



**Efecto de la comida**

Las comidas de tipo hipocalóricas con alto contenido graso, disminuyeron la C<sub>max</sub> de trifluridina, tipiracilo y el AUC aproximadamente un 40%, pero no hubo cambios para el AUC de trifluridina en comparación con lo observado tras la administración de una dosis simple de trifluridina/tipiracilo 35 mg/m² en pacientes con cáncer en estado de ayuno.

**Distribución**

La trifluridina se une a la albumina sérica humana. La unión *in vitro* de trifluridina a proteínas plasmáticas en plasma humano fue >96%, independientemente de la concentración de la droga y la presencia de tipiracilo. La unión de tipiracilo a proteínas en plasmáticas fue inferior al 8%.

**Eliminación**

Luego de la administración de trifluridina/tipiracilo 35 mg/m², la media de eliminación de la vida media (t<sub>1/2</sub>) de trifluridina fue 1,4 horas y de tipiracilo fue 2,1 horas luego de la administración de una dosis simple. La media de la vida media de eliminación de trifluridina fue 2,1 horas y de tipiracilo fue 2,4 horas.

**Metabolismo**

Trifluridina/tipiracilo no son metabolizados por las enzimas citocromo P450 (CYP). Trifluridina se elimina principalmente vía metabolismo timidina fosforilasa hasta formar un metabolito inactivo, 5-(trifluorometil)uracilo (FTY). Ningún otro metabolito mayoritario fue detectado en plasma u orina.

**Excreción**

Luego de la administración oral de una dosis de trifluridina/tipiracilo (60 mg) con [<sup>14</sup>C]-trifluridina, la excreción acumulativa total de la radioactividad fue 60% de la dosis administrada. La mayor parte de la dosis radioactiva recuperada fue eliminada en orina (55% de la dosis) como FTY y como isómeros de trifluridina glucurónido en 24 horas; la excreción en heces y el aire expirado fue <3% para ambos.

Menos del 3% de la dosis administrada de trifluridina se recupera en orina y heces sin cambios. Luego de la administración de una dosis oral de trifluridina/tipiracilo (60 mg) con [<sup>14</sup>C]- Tipiracilo clorhidrato, la reactividad recuperada fue del 77% de la dosis, lo cual consistió en 27% de excreción urinaria y 50% de excreción fecal. Tipiracilo fue el componente mayoritario y el 6-HMU fue el metabolito en mayor proporción en orina y heces.

**POBLACIONES ESPECIALES**

No hay efectos clínicos relevantes en relación con la edad, el sexo, o la raza en la farmacocinética de trifluridina o tipiracilo.

**Pacientes con insuficiencia renal**

El AUC medio de trifluridina en estado de equilibrio fue 31% más alto para pacientes con insuficiencia renal leve (CL<sub>r</sub>=60 a 89 mL/min) y 43% más alto en pacientes con insuficiencia renal moderada (CL<sub>r</sub>= 30 a 59 mL/min) comparado con pacientes con función renal normal (CL<sub>r</sub>= 90 mL/min).

La AUC media estimada de tipiracilo fue 34% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve y 65% en pacientes con insuficiencia renal moderada en comparación con los pacientes con función renal normal. La farmacocinético de trifluridina y tipiracilo no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal grave (CL<sub>r</sub>= 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

No existen diferencias clínicamente importantes en la exposición media de trifluridina y tipiracilo observadas entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ LNS y AST > LNS o bilirrubina total <1 a 1,5 veces el LNS y cualquier AST) para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 hasta 3 veces LNS y cualquier AST) y pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST ≤ LNS); sin embargo, 5 de 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada experimentaron incrementos de los niveles de bilirrubina Grado 3 o 4. La farmacocinética de trifluridina/tipiracilo no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Estudios de interacción de fármacos**

Los estudios *in vitro* indican que la trifluridina y tipiracilo, y FTY no inhiben enzimas CYP y no tuvieron efectos inductivos sobre CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A4/5.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

**Dosis recomendada y duración del tratamiento**

La dosis recomendada de Limustac<sup>®</sup> es de 35 mg/m<sup>2</sup> por vía oral hasta un máximo de 80 mg por dosis (basado en el componente de trifluridina) por vía oral dos veces al día con alimentos en los días 1 a 5 y los días 8 a 12 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Redondee la dosis hasta el incremento de 5 mg más cercano (ver la Tabla 1). Indique a los pacientes que deben tragar los comprimidos de Limustac<sup>®</sup> enteros. Indique a los pacientes que no vuelvan a tomar las dosis de Limustac<sup>®</sup> que se vomiten o omitan y que continúen con la siguiente dosis programada.

Limustac<sup>®</sup> es un fármaco citotóxico. Siga los procedimientos de manipulación y eliminación especiales para esta clase de fármaco. La tabla 1 muestra la dosis diaria inicial calculada en función del área de superficie corporal (BSA).

**Tabla 1. Dosis según el área de superficie corporal (BSA)**

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

**Modificación de la dosis por reacciones adversas**

Realice un recuento sanguíneo completo previo al inicio y en el día 15 de cada ciclo.

No inicie el ciclo de Limustac<sup>®</sup> hasta lograr las siguientes condiciones:

- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) mayor o igual a 1.500/mm<sup>3</sup> o neutropenia febril resuelta.

- Plaquetas mayores o iguales a 75.000/mm<sup>3</sup>.

- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o 4 revertidas a Grado 0 o 1.

Entre cada ciclo, detener el uso de Limustac<sup>®</sup> para cualquiera de los siguientes casos:

- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) menor que 500/mm<sup>3</sup> o neutropenia febril.

- Recuento plaquetario menor a 50.000/mm<sup>3</sup>.

- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o 4.

Luego de la recuperación, reanude Limustac<sup>®</sup> reduciendo la dosis a 5 mg/m<sup>2</sup>/dosis respecto de la dosis anterior, si ocurre cualquiera de las siguientes condiciones:

- Neutropenia febril.

- Neutropenia Grado 4 sin complicaciones (que ha sido recuperada a valores mayores o iguales que 1.500/mm<sup>3</sup>) o trombocitopenia (que ha sido recuperada a valores mayores o iguales que 75.000/mm<sup>3</sup>) que requirió demorar el comienzo del siguiente ciclo un tiempo mayor de 1 semana.

- Reacciones adversas no hematológicas de Grado 3 o 4 excepto nauseas Grado 3 y/o vómitos controlados con terapia antiemética o diarrea Grado 3 que responde a fármacos antidiarreicos.

Son admisibles un máximo de 3 reducciones de dosis. Discontinúe permanentemente Limustac<sup>®</sup> en pacientes que no presentan tolerancia a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> por vía oral dos veces al día. No aumente la dosis de Limustac<sup>®</sup> luego de haber sido reducida.

**CONTRAINDICACIONES**

La administración de Limustac<sup>®</sup> a pacientes en que se conoce la hipersensibilidad a la misma.

**ADVERTENCIAS**

**Mielosupresión severa**

De un total de 868 pacientes que recibieron trifluridina/tipiracilo se observó mielosupresión grave y potencialmente mortal (Grado 3-4) que consistió en anemia (18%), neutropenia (38%), trombocitopenia (5%) y neutropenia febril (3%). Dos pacientes (0,2%) murieron debido a una infección neutropénica/sepsis y otros cuatro pacientes (0,5%) murieron debido a un shock séptico.

Un 12% de los pacientes tratados con trifluridina/tipiracilo recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Realice estudios sanguíneos completos previo al inicio y en el día 15 de cada ciclo de trifluridina/tipiracilo y aumente la frecuencia según lo indicado clínicamente. Ante mielosupresión grave se debe detener la administración de trifluridina/tipiracilo y reanudar la siguiente administración disminuyendo la dosis.

**Toxicidad embrio-fetal**

Trifluridina/tipiracilo puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Trifluridina/tipiracilo causó letalidad embriofetal y toxicidad embriofetal en ratas premiadas cuando fueron administradas durante la gestación a niveles de dosis que resultaron en exposiciones menores que las esperadas para la dosis recomendada de 35 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

Adverta a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aseore a las mujeres con potencial reproductivo sobre el uso de un método de anticoncepción efectivo durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y por al menos 6 meses luego de la última dosis administrada.

**PRECAUCIONES**

**Uso en poblaciones específicas**

**Embarazo**

Trifluridina/tipiracilo puede causar daño fetal. Trifluridina/tipiracilo causó letalidad y toxicidad embriofetal y en ratas premiadas cuando fueron administradas durante la gestación a dosis que resultaron menores o similares a las exposiciones recomendadas en humanos. No hay datos disponibles del uso de trifluridina/tipiracilo en mujeres embarazadas.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

**Datos en animales**

Trifluridina/tipiracilo fue administrado por vía oral una vez al día a ratas durante la organogénesis

a niveles de dosis de 15, 50 y 150 mg/Kg. El descenso en el peso fetal fue observado a dosis ≥50 mg/Kg (aproximadamente 0,33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). A la dosis de 150 mg/Kg (aproximadamente 0,92 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día) se observó embrioletalidad y anomalías estructurales (cola torcida, paladar hendido, ectrodactilia, anasarca, alteraciones en grandes vasos y anomalías esqueléticas).

**Lactancia**

**Resumen de riesgos**

No hay datos sobre la presencia de trifluridina, tipiracilo o sus metabolitos en la leche humana o sus efectos sobre el niño amamantado o en la producción de la leche.

En ratas lactantes, la trifluridina, el tipiracilo o sus metabolitos estuvieron presentes en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias en niños amamantados, advierta a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y el día siguiente a la última dosis del tratamiento.

**Datos**

La radioactividad fue excretada en la leche de ratas lactantes dosificadas con trifluridina/tipiracilo conteniendo 14C-FTD o 14C-tipiracilo (TPI). Los niveles de radioactividad derivada de FTD fueron tan altos como aproximadamente el 50% de la exposición en el plasma materno una hora después de la administración de trifluridina/tipiracilo y fueron aproximadamente los mismos que en el plasma materno hasta 12 horas después de la administración de la dosis. La exposición a la radioactividad del derivado TPI fue más alta en la leche que en el plasma materno, 2 horas luego administración de la dosis y continuó por al menos 12 horas luego de la admnistración de trifluridina/tipiracilo.

**Potencial reproductivo de mujeres y hombres**

***Test de embarazo***

Verifique el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo previo al inicio del tratamiento.

***Anticoncepción***

Trifluridina/tipiracilo pude causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

***Mujeres***

Adverta a las mujeres con potencial reproductivo sobre el uso efectivo de anticonceptivos durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo y por al menos 6 meses luego de finalizar el tratamiento.

***Hombres***

Debido al potencial de genotoxicidad, se debe advertir a los hombres que deben utilizar preservativos cuando mantengan relaciones sexuales con mujeres con potencial reproductivo durante el tratamiento con trifluridina/tipiracilo, y por al menos 3 meses luego de finalizar el tratamiento.

**Empleo en pediatría**

La seguridad y eficacia de trifluridina/tipiracilo no ha sido establecida.

***Datos de toxicidad de animales jóvenes***

Se observó toxicidad dental incluyendo blanqueamiento, rotura y maloclusión (degeneración y desarreglo en los ameloblastos, células de la capa papilar y odontoblastos) en ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo a dosis ≥ 50 mg/Kg (aproximadamente 0,33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día)

**Empleo en ancianos**

No se observaron diferencias en pacientes ancianos en comparación con los pacientes jóvenes.

Se ha observado una incidencia mayor para las siguientes anomalidades de laboratorio cuando se comparó con pacientes jóvenes: neutropenia Grado 3 o 4, anemia Grado 3, y trombocitopenia Grado 3 o 4.

**Empleo en insuficiencia renal**

No se recomienda el ajuste de dosis al comienzo del tratamiento con trifluridina/tipiracilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CL<sub>r</sub> de 30 a 89 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CL<sub>r</sub> <30 mL/min) no fueron estudiados.

**Empleo en insuficiencia hepática**

No se recomienda el ajuste de dosis al comienzo del tratamiento con trifluridina/tipiracilo en pacientes con insuficiencia hepática media a moderada. No reinicie trifluridina/tipiracilo en pacientes con valores basales moderados o severos de insuficiencia hepática (bilirrubina > 1,5 veces LSN y cualquier AST).

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastorno de la fertilidad**

No se realizaron estudios a largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico de trifluridina/tipiracilo en animales. Trifluridina/tipiracilo fue genotóxico en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo de aberración cromosómica en células cultivadas de mamíferos, y en un ensayo de micronúcleos en ratones.

Los estudios en animales no indicaron un efecto de trifluridina/tipiracilo sobre fertilidad en ratas