

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg comprimidos recubiertos con película  
Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tipiracilo (como hidrocloreto).

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 90,735 mg de lactosa monohidrato.

### Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo (como hidrocloreto).

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 120,980 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película blanco, biconvexo, redondo, de 7,1 mm de diámetro y 2,7 mm de grosor, grabado con “15” en un lado, y “102” y “15 mg” en el otro lado, en tinta gris.

### Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película rojo pálido, biconvexo, redondo, de 7,6 mm de diámetro y 3,2 mm de grosor, grabado con “20” en un lado, y “102” y “20 mg” en el otro lado, en tinta gris.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer colorrectal

Lonsurf está indicado como monoterapia 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 irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR .

#### Cáncer gástrico

Lonsurf está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido tratados anteriormente con al menos dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Lonsurf debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

### Posología

La dosis inicial recomendada de Lonsurf en adultos es 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

La dosis se calcula en base al área de superficie corporal (ASC) (ver Tabla 1). La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.

Si se olvidan dosis o se posponen, el paciente no debe compensar las dosis olvidadas.

**Tabla 1 – Cálculo de la dosis inicial en base al ASC**

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

### *Ajustes de dosis recomendados*

Puede requerirse un ajuste de dosis basado en la seguridad y tolerabilidad individual.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis hasta una dosis mínima de 20 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4.

**Tabla 2 - Criterios de interrupción y reanudación de la dosis para toxicidades hematológicas relacionadas con mielosupresión**

<b>Parámetros</b>	<b>Criterios de interrupción</b>	<b>Criterios de reanudación<sup>a</sup></b>
Neutrófilos	$< 0.5 \times 10^9/L$	$\geq 1.5 \times 10^9/L$
Plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$

<sup>a</sup> Criterios de reanudación aplicados al inicio del siguiente ciclo para todos los pacientes independientemente de si cumplieron los criterios de interrupción o no.

**Tabla 3 – Modificaciones recomendadas de la dosis para Lonsurf en caso de reacciones adversas hematológicas y no hematológicas**

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Modificaciones recomendadas de la dosis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril.</li> <li>• Neutropenia (<math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>) o trombocitopenia (<math>&lt; 25 \times 10^9/L</math>) Grado 4 (CTCAE*) que ocasiona más de 1 semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpa la dosificación hasta que la toxicidad retorne a Grado 1 o al nivel basal.</li> <li>• Cuando reanude la dosis, reduzca el nivel de la dosis en <math>5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}</math>, desde el nivel de dosis previo (Tabla 4)</li> <li>• Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de <math>20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}</math> dos veces al día (o <math>15 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}</math> dos veces al día en insuficiencia renal grave).</li> <li>• No aumentar la dosis después de haberla reducido.</li> </ul>

\* CTCAE: Criterio común de terminología de acontecimientos adversos

**Tabla 4 – Reducción de la dosis en base al ASC**

Dosis reducida	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m<sup>2</sup> a 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></b>	< 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	
<b>Nivel 2 de reducción de dosis: De 30 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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
<b>Nivel 3 de reducción de dosis: De 25 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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

<sup>a</sup> A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg por la noche.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

- *Insuficiencia renal leve (CrCl 60 a 89 ml/min) o insuficiencia renal moderada (CrCl 30 a 59 ml/min)*

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

- *Insuficiencia renal grave (CrCl de 15 a 29 ml/min)*

Se recomienda una dosis de inicio de 20 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2). Se permite una reducción de dosis hasta un mínimo de 15 mg/m<sup>2</sup>

dos veces al día en base a la seguridad y tolerabilidad individual (ver Tabla 5). No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.

En el caso de toxicidad hematológica y/o no hematológica, los pacientes deben seguir los criterios de interrupción, reanudación y reducción de la dosis establecidos en la Tabla 2, la Tabla 3 y la Tabla 5.

**Tabla 5 – Dosis de inicio y reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave en base al ASC**

Dosis reducida	ASC (m <sup>2</sup> )	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Dosis inicial</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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
<b>Reducción de dosis: De 20 mg/m<sup>2</sup> a 15 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>15 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

<sup>a</sup> A una dosis total diaria de 50 mg, los pacientes deben tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg por la noche.

- *Insuficiencia renal terminal (CrCl inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis)*

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

- *Insuficiencia hepática leve*

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2).

- *Insuficiencia hepática moderada o grave*

No se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave (Criterios del Instituto Nacional del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés] Grupo C y D definidos por bilirrubina total > 1,5 x ULN), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años (ver las secciones 4.8, 5.1 y 5.2). Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

## *Población pediátrica*

El uso de Lonsurf en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer colorrectal metastásico y cáncer gástrico metastásico no es relevante.

## *Diferencias étnicas*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en base a la raza del paciente (ver las secciones 5.1 y 5.2). Existen escasos datos de Lonsurf en pacientes de raza Negra/Afroamericana pero no hay una base biológica para suponer diferencias entre este subgrupo y la población general.

## Forma de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Supresión de la médula ósea

Lonsurf provocó un aumento en la incidencia de mielosupresión, incluyendo anemia, neutropenia, leucopenia y trombocitopenia.

Se deben obtener recuentos hematológicos completos antes del inicio del tratamiento y cuando sea necesario para controlar la toxicidad, pero como mínimo, antes de cada ciclo de tratamiento.

El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos es  $< 1,5 \times 10^9/L$ , si el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/L$ , 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 Lonsurf (ver sección 4.8). Dado que la mayoría fueron notificadas en el contexto de una supresión de la médula ósea, el estado del paciente debe ser controlado cuidadosamente, y se deben adoptar las medidas apropiadas, según el criterio clínico, tales como la administración de antibióticos y factor de estimulación de las colonias de granulocitos (G-CSF). En los estudios RECOURSE y TAGS, un 9,4% y 17,3% de pacientes en el grupo de Lonsurf respectivamente recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico.

#### Toxicidad gastrointestinal

Lonsurf 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 cuidadosamente, 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 (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina  $[CrCl] < 15$  ml/min o que requieran diálisis), ya que Lonsurf no ha sido estudiado en estos pacientes (ver sección 5.2).

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min), leve ( $\text{CrCl} = 60$  a  $89$  ml/min) o moderada ( $\text{CrCl} = 30$  a  $59$  ml/min). Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos graves y acontecimientos adversos que conllevan una modificación de dosis tienden a aumentar con estadios más avanzados de insuficiencia renal. Además, se observó una exposición más alta de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal moderada, en comparación con pacientes con función renal normal o pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl} = 15$  a  $29$  ml/min) y dosis ajustada de inicio de  $20$  mg/m<sup>2</sup> dos veces al día tuvieron un perfil de seguridad acorde al perfil de seguridad de Lonsurf en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve. Su exposición a trifluridina fue similar a la de pacientes con función renal normal y su exposición a tipiracilo hidrocloreuro fue mayor en comparación a los pacientes con función renal normal, insuficiencia renal leve y moderada (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente cuando sean tratados con Lonsurf; los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser monitorizados más frecuentemente para controlar toxicidades hematológicas.

### Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de Lonsurf 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) (ver sección 5.2).

### Proteinuria

Se recomienda controlar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes del inicio del tratamiento y durante el mismo (ver sección 4.8).

### Intolerancia a la lactosa

Lonsurf contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Estudios *in vitro* indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro 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 hidrocloreuro, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP (ver sección 5.2).

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

Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina. Tales medicamentos, si se usan de forma concomitante con Lonsurf, 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, didanosina y abacavir (ver sección 5.1).



Se desconoce si Lonsurf puede reducir la efectividad de anticonceptivos hormonales. Por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.

#### **4.6 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 quedarse embarazadas mientras tomen Lonsurf y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen Lonsurf y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si Lonsurf 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 Lonsurf 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 mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Lonsurf no se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con Lonsurf.

##### Lactancia

Se desconoce si Lonsurf o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Lonsurf.

##### Fertilidad

No existen datos disponibles sobre el efecto de Lonsurf en la fertilidad humana. Los resultados de estudios con animales no indicaron un efecto de Lonsurf en la fertilidad de machos o hembras (ver sección 5.3).

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Lonsurf sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer fatiga, mareo o malestar durante el tratamiento (ver sección 4.8).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes que reciben Lonsurf son supresión de la médula ósea y toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ( $\geq 30\%$ ) en pacientes que reciben Lonsurf son neutropenia (53% [34%  $\geq$  Grado 3]), náuseas (34% [1%  $\geq$  Grado 3]), fatiga (32% [4%  $\geq$  Grado 3]), anemia (32% [12%  $\geq$  Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) en pacientes que reciben Lonsurf 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, anemia, leucopenia, fatiga, trombocitopenia, náuseas y diarrea.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en 533 pacientes tratados con cáncer colorrectal metastásico en el ensayo clínico Fase III (RECOURSE) controlado con placebo y en 335 pacientes tratados con cáncer gástrico metastásico en el ensayo clínico Fase III (TAGS) controlado con placebo, se muestran en la Tabla 6. 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 conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); y poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

**Tabla 6 - Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Lonsurf**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior	Shock séptico <sup>b</sup> Enteritis infecciosa Infección pulmonar Infección del árbol biliar Gripe Infección del tracto urinario Gingivitis Herpes zóster Tiña del pie (tinea pedis) Infección por Cándida Infección bacteriana Infección Sepsis neutropénica Infección del tracto respiratorio superior Conjuntivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			Dolor canceroso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia	Pancitopenia Granulocitopenia Monocitopenia Eritropenia Leucocitosis Monocitosis

<b>Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensación de ardor Letargia Mareo Cefalea
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopía Catarata Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestia en el oído
Trastornos cardiacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares			Embolia Hipertensión Hipotensión Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Embolia pulmonar <sup>b</sup> Derrame pleural Rinorrea Disfonía Dolor orofaríngeo Epistaxis Tos

<b>Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Estreñimiento Estomatitis Alteración oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis Íleo Subíleo 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 Olor del aliento
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidad Dilatación del conducto biliar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodiseptesia palmoplantar <sup>c</sup> Erupción cutánea Alopecia Prurito Piel seca	Exfoliación de la piel Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema Acné Hiperhidrosis Ampollas Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Hinchazón articular Artralgia Dolor óseo Mialgia Dolor musculoesquelético Pérdida de fuerza muscular Espasmos musculares Dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria	Fallo renal Cistitis no infecciosa Trastorno de la micción Hematuria Leucocituria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastorno menstrual

<b>Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>
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 Molestia
Exploraciones complementarias		Enzimas hepáticos aumentados 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

- Diferentes términos preferidos de MedDRA que se consideraron clínicamente similares han sido agrupados en un único término.
- Los casos mortales han sido notificados.
- Reacción cutánea de mano y pie.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes con 65 años de edad o mayores que recibieron Lonsurf tuvieron una mayor incidencia de los siguientes acontecimientos en comparación con los pacientes menores de 65 años:

- Cáncer colorrectal metastásico (RECOURSE): 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%),
- Cáncer gástrico metastásico (TAGS): Disminución del recuento de neutrófilos Grado 3 o 4 (17,0% vs 6,6%), apetito disminuido (37,3% vs 31,9%), astenia (22,2% vs 17,0%) y estomatitis (7,2% vs 2,2%).

#### Infecciones

En los ensayos clínicos de Fase III, las infecciones relacionadas con el tratamiento aparecieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (5,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,8%).

#### Proteinuria

Se observó proteinuria relacionada con el tratamiento más frecuentemente en los pacientes tratados con Lonsurf (1,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (0,9%), todos ellos con Grado 1 ó 2 de gravedad (ver sección 4.4).

#### 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 el ensayo clínico RECOURSE (54,6% versus

49,2%, respectivamente), a destacar que la neutropenia febril fue mayor en los pacientes tratados con Lonsurf y que recibieron radioterapia previa vs 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 Lonsurf tras su aprobación.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada 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** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

La dosis más alta de Lonsurf administrada en ensayos clínicos fue 180 mg/m<sup>2</sup> 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 Lonsurf.

El control médico de una sobredosis debe incluir una atención médica de apoyo y terapia personalizada encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas que se presenten y a prevenir sus posibles complicaciones.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, antimetabolitos, código ATC: L01BC59

#### Mecanismo de acción

Lonsurf 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).

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.

### Efectos farmacodinámicos

Lonsurf 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.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Cáncer colorrectal metastásico*

La eficacia clínica y seguridad de Lonsurf fue evaluada en un estudio de Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (RECOURSE) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratado. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global (TRG) y la tasa de control de la enfermedad (TCE).

En total, 800 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Lonsurf (N=534) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o el placebo correspondiente (N=266) más el BSC. La dosificación de Lonsurf se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto mismo repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver sección 4.2).

De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, el 61% eran varones, el 58% eran Caucásicos/Blancos, el 35% eran Asiáticos/Orientales, y el 1% eran Negros/Afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG de 0 ó 1. La localización primaria de la enfermedad era el colon (62%) o el recto (38%). Al entrar en el estudio el estado del gen KRAS era de tipo nativo (49%) o de tipo mutado (51%). La mediana del número de líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica fue de 3. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, e irinotecán. Todos menos 1 paciente recibieron bevacizumab, y todos menos 2 pacientes con tumores KRAS tipo nativo recibieron panitumumab o cetuximab. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables con respecto a las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio.

Se realizó un análisis de la supervivencia global del estudio, planificado con antelación, una vez se produjeron un 72% (N=574) de acontecimientos, que demostró una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante de Lonsurf más BSC en comparación a placebo más BSC (hazard ratio: 0,68; 95% intervalo de confianza [IC] [0,58 a 0,81]; p < 0,0001) y una supervivencia global de 7,1 meses vs 5,3 meses, respectivamente; con una tasa de supervivencia al año del 26,6% y 17,6%, respectivamente. La SLP aumentó significativamente en los pacientes que recibieron Lonsurf más BSC (hazard ratio: 0,48; 95% IC [0,41 a 0,57]; p < 0,0001 (ver Tabla 7, Figura 1 y Figura 2).

**Tabla 7 - Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (RECOURSE) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico**

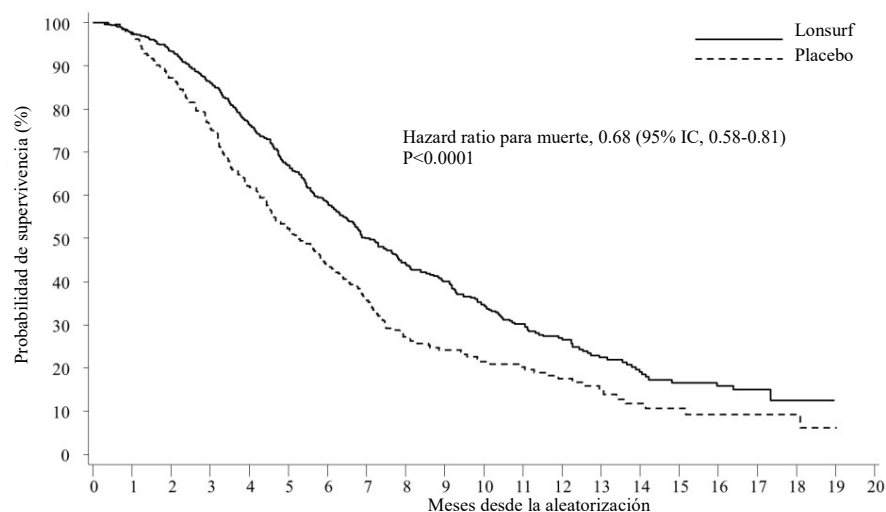
	<b>Lonsurf más BSC (N=534)</b>	<b>Placebo más BSC (N=266)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001 (unilateral y bilateral)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de progresión o muerte, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediana SLP (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Hazard ratio [95% IC]	0,48 [0,41; 0,57]	
Valor de p <sup>c</sup>	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier

<sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley

<sup>c</sup> Análisis del rango logarítmico estratificado (estratos: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, región)

**Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico**

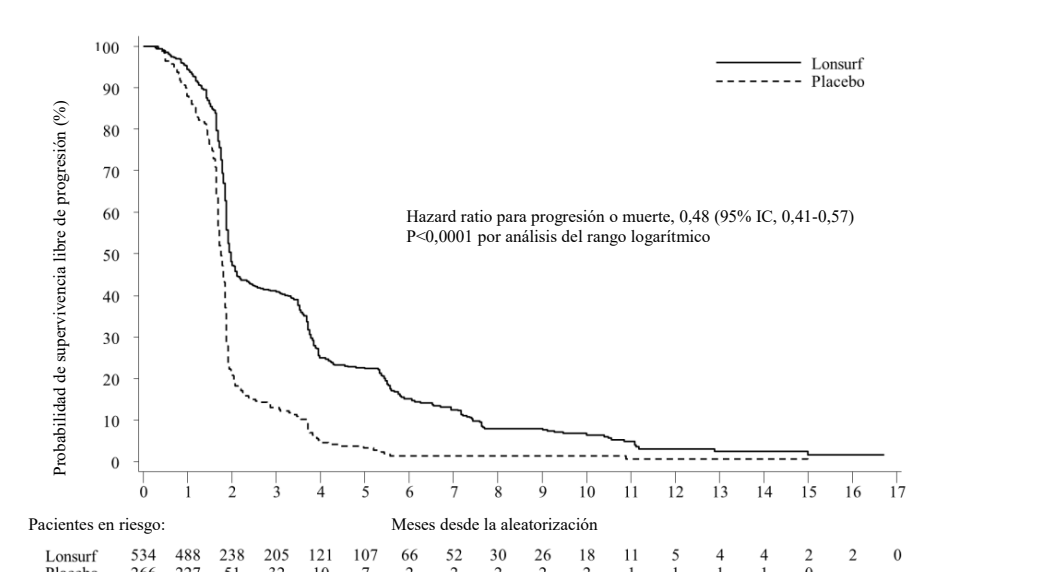


Pacientes en riesgo:

Lonsurf	534	521	499	459	404	350	294	221	170	137	111	87	64	44	32	23	19	13	7	0
Placebo	266	259	231	198	163	135	107	79	54	47	38	32	24	15	10	9	5	3	3	0



**Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico**



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

El beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión se observó repetidamente, en todos los subgrupos pre-especificados relevantes, incluyendo raza, región geográfica, edad (< 65; ≥ 65), sexo, estado funcional (PS) ECOG, estatus KRAS, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, número de sitios metastásicos, y lugar del tumor primario. La prolongación de la supervivencia generada por Lonsurf se mantuvo tras ajustar todos los factores de pronóstico significativos, concretamente, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, estado funcional ECOG y número de sitios metastásicos (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,58 a 0,81]).

El sesenta y uno por ciento (61%, N = 485) de todos los pacientes aleatorizados recibieron una fluoropirimidina como parte de su último régimen de tratamiento antes de la aleatorización, de los cuales 455 (94%) fueron resistentes a la fluoropirimidina en ese momento. Entre estos pacientes, el beneficio en la supervivencia global con Lonsurf se mantuvo (hazard ratio: 0,75; 95% IC [0,59 a 0,94]).

El dieciocho por ciento (18%, N = 144) de todos los pacientes aleatorizados recibieron regorafenib antes de la aleatorización. Entre estos pacientes, el beneficio de la supervivencia global con Lonsurf se mantuvo (hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,45 a 1,05]). El efecto también se mantuvo en los pacientes sin tratamiento previo de regorafenib ((hazard ratio: 0,69; 95% IC [0,57 a 0,83]).

La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alta en los pacientes tratados con Lonsurf (44% vs 16%, p < 0,0001).

El tratamiento con Lonsurf más BSC generó una prolongación estadísticamente significativa del PS < 2 en comparación con placebo más BSC. La mediana de tiempo para un PS ≥ 2 para el grupo de Lonsurf y para el grupo placebo fue 5,7 meses y 4,0 meses, respectivamente, con un hazard ratio de 0,66 (95% IC: [0,56; 0,78]), p < 0,0001.

*Cáncer gástrico metastásico*

La eficacia clínica y la seguridad de Lonsurf fue evaluada en un estudio Fase III internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (TAGS) en pacientes con cáncer gástrico metastásico previamente tratado (incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica), que habían sido tratados anteriormente con al menos dos regímenes previos de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada, incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidinas, platino y taxano o irinotecán, además de terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) si procede. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global (SG), y las variables de eficacia secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta global (TRG), la tasa de control de la enfermedad (TCE), el tiempo de deterioro del estado funcional ECOG  $\geq 2$  y la calidad de vida. La evaluación de los tumores fue realizada por el investigador/radiólogo local cada 8 semanas siguiendo el Criterio de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1.

En total, 507 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir Lonsurf (N = 337) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o placebo (N = 170) más el BSC. La dosificación de Lonsurf se basó en el ASC con una dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis. El tratamiento objeto de estudio se administró por vía oral dos veces al día tras el desayuno y la cena durante 5 días a la semana con 2 días de descanso durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso y esto repetido cada 4 semanas. Los pacientes continuaron la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable (ver sección 4.2).

De los 507 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era 63 años, el 73% eran varones, 70% eran blancos, el 16% eran asiáticos y < 1% eran negros/afroamericanos, y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) basal ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ó 1. El cáncer primario era gástrico (71,0%) o cáncer de la unión gastroesofágica (28,6%) o ambos (0,4%). La mediana del número de regímenes de tratamiento previos para la enfermedad metastásica era 3. Casi todos los pacientes (99,8%) recibieron previamente fluoropirimidina, 100% recibieron previamente quimioterapia basada en platino y 90,5% recibieron previamente tratamiento con taxanos. Aproximadamente la mitad de los pacientes (55,4%) recibieron previamente irinotecán, 33,3% recibieron previamente ramucirumab, y 16,6% recibió previamente terapia dirigida a HER2. Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables respecto a las características demográficas y basales de la enfermedad.

Un análisis de la supervivencia global (SG) del estudio, realizado tal y como se planeó con el 76% (N=384) de los acontecimientos, demostró que Lonsurf más BSC resultó en una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global en comparación al placebo más BSC con un hazard ratio (HR) de 0,69 (95% IC: 0,56; 0,85; los valores de p unilaterial y bilateral fueron 0,0003 y 0,0006 respectivamente) que corresponde a un 31% de disminución en el riesgo de muerte en el grupo Lonsurf. La mediana de la supervivencia global fue 5,7 meses (95% IC: 4,8; 6,2) para el grupo de Lonsurf versus 3,6 meses (95% IC: 3,1; 4,1) para el grupo placebo; con una tasa de supervivencia al año de 21,2% y 13,0%, respectivamente.

La SLP aumentó significativamente en los pacientes que recibieron Lonsurf más BSC en comparación con los pacientes que recibieron placebo más BSC (HR de 0,57; 95% IC [0,47 a 0,70]; p < 0,0001 (ver Tabla 8, Figura 3 y Figura 4).

**Tabla 8 – Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (TAGS) en pacientes con cáncer gástrico metastásico**

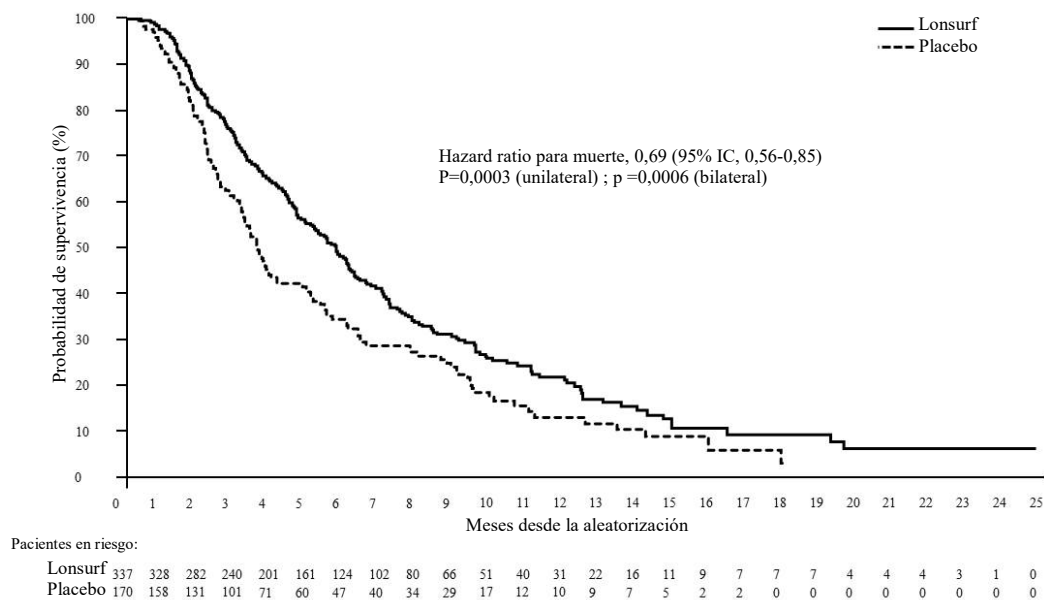
	<b>Lonsurf más BSC (N=337)</b>	<b>Placebo más BSC (N=170)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Hazard ratio [95% IC]	0,69 [0,56; 0,85]	
Valor de p <sup>c</sup>	0,0003 (unilateral), 0,0006 (bilateral)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Número de progresión o muerte, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Mediana SLP (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Hazard ratio [95% CI]	0,57 [0,47; 0,70]	
Valor de p <sup>c</sup>	<0,0001 (unilateral y bilateral)	

<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier

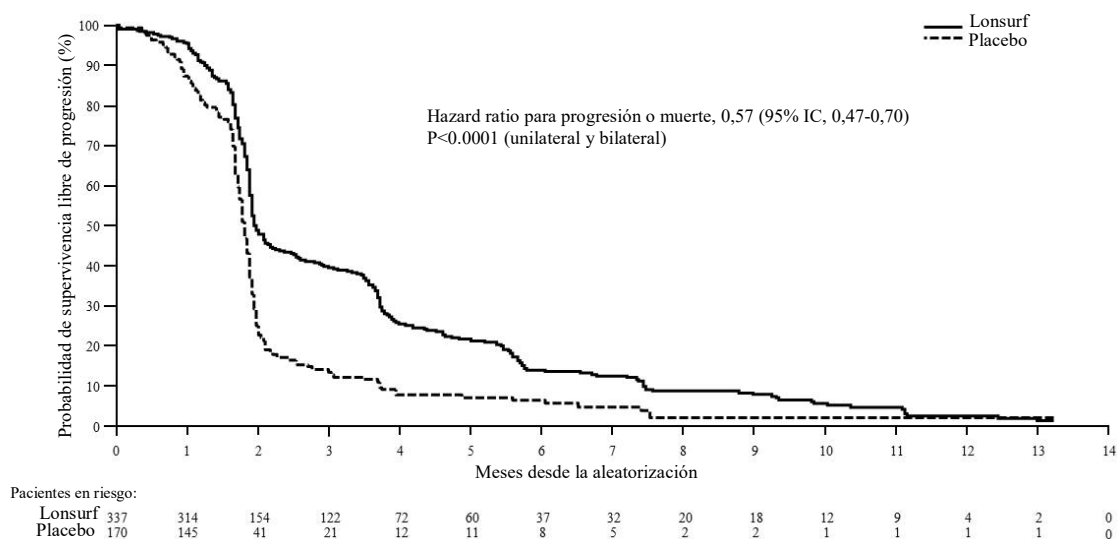
<sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley

<sup>c</sup> Análisis del rango logarítmico estratificado (estratos: región, estado funcional basal ECOG, previo al tratamiento con ramucirumab)

**Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico metastásico**



**Figura 4 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico**



El beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión se observó repetidamente, en todos los estratos de aleatorización y en la mayoría de los subgrupos pre-especificados, incluyendo sexo, edad (<65; ≥ 65 años), raza, estado funcional ECOG, tratamiento previo con ramucirumab, tratamiento previo con irinotecán, número de tratamientos previos (2; 3; ≥4), gastrectomía previa, lugar del tumor primario (gástrico; unión gastroesofágica) y estado HER2. La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial) no fue significativamente mayor en pacientes tratados con Lonsurf (4,5% vs 2,1 %, valor de p = 0,2833) pero la tasa de control de la enfermedad (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente mayor en pacientes tratados con Lonsurf (44,1% vs 14,5%, p < 0,0001). La mediana de tiempo para el empeoramiento del estado funcional ECOG a ≥2 fue de 4,3 meses para el grupo con Lonsurf versus 2,3 meses para el grupo con placebo con un HR de 0,69 (95% IC: 0,562; 0,854), valor de p = 0,0005.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lonsurf en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer colorrectal metastásico resistente al tratamiento y en cáncer gástrico metastásico resistente al tratamiento (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso pediátrico).

### Pacientes de edad avanzada

Existen escasos datos en pacientes de 75 años y mayores tratados con Lonsurf (87 pacientes (10%) en datos agrupados de los estudios RECOURSE y TAGS, de los que 2 pacientes tenían 85 años o más). El efecto de Lonsurf sobre la supervivencia global fue similar en los pacientes <65 años y ≥65 años de edad.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral de Lonsurf con [<sup>14</sup>C]-trifluridina, al menos un 57% de la trifluridina administrada se absorbió y sólo un 3% de la dosis se excretó en las heces. Tras la administración oral de Lonsurf con [<sup>14</sup>C]-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 hidrocloreto.

Tras una dosis única de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t<sub>max</sub>) 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 Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>/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<sub>0-last</sub>) fue aproximadamente 3 veces más alta y la máxima concentración (C<sub>max</sub>) fue aproximadamente 2 veces más alta tras la administración de dosis múltiples (Día 12 del Ciclo 1) de Lonsurf 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 Lonsurf. Tras múltiples dosis de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces al día) en pacientes con tumores sólidos avanzados, los tiempos medios para las concentraciones plasmáticas máximas (t<sub>max</sub>) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

#### *Contribución de tipiracilo hidrocloreto*

La administración de una dosis única de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis) aumentó la media del AUC<sub>0-last</sub> de trifluridina 37 veces y la C<sub>max</sub> 22 veces con una variabilidad reducida en comparación con trifluridina sola (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis).

#### *Efecto de la comida*

Cuando se administró una dosis única de 35 mg/m<sup>2</sup> de Lonsurf 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<sub>max</sub> de trifluridina, y el AUC y C<sub>max</sub> de tipiracilo hidrocloreto disminuyeron aproximadamente un 40% en comparación con aquellos pacientes en estado de ayuno. En los estudios clínicos Lonsurf se administró en el plazo de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena (ver sección 4.2).

#### 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 hidrocloreto fue menor al 8%. Tras una dosis única de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el volumen de distribución aparente (Vd/F) 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 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 hidrocloreto no se metabolizó en hígado humano S9 ni en hepatocitos humanos criopreservados. Tipiracilo hidrocloreto 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 Lonsurf 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 Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) 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 Lonsurf con [<sup>14</sup>C]-trifluridina, la excreción total acumulada de radioactividad fue 60% de la dosis administrada. La mayoría de la radioactividad recuperada fue eliminada en la orina (55% de la dosis) en 24 horas, y la excreción en heces y en aire espirado fue menor al 3% para ambos. Tras una dosis única de Lonsurf con [<sup>14</sup>C]-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

En un estudio de búsqueda de dosis (15 a 35 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día), el AUC desde tiempo 0 a 10 horas (AUC<sub>0-10</sub>) de trifluridina tendió a incrementar más de lo esperado en base al aumento de dosis; sin embargo, el aclaramiento oral (CL/F) y el volumen de distribución aparente (Vd/F) de trifluridina fueron generalmente constantes en el rango de dosis de 20 a 35 mg/m<sup>2</sup>. Respecto a los otros parámetros de exposición a trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro, parecen ser proporcionales a la dosis.

### Farmacocinética en 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 RECURSE que recibieron Lonsurf, 306 (57%) pacientes tenían función renal normal (CrCl  $\geq$  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 Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CrCl  $\geq$  90 ml/min). Se observó una exposición más alta a Lonsurf 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.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal (CrCl  $\geq$ 90 ml/min, N=12), insuficiencia renal leve (CrCl =60 a 89 ml/min, N=12), insuficiencia renal moderada (CrCl =30 a 59 ml/min, N=11), o insuficiencia renal grave (CrCl =15 a 29 ml/min, N=8). Los pacientes con insuficiencia renal grave recibieron una dosis ajustada de inicio de 20 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día (reducida a 15 mg/m<sup>2</sup> 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 moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; la C<sub>max</sub> se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreuro 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 insuficiencia renal. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal terminal ( $CrCl < 15$  ml/min o que requiera diálisis) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *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 aclaramiento 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 fueron similares entre los pacientes con función hepática moderada, leve y normal. No se requiere un ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.2).

#### *Gastrectomía*

La influencia de una gastrectomía en los parámetros de farmacocinética no se pudo estudiar en el análisis de farmacocinética poblacional porque hubo pocos pacientes que habían tenido una gastrectomía (1% del total).

#### Estudios de interacción *in vitro*

Trifluridina es un sustrato de TPasa, pero no es metabolizado por el citocromo P450 (CYP). Tipiracilo hidrocloreuro no se metaboliza en el hígado humano S9 ni en hepatocitos criopreservados.

Los estudios *in vitro* indicaron que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y FTY (metabolito inactivo de trifluridina) no inhibieron las isoformas de CYP analizadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5). La evaluación *in vitro* indicó que trifluridina, tipiracilo hidrocloreuro y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro causen o sean objeto de interacciones significativas con medicamentos mediados por CYP.

La evaluación *in vitro* de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro se realizó utilizando transportadores de recaptación y de eflujo humanos (trifluridina con MDR1, OATP1B1, OATP1B3 y BCRP; tipiracilo hidrocloreuro con OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 y BCRP). Ni trifluridina ni tipiracilo hidrocloreuro fueron inhibidores de, o sustrato de, los transportadores de recaptación y de eflujo humanos en base a estudios *in vitro*, excepto para OCT2 y MATE1. Tipiracilo hidrocloreuro fue un inhibidor de OCT2 y MATE1 *in vitro*, pero a concentraciones considerablemente más altas que la  $C_{max}$  en plasma humano en estado estacionario. Por tanto, no es probable que cause una interacción con otros medicamentos, a las dosis recomendadas, debido a la inhibición de OCT2 y MATE1. El transporte de tipiracilo hidrocloreuro por OCT2 y MATE1 puede verse afectado cuando Lonsurf se administra de forma concomitante con inhibidores de OCT2 y MATE1.

#### Relación farmacocinética/farmacodinámica

La eficacia y seguridad de Lonsurf en cáncer colorrectal metastásico fue comparada entre un grupo de alta exposición (>mediana) y un grupo de baja exposición ( $\leq$ mediana) en base al valor de la mediana del AUC de trifluridina. La supervivencia global fue más favorable en el grupo con mayor AUC en comparación con el grupo con menor AUC (mediana de la supervivencia global de 9,3 vs 8,1 meses, respectivamente). Todos los grupos de AUC obtuvieron mejores resultados que el grupo placebo durante el periodo de seguimiento. Las incidencias de neutropenia de Grado  $\geq 3$  fueron más numerosas en el grupo con el AUC de trifluridina más alto (47,8%) en comparación con el grupo con el AUC de trifluridina más bajo (30,4%).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad a dosis repetidas

La evaluación toxicológica de trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro 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 maloclusión en los dientes de ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro, lo cual se consideró específico de roedores y no relevante en humanos.

#### Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de trifluridina/tipiracilo hidrocloreuro 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, Lonsurf debe tratarse como un carcinógeno potencial.

#### Toxicidad reproductiva

Los resultados de estudios en animales no sugieren un efecto de trifluridina y tipiracilo hidrocloreuro en la fertilidad de ratas machos y hembras. Los aumentos en el recuento de cuerpos lúteos y en el recuento de la implantación de embriones observada en ratas hembra con altas dosis no se consideraron adversos (ver sección 4.6). Lonsurf ha mostrado que causa letalidad embrio-fetal y toxicidad embrio-fetal en ratas preñadas cuando se administra a dosis menores que las utilizadas en uso clínico. No se han realizado estudios de desarrollo de toxicidad peri/post-natal.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Almidón pregelatinizado (maíz)  
Ácido esteárico

#### Cubierta pelicular

#### *Lonsurf 15 mg/ 6.14 mg comprimidos recubiertos con película*

Hipromelosa  
Macrogol (8.000)  
Dióxido de titanio (E171)  
Estearato de magnesio



Lonsurf 20 mg/ 8.19 mg comprimidos recubiertos con película

Hipromelosa

Macrogol (8.000)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

Estearato de magnesio

#### Tinta de impresión

Laca

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Laca de aluminio índigo carmín (E132)

Cera carnauba

Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster Aluminio/Aluminio con desecante laminado (óxido de calcio) que contiene 10 comprimidos.

Cada envase contiene 20, 40, o 60 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Deben lavarse las manos después de manipular los comprimidos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Les Laboratoires Servier

50 rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

France

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1096/001-006

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 25 abril 2016

Fecha de la última renovación:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>