientes en riesgo:

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

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



Pacientes en riesgo:

Trifluridina/Tipiracilo	337	314	154	122	72	60	37	32	20	18	12	9	4	2	0
Placebo	170	145	41	21	12	11	8	5	2	2	1	1	1	1	0

El beneficio en la SG y en la SLP se observó repetidamente, en todos los estratos de edad (≤65; >65 años), raza, PS ECOG, tratamiento previo con ramucirumab, tratamiento previo con irinotecan, número de tratamientos previos (2; 3; ≥4), gastrectomía previa, lugar del tumor primario (gástrico, unión gastroesofágica) y estado HER2. La TRG (respuesta completa + respuesta parcial) no fue significativamente mayor en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo (4,5 % vs 2,1 %, p=0,2833) pero la TCE (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente mayor en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo (44,1 % vs 14,5 %, p<0,0001). La mediana de tiempo para el empeoramiento del PS ECOG a ≥2 fue 4,3 meses para el grupo de Trifluridina/Tipiracilo versus 2,3 meses para el grupo placebo (HR: 0,69, IC 95 %: 0,562-0,854, p <0,0005).

#### Estudios de interacción in vitro

Trifluridina es un sustrato de la TPasa, pero no es metabolizado por el citocromo (CYP) P450. Tipiracilo clorhidrato no se metaboliza en el hígado humano S9 ni en hepatocitos criopreservados. Los estudios *in vitro* indicaron que Trifluridina, Tipiracilo clorhidrato y FTY (metabolito inactivo de Trifluridina) no inhibieron las isoenzimas de CYP analizadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). La evaluación *in vitro* indicó que Trifluridina, Tipiracilo clorhidrato y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato causen o sean objeto de interacciones significativas con medicamentos mediados por CYP.

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

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

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

#### Poblaciones especiales

##### Población pediátrica

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

##### Pacientes de edad avanzada

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

#### FARMACOCINÉTICA

##### Absorción

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

Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo (35 mg/m<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 (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 AUC-tiempo de Trifluridina desde tiempo 0 hasta la última concentración medible (AUC<sub>0-∞</sub>) fue aproximadamente 3 veces más alta y la C<sub>max</sub> fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (día 12 del ciclo 1) de Trifluridina/Tipiracilo que tras una dosis única (día 1 del ciclo 1).

No obstante, no hubo acumulación de Tipiracilo clorhidrato, ni acumulación de Trifluridina con sucesivos ciclos (día 12 de los ciclos 2 y 3) de administración de Trifluridina/Tipiracilo. Tras múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los t<sub>max</sub> de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

##### Contribución de Tipiracilo clorhidrato

La administración de una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis) aumentó la media del AUC<sub>0-∞</sub> de Trifluridina 37 veces y la C<sub>max</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 a 14 pacientes con tumores sólidos tras una comida tipificada alta en grasa, alta en calorías, el AUC de Trifluridina no cambió, pero la C<sub>max</sub> de Trifluridina, y el AUC y C<sub>max</sub> de Tipiracilo clorhidrato disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos Trifluridina/Tipiracilo se administró en la finalización de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

##### Distribución

La unión a proteínas de Trifluridina en plasma humano fue alrededor de 96 % y Trifluridina se unió principalmente a albumina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de Tipiracilo clorhidrato fue menor al 8 %. Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo (35 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd/F) de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato fue de 21 l y 333 l, respectivamente.

##### Metabolismo

Trifluridina se eliminó principalmente por vía metabólica TPasa para formar un metabolito inactivo, FTY. Trifluridina absorbida fue metabolizada y excretada en la orina como FTY y

**Tabla 4. Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión**

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación*
Neutrófilos	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l
Plaquetas	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l

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

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

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febril.</li> <li>Neutropenia (&lt; 0,5 x 10<sup>9</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 grado 3 o 4 (CTCAE*); excepto para náuseas y/o vómitos grado 3 controlados con tratamiento antiemético o diarrea sensible a productos anti diarréicos.</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 el tratamiento, reduzca el nivel de la dosis en 5 mg/m<sup>2</sup>/dosis, desde el nivel de dosis previo (ver <b>Tabla 6</b>).</li> <li>Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima 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: Criterio común de terminología de eventos adversos

**Tabla 6. Reducción de la dosis en base al área de superficie corporal (ASC)**

Dosis reducida	ASC (m <sup>2</sup> )	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	
<b>Nivel 1 de reducción de dosis: de 35 mg/m<sup>2</sup> a 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
30 mg/m <sup>2</sup>	< 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	
<b>Nivel 2 de reducción de dosis: de 30 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
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	
<b>Nivel 3 de reducción de dosis: de 25 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
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 **FLONURISE** 20 mg /8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de **FLONURISE** 15 mg/6,14 mg por la noche.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### Población pediátrica

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

##### Insuficiencia renal

*Insuficiencia renal leve o insuficiencia renal moderada*

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

*Insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal*

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

##### Insuficiencia hepática

*Insuficiencia hepática leve*

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve.

*Insuficiencia hepática moderada o grave*

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

##### Diferencias étnicas

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

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS

##### Supresión de la médula ósea

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

Se debe realizar un hemograma completo antes del inicio del tratamiento, antes del inicio de cada ciclo y cuando sea necesario para controlar la toxicidad.

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

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Trifluridina y Tipiracilo (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En los estudios clínicos, 9,4 % y 17,3 % de pacientes en el grupo de Trifluridina y Tipiracilo respectivamente, recibieron G-CSF como uso terapéutico.

##### Toxicidad gastrointestinal

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

Los pacientes con náuseas, vómitos, diarrea y otras toxicidades gastrointestinales deben ser controlados cuidadosamente, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, anti diarréicos 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.

##### Lactosa

Los comprimidos recubiertos de Trifluridina/Tipiracilo contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### PRECAUCIONES

##### Mielosupresión severa

En un estudio en el que 1114 pacientes recibieron Trifluridina/Tipiracilo como único tratamiento, Trifluridina/Tipiracilo causó mielosupresión grave o mielosupresión potencialmente mortal (grado 3-4) consistente en neutropenia (38 %), anemia (17 %), trombocitopenia (4 %) neutropenia febril (3 %). Tres pacientes (0,3 %) fallecieron por infección/sepsis, otros cuatro pacientes (0,5 %) fallecieron por shock séptico. Un total de 14 % de los pacientes recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos.

En un estudio de 246 pacientes que recibieron Trifluridina/Tipiracilo en combinación con bevacizumab, Trifluridina/Tipiracilo causó mielosupresión grave o mielosupresión potencialmente mortal (grado 3-4) consistente en neutropenia (52 %), anemia (5 %), trombocitopenia (4 %) y neutropenia febril (0,4 %). Un paciente (0,4 %) falleció por sepsis abdominal y otros dos pacientes (0,8 % en el día 15 de cada ciclo de Trifluridina/Tipiracilo. Suspendir Trifluridina/Tipiracilo en mielosupresión grave y reanudar en el siguiente nivel de reducción de dosis (ver Ajustes de dosis recomendado).

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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 interactúan con estos transportadores.

Tipiracilo clorhidrato es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando Trifluridina/Tipiracilo se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Trifluridina/Tipiracilo, pueden competir con el efector, Trifluridina, por la activación de la vía timidina quinasa. Por tanto, cuando se utilicen medicamentos antivirales que sean sustratos de la timidina quinasa humana, se precisa monitorear un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir.

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

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

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

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

##### Proteinuria

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

##### Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Trifluridina/Tipiracilo en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del NCI grupo C y D definidos por bilirrubina total >1,5 x LSN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados.

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

###### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

###### Embarazo

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

###### Lactancia

Se desconoce si Trifluridina/Tipiracilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que Trifluridina, Tipiracilo clorhidrato y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. 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.

##### Datos preclínicos sobre seguridad

###### Toxicidad a dosis repetidas

La evaluación toxicológica de Trifluridina/Tipiracilo clorhidrato se realizó en ratas, perros y monos. Los órganos diana identificados fueron los sistemas linfático y hematopoyético y el tracto gastrointestinal. Todos los cambios, es decir, leucopenia, anemia, hipoplasia de médula ósea, cambios atrofos en los tejidos linfáticos y hematopoyéticos y en el tracto digestivo, fueron reversibles en las 9 semanas posteriores al retiro del medicamento. Se observó blanqueamiento, rotura y maloclusión en los dientes de ratas tratadas con Trifluridina/Tipiracilo clorhidrato, lo cual se consideró específico de roedores y no relevante en humanos.

###### Carcinogénesis y mutagénesis

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

###### Toxicidad reproductiva

Los resultados de estudios en animales no sugieren un efecto de Trifluridina y Tipiracilo clorhidrato en la fertilidad de ratas macho y hembra. Los aumentos en el recuento de cuerpos lúteos y en la implantación de embriones observados en ratas hembra con altas dosis no se consideraron adversos (ver **PRECAUCIONES**). Trifluridina/Tipiracilo ha mostrado que causa letalidad y toxicidad embriofetal en ratas preñadas cuando se administra a dosis menores que las utilizadas en uso clínico. No se han realizado estudios de desarrollo de lactancia per/posnata.

###### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### REACCIONES ADVERSAS

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Trifluridina/Tipiracilo son mielosupresión y toxicidad gastrointestinal.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30 %) en pacientes que reciben Trifluridina/Tipiracilo son neutropenia (53 % [34 % ≥ grado 3]), náuseas (34 % [1 % ≥ grado 3]), fatiga (32 % [4 % ≥ grado 3]) y anemia (32 % [12 % ≥ grado 3]).

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

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes con CCRm en un estudio clínico Fase III controlado con placebo, y en 335 pacientes con CGm tratados en otro estudio clínico Fase III controlado con placebo, se muestran en la **Tabla 7**. Estas reacciones adversas se clasifican de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y el término apropiado del *Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA)* se utiliza para describir un cierto tipo de reacción medicamentosa y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias con la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10) y poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).

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

**Tabla 7. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo**

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA) <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior	Shock séptico <sup>b</sup> Enteritis infecciosa Infección pulmonar Infección del árbol biliar Gripe Infección del tracto urinario Infección gingival Tiña del pie (Tinea pedis) Infección bacteriana, viral (Herpes zóster), o fúngica (Candidiasis) Infección Sepsis neutropénica Infección del tracto respiratorio superior Conjuntivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			Dolor asociado al cáncer
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia	Panцитopenia Granulocitopenia Monocitopenia Eritropenia Leucocitosis Monocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hipertansión Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Sincope Parestesia Sensación de ardor Letargia Mareos Cefalea
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopia Catarata Conjuntivitis Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestias en el oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares			Embolia Hipertensión Hipotensión Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorrea Disfonía Dolor orofaríngeo Epistaxis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Constipación Estomatitis Trastorno oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis Íleo Subileo Colitis Gastritis Reflujo gástrico Esofagitis Vaciamiento gástrico alterado Distensión abdominal Inflamación de la boca Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Proctalgia Pólipo bucal Hemorragia gingival Glositis Enfermedad periodontal Trastorno dental Arcadas Flatulencia Halitosis
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidad Dilatación del conducto biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodiesestesia palmo/plantar <sup>c</sup> Erupción cutánea Alopecia Prurito Piel seca	Exfoliación de la piel Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema Acné Hiperhidrosis Ampollas Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Hinchazón articular Artralgia Dolor óseo Mialgia Dolor musculoesquelético Pérdida de fuerza muscular Espasmos musculares Dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Falla renal Cistitis no infecciosa Trastorno de la micción Hematuria Leucocituria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Pirexia Edema Inflamación de la mucosa Malestar general	Deterioro general del estado físico Dolor Sensación de cambio de la temperatura corporal Xerosis Malestar
Exploraciones complementarias		Enzimas hepáticas aumentadas Fosfatasa alcalina aumentada en sangre Pérdida de peso	Creatinina elevada en sangre Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Proporción normalizada internacional (RIN) aumentada Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada Urea elevada en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Proteínas totales disminuidas Proteína C reactiva elevada Hematocrito disminuido

<sup>a</sup> Diferentes términos preferidos de MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término.

<sup>b</sup> Los casos mortales han sido notificados.

<sup>c</sup> Reacción cutánea de mano y pie.

#### Pacientes de edad avanzada

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

- Estudio clínico en pacientes con CCRm: neutropenia grado 3 o 4 (48 % vs 30 %), anemia grado 3 (26 % vs 12 %), leucopenia grado 3 o 4 (26 % vs 18 %) y trombocitopenia grado 3 o 4 (9 % vs 2 %).

- Estudio clínico en pacientes con CGm: disminución del recuento de neutrófilos grado 3 o 4 (17 % vs 6,6 %), disminución del apetito (37,3 % vs 31,9 %), astenia (22,2 % vs 17 %) y estomatitis (7,2 % vs 2,2 %).

#### Infecciones

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

#### Proteinuria

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

#### Radioterapia

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

#### Experiencia poscomercialización en pacientes con Cáncer Colorrectal avanzado no reseable o recurrente

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

#### SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis