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

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

SUPROL 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos
Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de Trifluridina y 6,14 mg de Tipiracilo (equivalente a 7,07 mg de tipiracilo hidrocloruro).
Excipientes
Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico.
Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Glicerina, Estearato de magnesio.

SUPROL 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos
Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Trifluridina y 8,19 mg de Tipiracilo (equivalente a 9,42 mg de tipiracilo hidrocloruro).
Excipientes
Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido esteárico.
Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Código ATC: L01BC59.
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos.

INDICACIONES
SUPROL está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
SUPROL está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósidotimidina, trifluridina y el inhibidor de la timidinafosforilasa (TPasa), tipiracilo hidrocloruro, en proporción molar 1:0,5 (relación de peso, 1:0,471).
Tras la absorción por las células cancerígenas, trifluridina, es fosforilada por la timidina quinasa, después es metabolizada en las células a un sustrato del ácido desoxirribonucleico ADN, y se incorpora directamente al ADN, interfiriendo de este modo en la función del ADN para evitar la proliferación celular.
Sin embargo, trifluridina es rápidamente degradada por TPasa y rápidamente metabolizada por un efecto de primer paso tras la administración oral, esto explica la adición del inhibidor de TPasa, tipiracilo hidrocloruro.
En estudios no-clínicos, trifluridina/tipiracilo hidrocloruro 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 hidrocloruro contra varios tumores humanos xenoinjertados altamente correlacionados con la cantidad de trifluridina incorporada en el ADN, sugiere este mecanismo de acción como el principal.

Propiedades farmacodinámicos
Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro 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.

FARMACOCINÉTICA
Absorción
Tras la administración oral de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro con [^{14}C]-trifluridina, al menos un 57% de la trifluridina administrada se absorbió y sólo un 3% de la dosis se excretó en las heces.
Tras la administración oral de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro con [^{14}C]-tipiracilo hidrocloruro, al menos un 27% del tipiracilo hidrocloruro administrado se absorbió y un 50% de la dosis de radioactividad total fue determinada en heces, sugiriendo una absorción gastrointestinal moderada de tipiracilo hidrocloruro.
Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (35 mg/m^2) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmas máximas ($t_{máx}$) de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.
En los análisis de farmacocinética (PK) de administración de dosis múltiples de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro, (35 mg/m^2/dosis, dos veces al día durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas seguido de 14 días de descanso, repetido cada 4 semanas), el área bajo la curva concentración-tiempo de trifluridina desde tiempo 0 hasta la última concentración medible ($AUC_{0\text{-}last}$) fue aproximadamente 3 veces más alta y la máxima concentración ($C_{máx}$) fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (Día 12 del Ciclo 1) de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro que tras una dosis única (Día 1 del Ciclo 1).
No obstante, no hubo acumulación de tipiracilo hidrocloruro, ni acumulación de trifluridina con sucesivos ciclos (Día 12 de los Ciclos 2 y 3) de administración de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro.
Tras múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (35 mg/m^2/dosis dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas ($t_{máx}$) de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

Contribución de tipiracilo hidrocloruro
La administración de una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (35 mg/m^2/dosis) aumentó la media del $AUC_{0\text{-}last}$ de trifluridina 37 veces y la $C_{máx}$ 22 veces con una variabilidad reducida en comparación con trifluridina sola (35 mg/m^2/dosis).

Efecto de la comida
Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m^2 de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro 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 $C_{máx}$ de trifluridina, y el AUC y $C_{máx}$ de tipiracilo hidrocloruro disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro se administró en el plazo de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena (ver ***Posología y modo de administración***).

Distribución
La unión a proteínas de trifluridina en plasma humano fue de aproximadamente un 96% y trifluridina se unió principalmente a albúmina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de tipiracilo hidrocloruro fue menor al 8%. Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (35 mg/m^2) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro 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 hidrocloruro no se metabolizó en hígado humano S9 ni en hepatocitos humanos criopreservados. Tipiracilo hidrocloruro fue el mayor componente y 6-hidroximetiluracilo fue el metabolito principal sistemáticamente en plasma humano, orina y heces.

Eliminación
Tras la administración de múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro en la dosis y el régimen recomendado, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de trifluridina el Día 1 del Ciclo 1 y el Día 12 del Ciclo 1 fue 1,4 horas y 2,1 horas, respectivamente. La media de los valores de $t_{1/2}$ de tipiracilo hidrocloruro el Día 1 del Ciclo 1 y el Día 12 del Ciclo 1 fue 2,1 horas y 2,4 horas, respectivamente.
Después de una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (35 mg/m^2) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento oral (CL/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro fue 10,5 l/h y 109 l/h, respectivamente.
Tras una dosis oral única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro con [^{14}C]-trifluridina, la excreción total acumulada de radioactividad fue 60% de la dosis administrada. La mayoría de la radioactividad recuperada fue eliminada en la orina (55% de la dosis) en 24 horas, y la excreción en heces y en aire espirado fue menor al 3% para ambos. Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro con [^{14}C]-tipiracilo hidrocloruro, la radioactividad recuperada fue un 77% de la dosis, que consistió en un 27% de excreción urinaria y un 50% de excreción fecal.

Linealidad/No linealidad
En un estudio de búsqueda de dosis (15 a 35 mg/m^2 dos veces al día), el AUC desde tiempo 0 a 10 horas ($AUC_{0\text{-}10}$) de trifluridina tendió a incrementar más de lo esperado en base al aumento de dosis; sin embargo, el aclaramiento oral (CL/F) y el volumen de distribución aparente (Vd/F) de trifluridina fueron generalmente constantes en el rango de dosis de 20 a 35 mg/m^2. Respecto a los otros parámetros de exposición a trifluridina y tipiracilo hidrocloruro, parecen ser proporcionales a la dosis.

Poblaciones especiales
Edad, sexo y raza
En base al análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo o la raza no tienen efecto clínico relevante en la farmacocinética de trifluridina o tipiracilo hidrocloruro.

Insuficiencia renal
De los 533 pacientes del estudio clínico que recibieron Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro, 306 (57%) pacientes tenían función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min), 178 (33%) de los pacientes tenían insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min), y 47 (9%) tenía insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min), con datos incompletos para 2 pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal grave no fueron incluídos en el estudio.
En base a un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90ml/min). Se observó una exposición más alta a Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). La eliminación de creatinina (CrCl) estimada fue una covariable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro. 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 hidrocloruro, respectivamente. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal terminal (ver ***Advertencias***).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo fosfatasa alcalina (ALP; 36-2322 U/l), aspartamo aminotransferasa (AST; 11-197 U/l), alaninaaminotransferasa (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 hidrocloruro. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance 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 hidrocloruro 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. En base a datos limitados con una variabilidad considerable, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética en los pacientes con función hepática normal en comparación con los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se vio correlación ni para trifuridina ni para tipiracilo hidrocloruro entre los parámetros farmacocinéticos y la AST y/o la bilirrubina total en sangre. La vida media ($t_{1/2}$) y el coeficiente de acumulación de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro fueron similares entre los pacientes con función hepática moderada, leve y normal. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver ***Posología y modo de administración***).

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 no es metabolizado por el citocromo P450 (CYP). Tipiracilo hidrocloruro no se metaboliza en el hígado humano S9 ni en hepatocitos criopreservados. Los estudios *in vitro* indicaron que trifluridina, tipiracilo hidrocloruro y FTY (metabolito inactivo de trifluridina) no inhibieron las isoformas de CYP analizadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). La evaluación *in vitro* indicó que trifluridina, tipiracilo hidrocloruo y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 ó CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que trifluridina y tipiracilo hidrocloruro causen o sean objeto de interacciones significativas con medicamentos mediadas por CYP.
La evaluación *in vitro* de trifluridina y tipiracilo hidrocloruro 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 en base a 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 $C_{máx}$ 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 hidrocloruro se administra de forma concomitante con inhibidores de OCT2 y MATE1.

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

Datos preclínicos sobre seguridad
Toxicidad a dosis repetidas
La evaluación toxicológica de trifluridina/tipiracilo 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 malaoclusión 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 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 hidrocloruro debe tratarse 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 machos y hembras. Los aumentos en el recuento de cuerpos lúteos y en el recuento de la implantación de embriones observada en ratas hembra con altas dosis no se consideraron adversos (ver ***Fertilidad, Embarazo y Lactancia***). Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro ha mostrado que causa letalidad embrio-fetal y toxicidad embrio-fetal en ratas preñadas cuando se administra a dosis menores que las utilizadas en uso clínico. No se han realizado estudios de desarrollo de toxicidad peri/post-natal.

EFICACIA Y SEGURIDAD
Eficacia clínica y seguridad
La eficacia clínica y seguridad de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro fue evaluada en un estudio clínico de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratado. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia de apoyo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global y la tasa de control de la enfermedad.
En total, 800 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (N=534) más el mejor tratamiento de soporte (MTS) o el placebo correspondiente (N=266) más el MTS. La dosificación de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m^2/dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto mismo repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver ***Posología y forma de Administración***).
De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, el 61% eran varones, el 58% eran Caucásicos/Blancos, el 35% eran Asiáticos/Orientales, y el 1% eran Negros/Afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG de 0 ó 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 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 eventos, que demostró una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro más MTS en comparación a placebo más MTS (hazard ratio: 0,68; 95% intervalo de confianza [IC] [0,58 a 0,81]; p < 0,0001) y una supervivencia global de 7,1 meses vs 5,3 meses, respectivamente; con una tasa de supervivencia al año del 26,6% y 17,6%, respectivamente. La SLP aumentó significativamente en los pacientes que recibieron Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro más MTS (hazard ratio: 0,48; 95% IC [0,41 a 0,57]; p < 0,0001 (ver **Tabla 1, Figura 1 y Figura 2**).

Tabla 1 - Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III

	Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro más MTS (N=534)	Placebo más MTS (N=266)
Supervivencia Global		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses)[a] [95% IC][b]	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p[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] [95% IC][b]	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Hazard ratio [95% IC]	0,48 [0,41; 0,57]	
Valor de p[c]	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

[a] Estimación Kaplan-Meier.
[b] Metodología de Brookmeyer y Crowley.
[c] Stratified log-rank test (strata: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, region).

Figura 1 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global

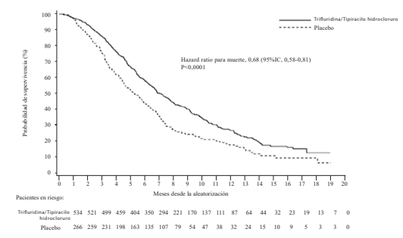
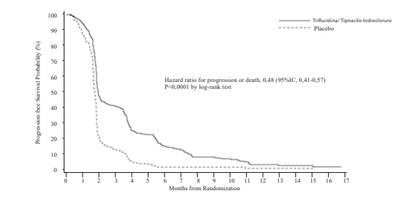


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión



Trifluridina/Tipiracilo hidrocarburo	534	488	283	205	121	107	66	52	30	26	18	11	5	4	4	2	2	0
Placebo	266	227	51	32	10	7	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0		

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

El beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión se observó repetidamente, en todos los subgrupos pre-especificados relevantes, incluyendo raza, región geográfica, edad (< 65; ≥ 65), sexo, estado funcional (PS) ECOG, estatus KRAS, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, número de sitios metastásicos, y lugar del tumor primario. La prolongación de la supervivencia generada por Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro se mantuvo tras ajustar todos los factores de pronóstico significativos, concretamente, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, estado funcional ECOG y número de sitios metastásicos (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,58 a 0,81]).
El sesenta y uno por ciento (61%, N = 485) de todos los pacientes aleatorizados recibieron una fluoropirimidina como parte de su último régimen de tratamiento antes de la aleatorización, de los cuales 455 (94%) fueron resistentes a la fluoropirimidina en ese momento. Entre estos pacientes, el beneficio en la supervivencia global con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro se mantuvo (hazard ratio: 0,75; 95% IC [0,59 a 0,94]).
El dieciocho por ciento (18%, N = 144) de todos los pacientes aleatorizados recibieron regorafenib antes de la aleatorización. Entre estos pacientes, el beneficio de la supervivencia global con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro se mantuvo (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,45 a 1,05]). El efecto también se mantuvo en los pacientes sin tratamiento previo de regorafenib (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,57 a 0,83]).
La tasa de control de la enfermedad (DCR) (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alta en los pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (44% vs 16%, p < 0,0001).
El tratamiento con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro más MTS generó una prolongación estadísticamente significativa del PS < 2 en comparación con placebo más MTS. La mediana de tiempo para un PS ≥ 2 para el grupo de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro y para el grupo placebo fue 5,7 meses y 4,0 meses, respectivamente, con un hazard ratio de 0,66 (95% IC: [0,56; 0,78]), p < 0,0001.

Pacientes de edad avanzada
Existen escasos datos en pacientes entre 75-84 años (N=60). No hubo pacientes de 85 años o más ni en el estudio clínico ni en el estudio fase 2 Japonés. El efecto de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro sobre la supervivencia global fue similar en los pacientes < 65 años y ≥ 65 años de edad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
- Posología
La dosis inicial recomendada de SUPROL en adultos es 35 mg/m^2/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (ver ***Advertencias y Precauciones especiales de empleo***).
La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver **Tabla 2**). 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 2 - Cálculo de la dosis inicial en base al área de superficie corporal (ASC)

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

Ajustes de dosis recomendados
Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.
Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m^2 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 3, Tabla 4 y Tabla 5.**

Tabla 3 - Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión.

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación[a]
Neutrófilos	<0.5 x 10^9/L	≥1.5 x 10^9/L
Plaquetas	<50 x 10^9/L	≥75 x 10^9/L

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

Tabla 4 - Modificaciones recomendadas de la dosis para Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas.

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
- Neutropenia febril. - Neutropenia (<0.5 x 10^9/L) o trombocitopenia (<25 x 10^9/L) Grado 4 basal (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.	- Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel - Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en 5 mg/m^2/dosis, desde el nivel de dosis previo **(Tabla 5).** - Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de 20 mg/m^2/dosis dos veces al día. - No aumentar la dosis después de haberla reducido.

* CTCAE: Criterio común de terminología de eventos adversos.

Tabla 5 - Reducción de la dosis en base al área de superficie corporal (ASC).

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

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal
• Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 mL/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 mL/min)
No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver ***Posología y Modo de Administración y Acción Farmacológica***).

• Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 mL/min) o insuficiencia renal terminal
No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver ***Advertencias***).

Insuficiencia hepática
• Insuficiencia hepática leve
No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver ***Acción Farmacológica***).

• 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 x ULN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 ó 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados (ver ***Advertencias y Acción Farmacológica***).

Pacientes de edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años (ver ***Reacciones Adversas y Acción Farmacológica***).
Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

Población pediátrica
El uso de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante.

Diferencias étnicas
No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente (ver ***Farmacocinética y Acción Farmacológica***). Existen escasos datos de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

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

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

ADVERTENCIAS
Supresión de la médula ósea
Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro 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 x10^9/L, si el recuento de plaquetas es < 75x10^9/L, o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 ó 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.
Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro (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 el estudio clínico, un 9,4% de pacientes en el grupo de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloruro recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal
Trifluridina/Tipiracilo hidrocloru