Temaste®
Tipiracilo
Trifluridina

Comprimidos recubiertos
Vía de administración: Oral

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de **Temaste®** 6,14 mg/**15 mg** contiene:

Trifluridina	**15 mg**
Tipiracilo	**6,140 mg (como 7,065 mg de Tipiracilo clorhidrato)**
Lactosa monohidrato	90,735 mg
Almidón de maíz Pregelatinizado	6,000 mg
Ácido esteárico	1,200 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,560 mg
Polietilenglicol	0,208 mg
Dióxido de titanio	0,832 mg

Cada comprimido recubierto de **Temaste®** 8,19 mg/**20 mg** contiene:

Trifluridina	**20 mg**
Tipiracilo	**8,190 mg (como 9,420 mg de Tipiracilo clorhidrato)**
Lactosa monohidrato	120,980 mg
Almidón de maíz Pregelatinizado	8,000 mg
Ácido esteárico	1,600 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,147 mg
Polietilenglicol	0,291 mg
Dióxido de titanio	1,019 mg
Óxido de hierro	0,182 mg

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

INDICACIONES
Temaste® 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. PROPIEDADES
Mecanismo de acción
Temaste® está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina y un inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracilo clorhidrato, en proporción molar 1:0,5 (relación de peso, 1:0,471).
Luego de 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, así es como interfiere en la función del ADN para evitar la proliferación celular.
Sin embargo, trifluridina es rápidamente degradada por TPasa y metabolizada por un efecto de primer paso hepático tras la administración oral, lo que explica la adición del inhibidor de TPasa, tipiracilo clorhidrato.
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 xeno injertados altamente correlacionados con la cantidad de trifluridina incorporada en el ADN, indica que este es el mecanismo de acción principal.
Efectos farmacodinámicos
Tipiracilo trifluridina no tuvo un efecto clínicamente relevante en la prolongación del intervalo QT/QTc en comparación con placebo.
Población pediátrica
No se estableció la seguridad y eficacia en niños.
Pacientes de edad avanzada
No existen suficientes datos en pacientes entre 75 - 84 años (N=60). No hubo pacientes de 85 años o más en los estudios clínicos. El efecto de tipiracilo trifluridina sobre la supervivencia global fue similar en los pacientes <65 años y ≥65 años de edad.
Farmacocinética
Absorción
Luego de la administración oral de una dosis de 35 mg/m² de trifluridina/tipiracilo en pacientes con cáncer, la media del tiempo para la concentración plasmática máxima (t_{max}) de trifluridina y tipiracilo fueron alrededor de 2 horas y 3 horas respectivamente.
Contribución de tipiracilo clorhidrato
La administración de una dosis única de tipiracilo trifluridina (35 mg/m²/dosis) aumentó la media del $AUC_{0\text{-last}}$ de trifluridina 37 veces y la C_{max} 22 veces con una menor variabilidad en comparación con trifluridina sola (35 mg/m²/dosis).
Efecto de los alimentos
Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m² de tipiracilo trifluridina 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 clorhidrato disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos tipiracilo trifluridina se administró en el plazo de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.
Distribución
En plasma humano, la unión a proteínas de trifluridina fue de aproximadamente un 96% y principalmente se unio a albumina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de tipiracilo clorhidrato fue menor al 8%. Luego de una dosis única de tipiracilo trifluridina (35 mg/m²) 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.
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 clorhidrato no se metabolizó en hígado humano S9 ni en hepatocitos humanos criopreservados. Tipiracilo clorhidrato fue el mayor componente y 6-hidroximetiluracilo fue el metabolito principal sistemáticamente en plasma humano, orina y heces
Eliminación
Después de una dosis única de tipiracilo trifluridina (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento oral (CL/F) de trifluridina y tipiracilo clorhidrato fue 10,5 l/h y 109 l/h, respectivamente.
Tras una dosis oral única de tipiracilo trifluridina 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. Luego de una dosis única de Tipiracilo Trifluridina con [^{14}C]-tipiracilo clorhidrato, la radioactividad recuperada fue un 77% de la dosis, que consistió en un 27% de excreción urinaria y un 50% de excreción fecal.
Farmacocinetica en poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
En base al análisis farmacocinético poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo fosfatasa alcalina, aspartamo aminotransferasa, alanina aminotransferasa y bilirrubina total (0,17 - 3,20 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina/tipiracilo. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al aclaramiento de trifluridina, con una correlación negativa.
Se evaluó la farmacocinética de trifluridina y tipiracilo clorhidrato en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve o moderada 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 comparando con los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La vida media ($t_{1/2}$) y el coeficiente de acumulación de trifluridina y tipiracilo clorhidrato 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.
Insuficiencia renal
La exposición de tipiracilo/trifluridina en pacientes con insuficiencia renal leve fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CrCl ≥90ml/min). Se observó una exposición más alta a Tipiracilo/Trifluridina en pacientes con insuficiencia renal moderada.
La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia renal terminal.
Edad, sexo y raza
En base al análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el sexo o la raza no tienen efecto clínico relevante en la farmacocinética de trifluridina o tipiracilo clorhidrato.
Gastrectomía
Hubo pocos pacientes que habían tenido una gastrectomía, por lo que no se pudo estudiar la influencia de la misma en los parámetros farmacocinéticos (1% del total).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Temaste® debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.
La dosis inicial recomendada de **Temaste®** en adultos 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 mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.
La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC), la dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.
En caso de olvido de dosis o posposición, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas.

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 en base a 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 las siguientes tablas.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN Y REANUDACIÓN DE LA DOSIS PARA TOXICIDADES HEMATOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA 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.

MODIFICACIONES RECOMENDADAS DE LA DOSIS PARA TEMASTE® 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 (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 basal. • Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en 5 mg/m^2/dosis, desde el nivel de dosis previo. • 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.

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 3 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 15/6,14 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 es recomendado un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

• Insuficiencia renal grave (CrCl inferior a 30 ml/min) o insuficiencia renal terminal

No es recomendada la administración en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

• Insuficiencia hepática leve

No es recomendado un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve.

• Insuficiencia hepática moderada o grave

No es recomendada 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 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥65 años. Son escasos los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años.

Población pediátrica

No es relevante el uso de tipiracilo trifluridina en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico.

Forma de administración

Temaste® se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con 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 formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Supresión de la médula ósea

Tipiracilo trifluridina provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, que incluye 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 <75 x10^9/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 tipiracilo trifluridina. 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 tomar 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 estudios clinicos, un 9,4% de pacientes en el grupo de Tipiracilo Trifluridina recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

Toxicidad gastrointestinal

Tipiracilo trifluridina 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 de forma cuidadosa, y se debe administrar, según indicación clínica, antieméticos, antidiarreicos y otras medidas, tales como terapia de reemplazo de electrolitos/fluidos. Las modificaciones de la dosis (aplazamiento y/o reducción) se deben aplicar según resulte necesario.

Insuficiencia renal

No es recomendado el uso de tipiracilo trifluridina en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina [CrCl] <30 ml/min o que requieran diálisis, respectivamente), ya que tipiracilo trifluridina no ha sido estudiado en estos pacientes.

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

Insuficiencia hepática

No es recomendado el uso de tipiracilo trifluridina 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 x ULN), 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.

Proteinuria

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

Intolerancia a la lactosa

Temaste® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia

observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

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

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

Se requiere especial atención 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 monitorizar un posible descenso de la eficacia del antiviral, y considerar el cambio a otro medicamento antiviral alternativo que no sea un sustrato de la timidina quinasa humana, tales como lamivudina, zalcitabina, didanosina y abacavir.

No hay datos disponibles si tipiracilo trifluridina puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

Datos preclínicos de 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 atróficos en los tejidos linfáticos y hematopoyéticos y en el tracto digestivo, fueron reversibles en las 9 semanas posteriores a la retirada del fármaco. Se observó blanqueamiento, rotura y mala oclusión en los dientes de ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo clorhidrato, lo cual se consideró específico de roedores y no relevante en humanos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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, tipiracilo trifluridina debe tratarse 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 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. Tipiracilo trifluridina ha mostrado que causa letalidad y toxicidad embrio-fetal en ratas preñadas cuando se administra menores dosis que las utilizadas en uso clínico. No se han realizado estudios de desarrollo de toxicidad peri/pos-natal.

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 **Temaste®** y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen **Temaste®** y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si tipiracilo trifluridina 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 tipiracilo trifluridina 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 demostrado toxicidad reproductiva. **Temaste®** 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 tipiracilo trifluridina o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tipiracilo clorhidrato y/o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **Temaste®**.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de tipiracilo trifluridina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede haber fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (≥30%) en pacientes que reciben Tipiracilo Trifluridina son:
Neutropenia (54% [35% ≥Grado 3]),
Náuseas (39% [1% ≥Grado 3]),
Fatiga (35% [4% ≥Grado 3]),
Anemia (32% [13% ≥Grado 3]) y
Leucopenia (31% [12% ≥Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben tipiracilo trifluridina y que tuvieron como consecuencia, la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis, o la interrupción de la dosis fueron: neutropenia, deterioro general de la salud, anemia, neutropenia febril, fatiga, diarrea y disnea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, tratados con una dosis inicial de 35 mg/m²/dosis de trifluridina/tipiracilo, en un ensayo clínico Fase III controlado con placebo, se muestran en la siguiente tabla. 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 según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención:
Muy frecuentes (≥1/10);
Frecuentes (≥1/100 a <1/10);
Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100).
Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO TRATADOS CON TIPIRACILO TRIFLURIDINA EN UN ENSAYO CLÍNICO EN FASE III.

Sistema de Clasificación de Órganos del sistema (MedDRA)[a]	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto respiratorio superior	Shock séptico[b] Enteritis infecciosa Infección pulmonar Infección del árbol biliar Gripe Infección del tracto urinario Infección gingival Herpes zóster Tiña del pie Candidiasis Infección bacteriana Infección
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Dolor por cáncer
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia Monocitosis	Pancitopenia Granulocitopenia Monocitopenia Eritropenia Leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica Mareo Cefalea	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensación de ardor Letargia
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopía Catarata Conjuntivitis Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestia en el oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares		Rubefacción	Embolia Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Tos	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorrea Disfonía Dolor orofaríngeo Epistaxis

Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Estreñimiento Estomatitis Alteración oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis / Ileo / Subileo Colitis / Gastritis Reflujo gástrico Esofagitis Vaciamiento gástrico alterado Distensión abdominal Inflamación anal Ulceración de la boca Dispepsia Enfermedad por reflujo gastroesofágico Proctalgia Pólipo bucal Hemorragia gingival Glositis Enfermedad periodontal Trastorno dental Arcadas / Flatulencia Halitosis o mal aliento
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidad Dilatación del conducto biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar[c] Erupción cutánea Alopecia Prurito Piel seca	Exfoliación de la piel Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema Acné Hiperhidrosis Ampollas Trastorno de las uñas
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo			Hinchazón articular Artralgia Dolor óseo Mialgia Dolor musculoesquelético Pérdida de fuerza muscular Espasmos musculares Dolor en una extremidad Sensación de pesadez
Trastornos renales y urinarios		Proiteinuria	Fallo 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
Exploraciones complementarias		Enzimas hepáticas aumentadas Fosfatasa alcalina aumentada en sangre Pérdida de peso	Creatinina elevada en sangre Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Proporción normalizada internacional aumentada Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada Urea elevada en sangre Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre Proteínas totales disminuidas Proteína C reactiva elevada Hematocrito disminuido

[a] Diferentes términos preferidos 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
Pacientes con 65 años de edad o mayores que recibieron Tipiracilo/Trifluridina tuvieron una mayor incidencia de los siguientes eventos en comparación con los pacientes menores de 65 años: Neutropenia de Grado 3 o 4 (48% vs 30%), Anemia de Grado 3 (26% vs 12%), Leucopenia de Grado 3 ó 4 (26% vs 18%) y Trombocitopenia de Grado 3 o 4 (9% vs 2%).

Infecciones
En el ensayo clínico de Fase III, las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Tipiracilo/Trifluridina (5,6%) comparando con aquellos que recibieron placebo (1,9%).

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

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 pacientes que no recibieron radioterapia previa en un ensayo clínico (54,6% versus 49,2%, respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con Tipiracilo/Trifluridina y que recibieron radioterapia previa en comparación con aquellos que no la recibieron.

Experiencia post-comercialización en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no resecable o recurrente
Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con Trifluridina/Tipiracilo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN
La dosis más alta de Tipiracilo/Trifluridina administrada en ensayos clínicos fue 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 dirigida a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir sus posibles complicaciones.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:
0-800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES
Temaste® 6,14 mg/**15 mg**: envases conteniendo 20 y 60 comprimidos recubiertos.
Temaste® 8,19 mg/**20 mg**: envases conteniendo 20 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C, en su envase original.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS
Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:
Bioprofarma Bagó S.A.: (011) 4016-6200
farmacovigilancia@bioprofarma.com
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la página web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

Importante: Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional (Plan de gestión de riesgos), lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted observar.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59525.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 6444/21.

Código: 670PR
Fecha de última revisión: Septiembre 2021

Bioprofarma Bagó

Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com