

## 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 en combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCR) que hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR.

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, como monoterapia o en combinación con bevacizumab 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 hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

Cuando Lonsurf se utiliza en combinación con bevacizumab para el tratamiento del CCR metastásico, la dosis de bevacizumab es de 5 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 2 semanas. Consulte la información completa del producto para bevacizumab.

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 RECURSE, TAGS y SUNLIGHT, un 9,4%, 17,3% y 19,5% de pacientes en el grupo de Lonsurf respectivamente recibieron G-CSF principalmente como uso terapéutico. En el estudio SUNLIGHT, un 29,3% de pacientes en el grupo de Lonsurf con bevacizumab recibieron G-CSF, el 16,3% de ellos para 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  $[CrCl] < 15 \text{ ml/min}$  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). Antes de iniciar el tratamiento con Lonsurf, se debe aconsejar a los pacientes que deseen concebir un hijo que soliciten asesoramiento relativo a la reproducción y criopreservación de óvulos o esperma.

#### **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).

##### Lonsurf como monoterapia

El perfil de seguridad de Lonsurf como monoterapia está basado en los datos agrupados de 1 114 pacientes con cáncer metastásico colorrectal o gástrico en estudios clínicos controlados de fase III.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 30\%$ ) son neutropenia (53% [34%  $\geq$  Grado 3]), náuseas (31% [1%  $\geq$  Grado 3]), fatiga (31% [4%  $\geq$  Grado 3]) y anemia (30% [11%  $\geq$  Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) 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, fatiga, leucopenia, trombocitopenia, diarrea y náuseas.

#### Lonsurf en combinación con bevacizumab

El perfil de seguridad de Lonsurf en combinación con bevacizumab está basado en los datos de 246 pacientes con cáncer colorrectal metastásico en el estudio clínico controlado de fase III (SUNLIGHT). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 30\%$ ) son neutropenia (69% [48%  $\geq$  Grado 3]), fatiga (35% [3%  $\geq$  Grado 3]) y náuseas (33% [1%  $\geq$  Grado 3]).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) que tuvieron como consecuencia la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis, el aplazamiento de la dosis o la interrupción de la dosis de Lonsurf cuando se utilizó en combinación con bevacizumab fueron neutropenia, fatiga, trombocitopenia, náuseas y anemia.

Cuando Lonsurf se utilizó en combinación con bevacizumab, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas aumentó en comparación con Lonsurf en monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia grave (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%), estomatitis (11% vs 6%).

#### 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, en 335 pacientes tratados con cáncer gástrico metastásico en el ensayo clínico Fase III (TAGS) controlado con placebo, en 246 pacientes tratados con Lonsurf en monoterapia y en 246 pacientes tratados con Lonsurf en combinación con bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico en el estudio clínico controlado de Fase III (SUNLIGHT), 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 que se sabe que ocurren con Lonsurf administrado solo o con bevacizumab pueden producirse durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si estas reacciones no se notificaron en ensayos clínicos con terapia combinada.

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  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); y raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

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>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) <sup>a</sup></b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Monoterapia</b>	<b>Combinación con bevacizumab</b>
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior	Frecuente	-
	Sepsis neutropénica	Poco frecuente	-
	Infección del árbol biliar	Poco frecuente	-
	Infección	Poco frecuente	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Poco frecuente	Poco frecuente
	Infección bacteriana	Poco frecuente	-
	Infección por Cándida	Poco frecuente	-
	Conjuntivitis	Poco frecuente	-
	Herpes zóster	Poco frecuente	-

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) <sup>a</sup></b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Monoterapia</b>	<b>Combinación con bevacizumab</b>
	Gripe	Poco frecuente	-
	Infección del tracto respiratorio superior	Poco frecuente	-
	Enteritis infecciosa	Rara	-
	Shock séptico <sup>b</sup>	Rara	-
	Gingivitis	Rara	Poco frecuente
	Tiña del pie (tinea pedis)	Rara	-
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Dolor canceroso	Poco frecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Leucopenia	Muy frecuente	Frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Frecuente	Poco frecuente
	Linfopenia	Frecuente	Frecuente
	Pancitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Eritropenia	Poco frecuente	-
	Leucocitosis	Poco frecuente	-
	Monocitopenia	Poco frecuente	-
	Monocitosis	Poco frecuente	-
	Granulocitopenia	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hipoalbuminemia	Frecuente	Poco frecuente
	Deshidratación	Poco frecuente	-
	Hiperglucemia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hiperpotasemia	Poco frecuente	-
	Hipocalcemia	Poco frecuente	-
	Hipopotasemia	Poco frecuente	-
	Hiponatremia	Poco frecuente	-
	Hipofosfatemia	Poco frecuente	-
	Gota	Rara	-
Hipernatremia	Rara	-	
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuente	-
	Insomnio	Poco frecuente	-
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuente	Frecuente
	Mareo	Poco frecuente	Frecuente
	Cefalea	Poco frecuente	Frecuente
	Neuropatía periférica	Poco frecuente	Poco frecuente
	Parestesia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Letargia	Poco frecuente	-
	Neurotoxicidad	Poco frecuente	-
	Sensación de ardor	Rara	-
	Disestesia	Rara	-
	Hiperestesia	Rara	-
	Hipoestesia	Rara	-
Síncope	Rara	-	
Trastornos oculares	Catarata	Rara	-
	Diplopía	Rara	-
	Ojo seco	Rara	-
	Visión borrosa	Rara	-
	Agudeza visual disminuida	Rara	-

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) <sup>a</sup></b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Monoterapia</b>	<b>Combinación con bevacizumab</b>
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente	-
	Molestia en el oído	Rara	-
Trastornos cardiacos	Angina de pecho	Poco frecuente	-
	Arritmia	Poco frecuente	-
	Palpitaciones	Poco frecuente	-
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuente	Frecuente
	Rubefacción	Poco frecuente	-
	Hipotensión	Poco frecuente	-
	Embolia	Rara	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	Frecuente
	Embolia pulmonar <sup>b</sup>	Poco frecuente	-
	Disfonía	Poco frecuente	Poco frecuente
	Tos	Poco frecuente	-
	Epistaxis	Poco frecuente	-
	Rinorrea	Rara	Poco frecuente
	Dolor orofaríngeo	Rara	-
	Derrame pleural	Rara	-
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Estomatitis	Frecuente	Muy frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuente
	Íleo	Poco frecuente	-
	Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente	-
	Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente
	Ulceración de la boca	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración oral	Poco frecuente	Frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente	Poco frecuente
	Inflamación anal	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Flatulencia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Gastritis	Poco frecuente	-
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Poco frecuente	-
	Glositis	Poco frecuente	-
	Vaciamiento gástrico alterado	Poco frecuente	-
	Arcadas	Poco frecuente	-
	Trastorno dental	Poco frecuente	-
	Ascitis	Rara	-
	Pancreatitis aguda	Rara	-
	Subíleo	Rara	-
	Olor del aliento	Rara	-
	Pólipo bucal	Rara	-
	Enterocolitis hemorrágica	Rara	-
	Hemorragia gingival	Rara	-
	Esofagitis	Rara	-
	Enfermedad periodontal	Rara	-
Proctalgia	Rara	-	
Reflujo gástrico	Rara	-	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuente	Frecuente
	Hepatotoxicidad	Poco frecuente	-

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) <sup>a</sup></b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Monoterapia</b>	<b>Combinación con bevacizumab</b>
	Dilatación del conducto biliar	Rara	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Frecuente	Frecuente
	Piel seca	Frecuente	Frecuente
	Prurito	Frecuente	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Frecuente	Poco frecuente
	Trastorno de las uñas	Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar <sup>c</sup>	Poco frecuente	Poco frecuente
	Acné	Poco frecuente	-
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	-
	Urticaria	Poco frecuente	-
	Ampollas	Rara	-
	Eritema	Rara	-
	Reacción de fotosensibilidad	Rara	-
	Exfoliación de la piel	Rara	-
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Poco frecuente
Mialgia		Poco frecuente	Frecuente
Pérdida de fuerza muscular		Poco frecuente	Poco frecuente
Dolor en una extremidad		Poco frecuente	Poco frecuente
Dolor óseo		Poco frecuente	-
Molestias en miembros		Poco frecuente	-
Espasmos musculares		Poco frecuente	-
Hinchazón articular	Rara	-	
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Frecuente	Poco frecuente
	Fallo renal	Poco frecuente	-
	Hematuria	Poco frecuente	-
	Trastorno de la micción	Poco frecuente	-
	Cistitis no infecciosa	Rara	-
	Leucocituria	Rara	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno menstrual	Rara	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
	Pirexia	Frecuente	Poco frecuente
	Inflamación de la mucosa	Frecuente	Poco frecuente
	Malestar general	Frecuente	-
	Edema	Frecuente	-
	Deterioro general del estado físico	Poco frecuente	-
	Dolor	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sensación de cambio de la temperatura corporal	Poco frecuente	-
	Xerosis	Rara	-
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente
	Enzimas hepáticos aumentados	Frecuente	Frecuente
	Fosfatasa alcalina aumentada en sangre	Frecuente	Poco frecuente
	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	Poco frecuente	-
	Proteína C reactiva elevada	Poco frecuente	-
	Creatinina elevada en sangre	Poco frecuente	-

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas (MedDRA) <sup>a</sup></b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia</b>	
		<b>Monoterapia</b>	<b>Combinación con bevacizumab</b>
	Urea elevada en sangre	Poco frecuente	-
	Hematocrito disminuido	Poco frecuente	-
	Proporción normalizada internacional aumentada	Poco frecuente	-
	Tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada	Rara	-
	Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Rara	-
	Proteínas totales disminuidas	Rara	-

- Diferentes términos preferentes 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 como monoterapia tuvieron una mayor incidencia ( $\geq 5\%$ ) de los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 65 años: neutropenia (58,9% vs 48,2%), neutropenia grave (41,3% vs 27,9%), anemia (36,5% vs 25,2%), anemia grave (14,1% vs 8,9%), apetito disminuido (22,6% vs 17,4%), y trombocitopenia (21,4% vs 12,1%).

oCuando Lonsurf se utilizó en combinación con bevacizumab, los pacientes de 65 años o mayores tuvieron una incidencia mayor ( $\geq 5\%$ ) de los siguientes acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con los pacientes menores de 65 años: neutropenia (75,0% vs 65,1%), neutropenia grave (57,0% vs 41,8%), fatiga (39,0% vs 32,2%), trombocitopenia (28,0% vs 20,5%) y estomatitis (14,0% vs 8,9%).

#### Infecciones

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, 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%).

En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, las infecciones relacionadas con el tratamiento se produjeron de forma similar en los pacientes que recibieron Lonsurf con bevacizumab (2,8%) en comparación con los pacientes tratados con Lonsurf (2,4%).

#### Proteinuria

En los ensayos clínicos de Fase III controlados con placebo, 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 o 2 de gravedad (ver sección 4.4).

En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, se notificó una proteinuria de Grado 2 relacionada con el tratamiento en un paciente que recibió Lonsurf con bevacizumab (0,4%) y ninguna entre los pacientes tratados con Lonsurf (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 RECURSE (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.

En el estudio clínico en combinación con bevacizumab, no se observó un aumento de la incidencia 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 ambos grupos del ensayo clínico SUNLIGHT: Lonsurf con bevacizumab (73,7% vs 77,4%) y en los pacientes tratados con Lonsurf (64,7% vs 67,7%).

#### Experiencia poscomercialización 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.

### **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 hidrocloreto, 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 hidrocloreto.

En estudios no-clínicos, trifluridina/tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto 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*

##### *Estudio aleatorizado de fase III de Lonsurf como monoterapia frente a placebo.*

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 o 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**

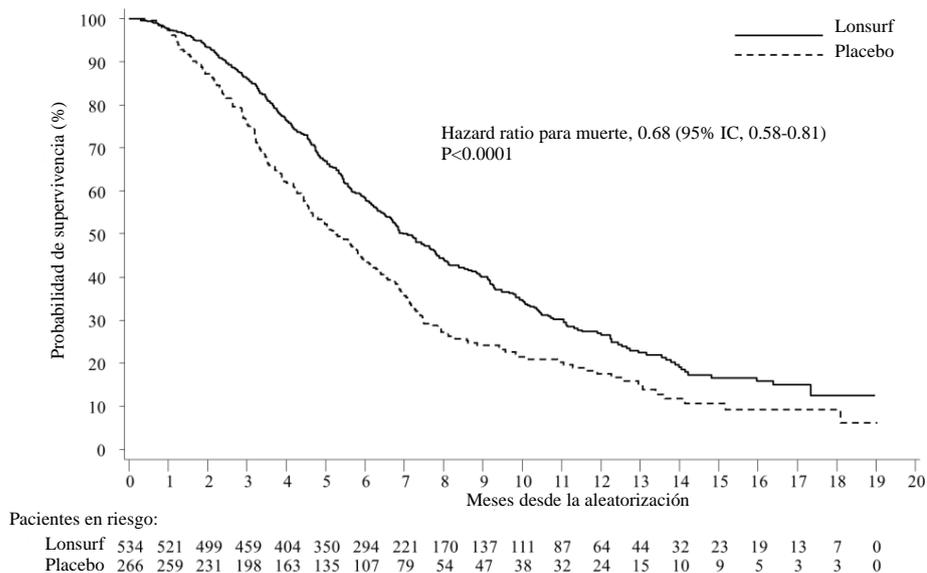
	<b>Lonsurf más BSC (N=534)</b>	<b>Placebo más BSC (N=266)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001 (unilateral 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

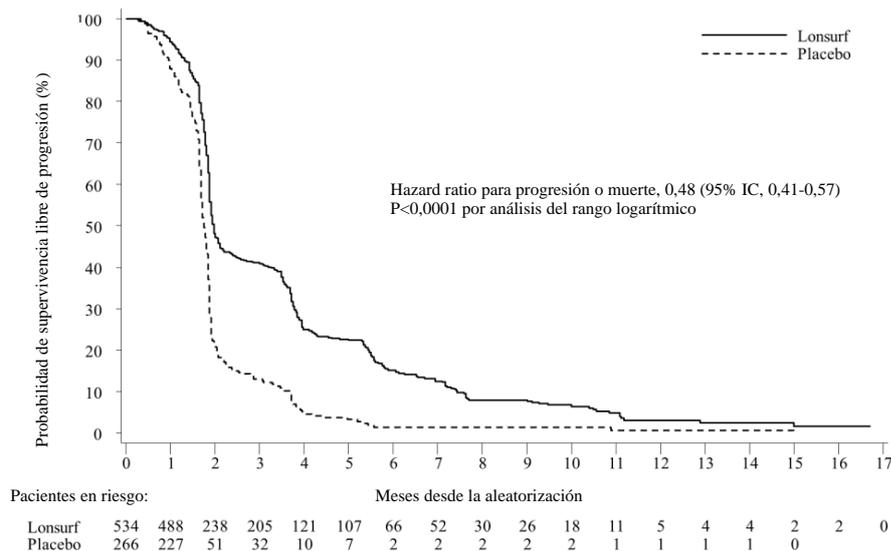
<sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley

<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 (RECOURSE)**



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



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.

#### Estudio aleatorizado de fase III de Lonsurf en combinación con bevacizumab frente a Lonsurf

La eficacia clínica y la seguridad de Lonsurf en combinación con bevacizumab, frente a Lonsurf en monoterapia, fueron evaluadas en un estudio fase III, internacional, aleatorizado, abierto (SUNLIGHT) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con un máximo de dos regímenes previos de tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada, incluyendo una fluoropirimidina, irinotecán, oxaliplatino, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF y/o un anticuerpo

monoclonal anti-EGFR para pacientes con un tumor RAS de tipo nativo. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (SG) y la variable secundaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

En total, 492 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Lonsurf con bevacizumab (N = 246) o Lonsurf en monoterapia (N = 246).

Los pacientes recibieron Lonsurf (dosis inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>) administrado por vía oral dos veces al día los Días 1 a 5 y los Días 8 a 12 de cada ciclo de 28 días sólo o combinado con bevacizumab (5 mg/kg) administrado por vía intravenosa cada 2 semanas (los días 1 y 15) de cada ciclo de 4 semanas. Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 4.2). No se permitió la monoterapia con bevacizumab.

Las características basales estaban en general equilibradas entre los dos grupos. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 20-90), con un 44% ≥ 65 años y un 12% ≥ 75 años, el 52% de los pacientes eran varones y el 95% eran de raza blanca, el 46% tenían ECOG PS 0 y el 54% ECOG PS 1. La localización primaria de la enfermedad era el colon (73%) o el recto (27%). En general, el 71% de los pacientes tenían un tumor RAS mutado. La mediana de la duración del tratamiento fue de 5 meses en el grupo Lonsurf-bevacizumab y de 2 meses en el grupo Lonsurf. Un total del 92% de los pacientes recibió dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso para el CCR avanzado, el 5% recibió uno y el 3% recibió más de dos. Todos los pacientes recibieron previamente fluoropirimidina, irinotecán y oxaliplatino, el 72% recibieron previamente un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, el 94% de los pacientes con un tumor de tipo RAS nativo recibieron previamente un anticuerpo monoclonal anti-EGFR.

Lonsurf en combinación con bevacizumab dio lugar a una mejora estadísticamente significativa de la SG y la SLP en comparación con Lonsurf en monoterapia (véanse la Tabla 8 y las Figuras 3 y 4).

**Tabla 8 - Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (SUNLIGHT) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico**

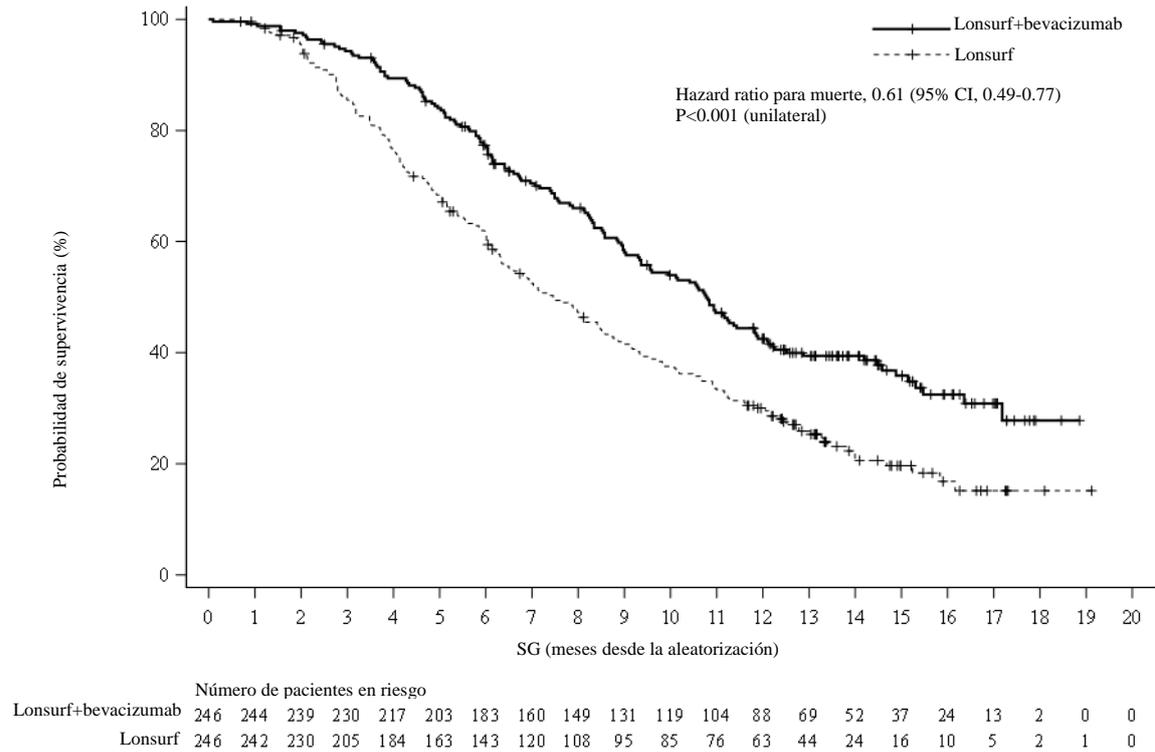
	<b>Lonsurf más bevacizumab (N=246)</b>	<b>Lonsurf (N=246)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Hazard ratio [95% IC]	0,61 [0,49; 0,77]	
Valor p <sup>c</sup>	< 0,001 (unilateral)	
<b>Supervivencia libre de progresión (por investigador)</b>		
Número de progresión o muerte, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Mediana SLP (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Hazard ratio [95% CI]	0,44 [0,36; 0,54]	
Valor p <sup>c</sup>	< 0.001 (unilateral)	

<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier

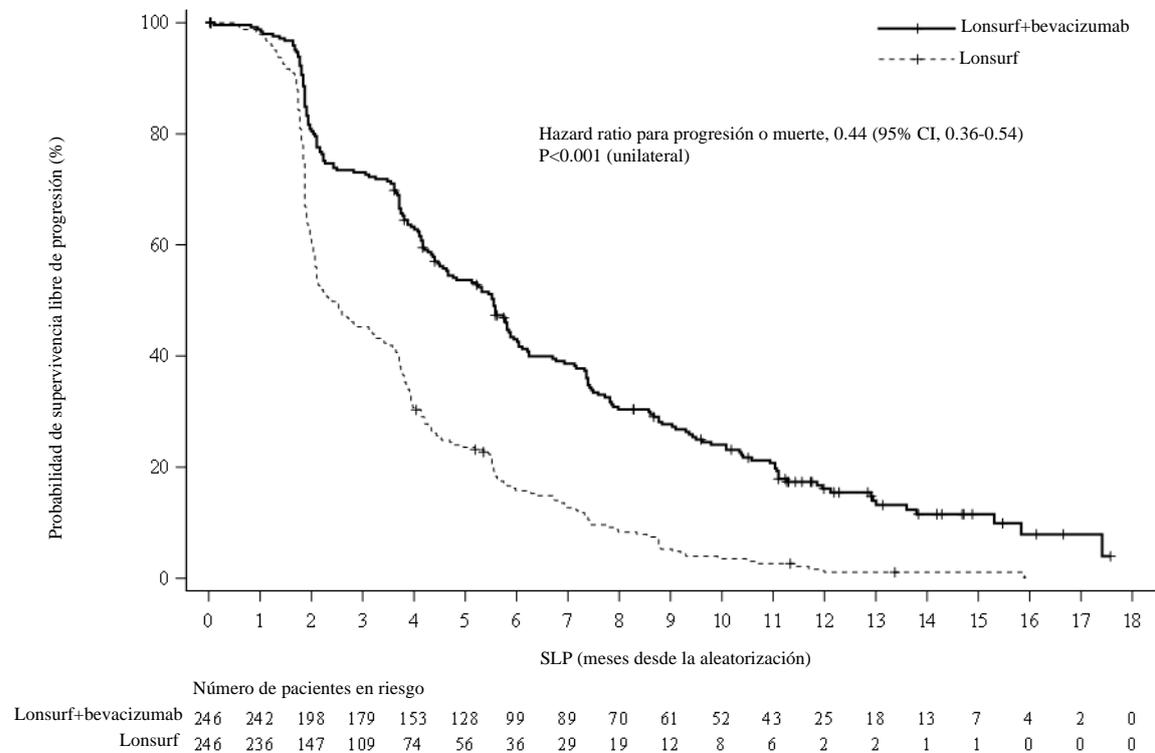
<sup>b</sup> Metodología de Brookmeyer y Crowley

<sup>c</sup> Análisis de rango logarítmico estratificado (estratos: región, tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, estado del gen RAS)

**Figura 3- Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (SUNLIGHT )**



**Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (SUNLIGHT)**



El beneficio en SG y SLP se observó de forma consistente, en todos los estratos de aleatorización y subgrupos preespecificados, incluyendo sexo, edad (< 65, ≥ 65 años), localización de la enfermedad primaria (derecha, izquierda), estado funcional ECOG (0, ≥1), resección quirúrgica previa, número de

localizaciones metastásicas (1-2,  $\geq 3$ ), índice neutrófilos/linfocitos (INL  $< 3$ , INL  $\geq 3$ ), número de regímenes farmacológicos metastásicos previos (1,  $\geq 2$ ), estado del gen BRAF, estado de MSI, bevacizumab previo y regorafenib posterior.

### *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 o 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 unilateral 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 9, Figura 5 y Figura 6).

**Tabla 9 – Resultados de eficacia del estudio clínico Fase III (TAGS) en pacientes con cáncer gástrico metastásico**

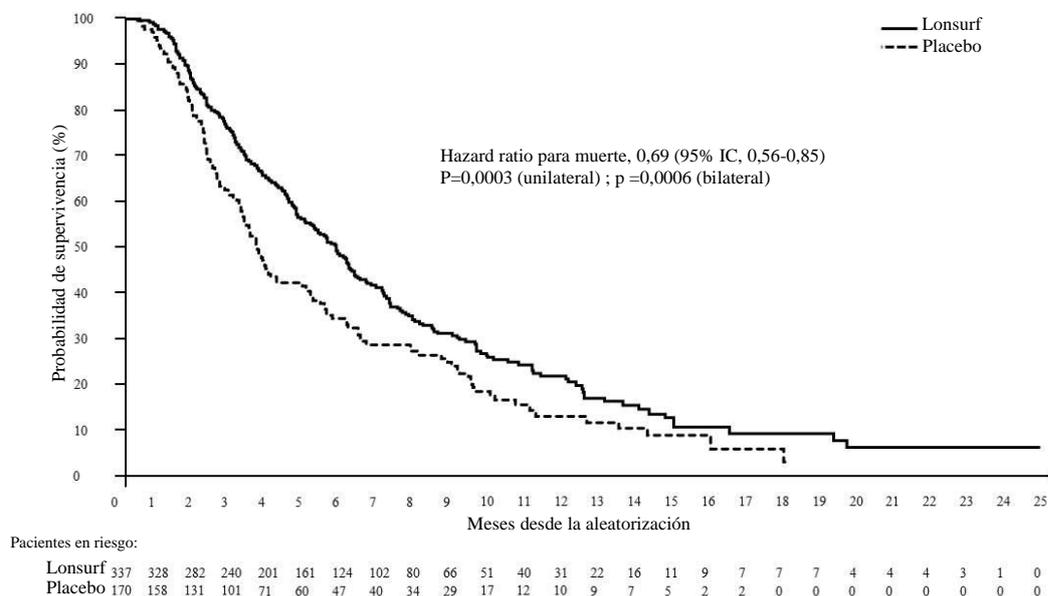
	<b>Lonsurf más BSC (N=337)</b>	<b>Placebo más BSC (N=170)</b>
<b>Supervivencia global</b>		
Número de muertes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana SG (meses) <sup>a</sup> [95% IC] <sup>b</sup>	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Hazard ratio [95% IC]	0,69 [0,56; 0,85]	
Valor de p <sup>c</sup>	0,0003 (unilateral), 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)	

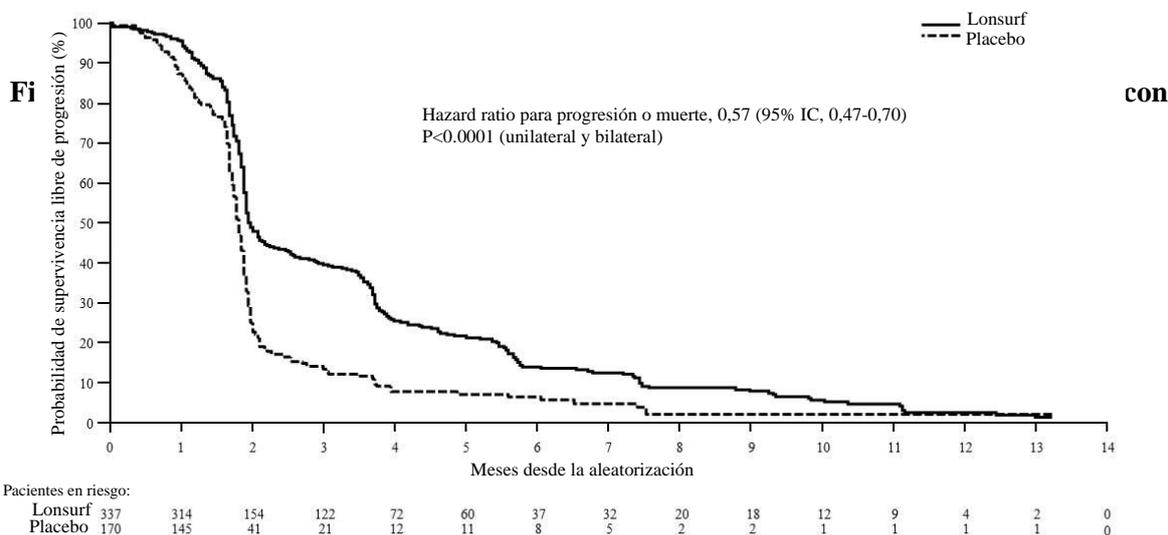
<sup>a</sup> Estimación Kaplan-Meier

<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 5 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico metastásico (TAGS)**





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  $\geq 2$  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.
- 58 pacientes (12%) de 75 años de edad y mayores, de los cuales 1 paciente tenía 85 años o más en el estudio SUNLIGHT. El efecto de Lonsurf en combinación con bevacizumab sobre la supervivencia global fue similar en 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 hidrocloreuro.

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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro, 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 hidrocloreuro fueron alrededor de 2 horas y 3 horas, respectivamente.

#### *Contribución de tipiracilo hidrocloreuro*

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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro fue de 21 L y 333 L, respectivamente.

#### Biotransformación

Trifluridina se eliminó principalmente por vía metabólica TPasa para formar un metabolito inactivo, FTY. La trifluridina absorbida fue metabolizada y excretada en la orina como FTY y como isómeros de trifluridina glucurónido. Se detectaron otros metabolitos secundarios, 5-carboxiuracilo y 5-carboxi-2'-desoxiuridina, pero los niveles en plasma y orina fueron bajos o solamente trazas.

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

#### Eliminación

Tras la administración de múltiples dosis de Lonsurf en la dosis y el régimen recomendado, la vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>) 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto. 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto no se metaboliza en el hígado humano S9 ni en hepatocitos criopreservados.

Los estudios *in vitro* indicaron que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que trifluridina y tipiracilo hidrocloreto causen o sean objeto de interacciones significativas con medicamentos mediadas por CYP.

La evaluación *in vitro* de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto se realizó utilizando transportadores de recaptación y de eflujo humanos (trifluridina con MDR1, OATP1B1, OATP1B3 y BCRP; tipiracilo hidrocloreto con OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 y BCRP). Ni trifluridina ni tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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**

Conservar a temperaturas no mayor a 30°C.

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

**11 de Septiembre de 2023**