

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 (como tipiracilo clorhidrato 7,07 mg).

Excipientes
Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido estearico.
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 (como tipiracilo clorhidrato 9,42 mg).

Excipientes
Núcleo del comprimido: Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Ácido estearico.
Cubierta: Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 6000, Óxido de hierro rojo, Glicerina, Estearato de magnesio.

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

INDICACIONES
Cáncer colorectal
SUPROL está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorectal metastásico (CCRM) que hayan sido previamente tratados o no se considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidos quimioterapias basadas en fluoropirimidinas, oxaliplatinas, irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Cáncer gástrico
SUPROL está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados previamente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada (**ver Farmacología y Seguridad**).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
SUPROL está compuesto por un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, trifluridina y el inhibidor de la timidil sintetasa (TPAS), tipiracilo hidrocloreto, en proporción molar 1:0,5 (relación de peso 1:0,41:7).

Tras la absorción por las células cancerígenas, trifluridina, es fosforilada por la timidina quinasa, después es metilada en la célula 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 el efecto de primer paso tras la administración oral, esto explica la rápida acción del inhibidor de TPASa, tipiracilo hidrocloreto.

En estudios no-clínicos, trifluridina/tipiracilo hidrocloreto demostró actividad antitumoral tanto contra las líneas de células de cáncer colorectal sensibles a 5-fluorouracilo (5-FU) como contra las líneas de células de cáncer gástrico. La actividad citotóxica de trifluridina/tipiracilo hidrocloreto en células humanas xenoinjertadas altamente correlacionadas con la cantidad de trifluridina incorporada en el ADN, sugiere este mecanismo de acción como el principal.

Propiedades farmacodinámicas
Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto con ¹⁴C-Trifluridina, al menos un 75% 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 hidrocloreto con ¹⁴C-Tipiracilo hidrocloreto, al menos un 27% del tipiracilo hidrocloreto administrado se absorbió y un 50% de la dosis de radioactividad total fue determinada en heces, sugiriendo una absorción gastrointestinal moderada de tipiracilo hidrocloreto.

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

En los análisis de farmacocinética (PK) de administración de dosis múltiples de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto, (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-∞}) fue aproximadamente 3 veces más alta y la máxima concentración (C_{max}) fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (Día 12 del Ciclo 1) de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto que tras una dosis única (Día 1 del Ciclo 1).

No obstante, no hubo acumulación de tipiracilo hidrocloreto ni acumulación de trifluridina con sucesivos ciclos (Día 12 de los Ciclos 2 y 3) de administración de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto. Tras múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto (35 mg/m²/dosis dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (V_{dF}) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto 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 glucuronidada. Se detectaron otros metabolitos secundarios, 5-carboxiluracilo y 5-carboxi-2-desoxiuracilo, pero los niveles en plasma y orina fueron bajos o solamente trazas.

Tipiracilo hidrocloreto no se metabolizó en hígado humano S9 ni en hepatocitos humanos criopreservados. Tipiracilo hidrocloreto fue el mayor componente y 6-hidroxitipiracilo fue el metabolito principal sistemáticamente en plasma humano, orina y heces.

Eliminación
Tras la administración de múltiples dosis de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto (35 mg/m²) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento oral (CLF) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fue 10,5 l/h y 109 l/h, respectivamente.

Tras una dosis oral de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto con ¹⁴C-Tipiracilo hidrocloreto, la excreción total acumulada de radioactividad fue un 27% 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/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, la farmacocinética de tipiracilo hidrocloreto en pacientes con tumores sólidos avanzados 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 hidrocloreto, 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 hidrocloreto.

Insuficiencia renal
De los 533 pacientes del estudio clínico que recibieron Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto, 306 (57%) pacientes tenían función renal normal (CrCl ≥ 60 ml/min), 178 (33%) de los pacientes tenían insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min), 47 (9%) tenía insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min), con datos incompletos para 2 pacientes. Los pacientes con insuficiencia renal leve no fueron incluidos en el estudio.

En base a un análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl = 30 a 59 ml/min). La eliminación de Trifluridina/Tipiracilo hidrocloreto fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente 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 moderada (CrCl= 1,31 y 1,43 para trifluridina, respectivamente, y 1,34 y 1,65 para tipiracilo hidrocloreto, respectivamente).

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). La insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,6 y 1,4 veces la exposición total a trifluridina en pacientes con insuficiencia renal normal y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal moderada; la C_{max} se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2,3 y 4,1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la resistencia renal. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. El coeficiente relativo medio del AUC en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl=15 ml/min o que requiera diálisis) (**Ver las secciones Posología y forma de administración y Advertencias y Precauciones**).

Insuficiencia hepática
En base al análisis de farmacocinética poblacional, los parámetros de función hepática incluyendo deshidrogenasa lactato (LDH) (actividad normal de referencia (ANR) 117-197 U/L), alanina aminotransferasa (ALT; 5-182 U/L), y bilirrubina total (0,17-1,30 mg/dl) no fueron variables significativas para los parámetros de farmacocinética de trifluridina ni de tipiracilo hidrocloreto. Se observó que la albúmina sérica afectaba significativamente al clearance de trifluridina, con una asociación negativa. Para el modelo de CrCl estimado fue una variable significativa para los valores correspondientes de aclaramiento oscilan entre 4,2 y 3,1 L/h.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl=60 a 89 ml/min, N=12) o insuficiencia renal moderada (CrCl=30 a 59 ml/min, N=11). Los pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl=15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal leve recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m² dos veces al día (reducida a 15 mg/m² dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual). El efecto de la insuficiencia renal tras repetidas administraciones resultó en un aumento de 1,