



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-499-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Febrero de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000216-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000216-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.
Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SUPROL y nombre/s genérico/s TRIFLURIDINA - TIPIRACILO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 06/12/2019 18:13:44 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 21/10/2019 15:59:34 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él. ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de

rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000216-19-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.02.04 10:36:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.04 10:36:03 -03:00



SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

SUPROL

TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg

COMPRESIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

Contenido del prospecto:

1. Qué es SUPROL y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar SUPROL
3. Cómo tomar SUPROL
4. Posibles efectos adversos
5. Sobredosificación con SUPROL
6. Conservación de SUPROL
7. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es SUPROL y para qué se utiliza?

¿Qué es SUPROL?

SUPROL es un tipo de quimioterapia para el cáncer que pertenece al grupo de medicamentos llamado "medicamentos citostáticos antimetabolitos".



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SUPROL contiene dos principios activos diferentes: trifluridina y tipiracilo.

¿Para qué se utiliza **SUPROL**?

- Trifluridina impide el crecimiento de las células cancerígenas.
- Tipiracilo impide que la trifluridina se degrade en el cuerpo, ayudando a que la trifluridina actúe más tiempo.
- **SUPROL** se utiliza para tratar adultos con cáncer de colon o recto – también llamado cáncer “colorrectal”.
- Se utiliza cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- Se utiliza cuando otros tratamientos no han funcionado – o cuando otros tratamientos no son adecuados para usted.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **SUPROL**?

No tome **SUPROL**:

- si es alérgico a trifluridina o tipiracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 7).
- si lo indicado en el punto anterior le aplica a usted. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar **SUPROL**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **SUPROL** si:

- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado

Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar **SUPROL**.

El tratamiento puede causar los siguientes efectos adversos (ver **Posibles efectos adversos**):

- Una disminución del número de cierto tipo de células blancas de la sangre (neutropenia) que son importantes para proteger el cuerpo contra infecciones bacterianas o fúngicas. Como consecuencia de la neutropenia, puede aparecer fiebre (neutropenia febril) e infección de la sangre (shock séptico).
- Una disminución del número de células rojas de la sangre (anemia).
- Una disminución del número de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) que son importantes para detener el sangrado y que actúan agregando y coagulando las lesiones de los vasos sanguíneos.
- Problemas gastrointestinales.

Pruebas y controles



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Su médico le realizará un análisis de sangre antes de cada ciclo de **SUPROL**. Comienza un nuevo ciclo cada 4 semanas. Las pruebas son necesarias porque **SUPROL** puede en ocasiones afectar a sus células sanguíneas.

Niños y adolescentes.

Este medicamento no está indicado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto es porque el medicamento puede que no funcione o que no sea seguro.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. **SUPROL** puede dañar al feto.

Si se queda embarazada, usted y su médico deben decidir si los beneficios de **SUPROL** son mayores que el riesgo de dañar al feto.

No amamante si está tomando **SUPROL** ya que se desconoce si **SUPROL** pasa a la leche materna.

Anticonceptivos

No debe quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento. Esto se debe a que el medicamento puede dañar al feto.

Usted y su pareja deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras tome este medicamento. Deben seguir haciendo esto durante los 6 meses siguientes a la interrupción del medicamento. Si usted o su pareja se queda embarazada durante este periodo, debe informar a su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No se sabe si **SUPROL** modifica su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni use herramientas o máquinas si presenta síntomas que afecten a su capacidad para concentrarse y reaccionar.

SUPROL contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Uso de **SUPROL** con otros medicamentos

3. ¿Cómo tomar **SUPROL**?

Toma de **SUPROL** con otros medicamentos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta y los medicamentos a base de plantas. Esto se debe a que **SUPROL** puede afectar al modo de actuación de otros medicamentos. Del mismo modo que otros medicamentos pueden afectar al modo de actuación de **SUPROL**.

En particular, comunique a su médico si está tomando medicamentos utilizados para el tratamiento del VIH, tales como zidovudina. Esto es porque zidovudina puede que no actúe tan bien si está tomando **SUPROL**. Consulte a su médico si debe cambiar a otro medicamento diferente para el VIH. Informe a su médico antes de tomar **SUPROL** si cualquiera de los puntos anteriores le aplica (o si no está seguro).

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuánto tomar

- Su médico decidirá la dosis correcta para usted – la dosis depende de su peso y altura.
- Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar cada vez.
- Tomará una dosis 2 veces al día.

Cómo tomarlo

Tomará **SUPROL** 10 días durante las 2 primeras semanas, y después descansará 2 semanas. Este periodo de 4 semanas se llama un “ciclo”. El programa específico de dosificación es el siguiente:

- **Semana 1**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descance 2 días – no tome el medicamento
- **Semana 2**
 - tome la dosis 2 veces al día durante 5 días
 - después descance 2 días – no tome el medicamento
- **Semana 3**
 - No tome el medicamento
- **Semana 4**
 - No tome el medicamento

Entonces empezará otra vez con otro ciclo de 4 semanas siguiendo el esquema anterior.

SUPROL se presenta en dos dosis. Su médico puede recetarle ambas dosis para llegar a su dosis prescrita.

Tomar este medicamento

- Tome este medicamento por la boca.

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.
- Tome los comprimidos en el transcurso de 1 hora después del desayuno y la cena.
- Lave sus manos después de manipular este medicamento.

Si toma más SUPROL del que debe

Si toma más **SUPROL** del que debe, hable con su médico o vaya al hospital inmediatamente. Lleve su caja(s) de medicamento con usted.

Si olvidó tomar SUPROL

Si olvida una dosis, hable con su médico.

- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de SUPROL?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves (muchos de estos efectos adversos se detectan en pruebas analíticas - por ejemplo aquellos que afectan a sus células sanguíneas):

- Neutropenia (*muy frecuente*), neutropenia febril (*frecuente*) y shock séptico (*poco frecuente*). Los signos incluyen escalofríos, fiebre, sudoración u otros signos de infección (ver sección 2).
- Anemia (*muy frecuente*). Los signos incluyen sensación de dificultad para respirar, cansancio o palidez (ver sección 2).
- Vómitos (*muy frecuente*) y diarrea (*muy frecuente*), que pueden producir deshidratación si son graves o persistentes.
- Problemas gastrointestinales graves: dolor abdominal (*frecuente*), ascitis (*poco frecuente*), colitis (*poco frecuente*), pancreatitis aguda (*poco frecuente*), íleo (*poco frecuente*) y subíleo (*poco frecuente*). Los signos incluyen dolor intenso de estómago o abdominal que pueden estar asociados con vómitos, obstrucción intestinal u obstrucción parcial, fiebre o inflamación del abdomen.
- Trombocitopenia (*muy frecuente*). Los signos incluyen cardenales o sangrado inusual (ver sección 2).
- Embolia pulmonar (*poco frecuente*): coágulos de sangre en los pulmones. Los signos incluyen dificultad para respirar y dolor en el pecho o en las piernas.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben el medicamento en Japón. Los signos incluyen dificultad al respirar, falta de aire con tos o fiebre.

Alguno de estos efectos adversos graves puede provocar la muerte.

Otros efectos adversos

Comuníquese a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos. Muchos de los efectos adversos se detectan en pruebas analíticas – por ejemplo aquellos que afectan a sus células sanguíneas. Su médico estará atento a estos efectos adversos en los resultados de sus pruebas analíticas.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- apetito disminuido
- sentirse muy cansado (fatiga)
- náuseas
- disminución del número de células de la sangre llamadas leucocitos – puede aumentar su riesgo de padecer infecciones.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- fiebre
- pérdida de pelo
- pérdida de peso
- cambios en el gusto
- estreñimiento
- sentirse mareado, dolor de cabeza
- sensación de malestar general
- niveles bajos de albumina o proteínas totales en sangre
- aumento de los niveles de bilirrubina en sangre – puede causar amarilleamiento de la piel o los ojos
- aumento del número de células blancas de la sangre llamadas monocitos
- disminución del número de células blancas de la sangre llamadas linfocitos – puede aumentar su riesgo de padecer infecciones
- hinchazón de sus manos o piernas o pies
- enrojecimiento, hinchazón, dolor en las palmas de sus manos y planta de sus pies (síndrome de mano y pie)
- sentir entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies
- dolor o problemas en la boca



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- hinchazón de las membranas mucosas – esto puede ser dentro de la nariz, boca, garganta, ojos, vagina, pulmones o intestino
- Aumento en los niveles de enzimas del hígado
- proteínas en su orina
- erupción, picor o piel descamativa, enrojecimiento de la piel
- tos, sensación de dificultad para respirar, infección de los senos nasales, garganta, vías respiratorias o pulmones, infección respiratoria
- problemas para dormir o conciliar el sueño

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- tensión arterial alta o baja
- coágulos de sangre, por ejemplo en el cerebro o en las piernas
- resultados analíticos en sangre que indican problemas en la coagulación haciéndole sangrar más fácilmente
- latido cardíaco más perceptible, dolor en el pecho
- aumento o descenso anómalo de la frecuencia cardíaca
- cambios en su trazado electrocardiográfico
- aumento de las células blancas sanguíneas
- aumento en el nivel de lactato deshidrogenasa en su sangre
- niveles bajos de fosfatos, sodio, potasio o calcio en su sangre
- niveles reducidos de células blancas sanguíneas llamadas granulocitos o monocitos - puede aumentar su riesgo de padecer infecciones
- niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), aumento de los niveles de sodio, urea, creatinina y potasio en su sangre
- resultados analíticos en sangre indicando inflamación (proteína C-reactiva aumentada)
- dolor de oídos
- sentir mareo (vértigo)
- moqueo o sangrado de nariz, problemas en los senos nasales
- dolor de garganta, voz ronca, problemas con su voz
- enrojecimiento, picor de los ojos, infección de los ojos, ojos llorosos
- ojos secos
- problemas de visión como visión borrosa, visión doble, pérdida de vista, cataratas
- deshidratación
- hinchazón abdominal, flatulencias, indigestión
- dolor o inflamación en la parte alta o baja del tracto digestivo
- inflamación, hinchazón o sangrado del intestino
- inflamación e infección de su intestino
- inflamación o aumento del ácido en su estómago o esófago, reflujo

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

SUPROL**TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

- dolor en la lengua, pólipos dentro de la boca, úlceras de la boca, arcadas
- mal aliento, caries dental, problemas de dientes o encías, encías sangrantes, infecciones de encía
- piel seca
- hinchazón o dolor en sus articulaciones o en el dedo gordo del pie
- dolor o sensación de pesadez en sus brazos o piernas
- dolor, incluyendo dolor asociado al cáncer
- dolor de huesos, dolor muscular, debilidad muscular o espasmos, dolor en tendones, nervios o ligamentos
- sensación de frío
- herpes (dolor y erupción vesicular en la piel sobre fibras nerviosas afectadas por inflamación nerviosa debido al virus herpes zoster)
- enfermedad del hígado
- inflamación o infección de los conductos biliares, aumento en el diámetro de los conductos biliares
- fallo renal
- infecciones: bacterianas, víricas o fúngicas
- inflamación o infección de su vejiga
- alteraciones en las analíticas de orina, sangre en orina
- problemas en la micción (retención de orina), pérdida de control de la vejiga (incontinencia)
- pie de atleta – infección fúngica de los pies, infecciones por levaduras
- acumulación de fluidos en los pulmones
- cambios en el ciclo menstrual
- ansiedad
- desmayo (síncope)
- sensación de quemazón, aumento o disminución desagradable del sentido del tacto y otros problemas neurológicos no graves.
- erupción intensa con picor, enrojecimiento de la piel, ampollas, descamación de la piel, habones, acné
- mayor sudoración de lo habitual, sensibilidad a la luz, problemas en las uñas

5. Sobredosificación con SUPROL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

SUPROL
TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19
mg
COMPRESIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

6. Conservación de SUPROL

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su envase original.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja o en la etiqueta del frasco.

7. Información adicional de SUPROL

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 7,07mg de tipiracilo hidrocloreuro)

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.

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 hidrocloreuro)

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.

Presentación de SUPROL

SUPROL 15 mg/ 6,14 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos

SUPROL 20 mg/ 8,19 mg: envases conteniendo 20, 40 o 60 comprimidos recubiertos


“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar 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”

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>	<p style="text-align: center;"> SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS </p>
PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE	

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK – Béccar Provincia de Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica




GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



LABORATORIO V/
CUIT 30682667705
PRESIDENCIA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 VARIFARMA <i>Compromiso con la calidad</i>	<p style="text-align: center;"> SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TIPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS </p>
PROYECTO DE PROSPECTO	

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 7,07mg de tipiracilo hidrocloreuro)

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.

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 hidrocloreuro)

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 nucleósido timidina, trifluridina y el inhibidor de la timidina fosforilasa (TPasa), tipiracilo hidrocloreuro, en proporción molar 1:0,5 (relación de peso, 1:0,471).

 VARIFARMA <small>Compromiso con la calidad</small>	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

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 hidrocloreuro.

En estudios no-clínicos, trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro con [¹⁴C]-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 hidrocloreuro con [¹⁴C]- tipiracilo hidrocloreuro, al menos un 27% del tipiracilo hidrocloreuro administrado se absorbió y un 50% de la dosis de radioactividad total fue determinada en heces, sugiriendo una absorción gastrointestinal moderada de tipiracilo hidrocloreuro.

Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t_{máx}) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

En los análisis de farmacocinética (PK) de administración de dosis múltiples de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro, (35 mg/m²/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-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 hidrocloreuro que tras una dosis única (Día 1 del Ciclo 1).

No obstante, no hubo acumulación de tipiracilo hidrocloreuro, ni acumulación de trifluridina con sucesivos ciclos (Día 12 de los Ciclos 2 y 3) de administración de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro. Tras múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²/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 hidrocloreuro fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

Contribución de tipiracilo hidrocloreuro

 VARIFARMA Compromiso con la calidad	SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRESIDOS RECUBIERTOS
PROYECTO DE PROSPECTO	

La administración de una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²/dosis) aumentó la media del AUC_{0-last} de trifluridina 37 veces y la C_{máx} 22 veces con una variabilidad reducida en comparación con trifluridina sola (35 mg/m²/dosis).

Efecto de la comida

Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m² de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro 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 albumina sérica humana. La unión a proteínas plasmáticas de tipiracilo hidrocloreuro fue menor al 8%. Tras una dosis única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro no se metabolizó en hígado humano S9 ni en hepatocitos humanos criopreservados. Tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento oral (CL/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fue 10,5 l/h y 109 l/h, respectivamente.

Tras una dosis oral única de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro con [¹⁴C]-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 hidrocloreuro con [¹⁴C]-tipiracilo hidrocloreuro, 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

	<p style="text-align: center;">SUPROL TRIFLURIDINA 15 y 20 mg / TPIRACILO 6,14 y 8,19 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</p>
<p>PROYECTO DE PROSPECTO</p>	

En un estudio de búsqueda de dosis (15 a 35 mg/m² dos veces al día), el AUC desde tiempo 0 a 10 horas (AUC₀₋₁₀) de trifluridina tendió a incrementar más de lo esperado 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/m². Respecto a los otros parámetros de exposición a trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro, 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 hidrocloreuro.

Insuficiencia renal

De los 533 pacientes del estudio clínico que recibieron Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro, 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 incluidos en el estudio.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro. 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 hidrocloreuro, respectivamente. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro 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), aspartato aminotransferasa (AST; 11-197 U/l), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/l), y bilirrubina total (0,17-3,20 mg/dl) no fueron covariables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreuro. 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 hidrocloreuro 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 trifluridina ni para tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro