



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-06644278- -APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-06644278-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LONSURF / TRIFLURIDINA – TIPIRACILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6,14 mg y TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8,19 mg; aprobada por Certificado N° 58.192.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SERVIER ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LONSURF / TRIFLURIDINA – TIPIRACILO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TRIFLURIDINA 15 mg – TIPIRACILO 6,14 mg y TRIFLURIDINA 20 mg – TIPIRACILO 8,19 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-30365730-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-30365642-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.192, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-06644278- -APN-DGA#ANMAT

## Información para el Paciente

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg  
Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg

Trifluridina / tipiracilo

**Comprimidos recubiertos**  
**Venta bajo receta**  
**Industria Japonesa**

### COMPOSICIÓN:

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

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de tipiracilo hidrocloreuro).

#### Excipientes:

**Núcleo del comprimido:** Lactosa monohidrato; Almidón pregelatinizado; Ácido esteárico (ver sección 2 "Lonsurf contiene lactosa").

**Cubierta:** Hipromelosa; Macrogol (8000); Dióxido de titanio (E171); 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 y Talco.

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

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de tipiracilo hidrocloreuro).

#### Excipientes:

**Núcleo del comprimido:** Lactosa monohidrato; Almidón pregelatinizado; Ácido esteárico (ver sección 2 "Lonsurf contiene lactosa").

**Cubierta:** Hipromelosa; Macrogol (8000); 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 y Talco.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Lonsurf y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lonsurf
3. Cómo tomar Lonsurf
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lonsurf
6. Información adicional

Dr. Carm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

## 1. Qué es Lonsurf y para qué se utiliza

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

Lonsurf contiene dos principios activos diferentes: trifluridina y tipiracilo.

- Trifluridina impide el crecimiento de las células cancerígenas.
- Tipiracilo impide que la trifluridina se degrade en el cuerpo, ayudando a que la trifluridina actúe más tiempo.

Lonsurf se utiliza para tratar adultos con cáncer de colon o recto – también llamado cáncer "colorrectal" y cáncer de estómago (incluyendo cáncer de la unión entre el esófago y el estómago)..

- Se utiliza cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metástasis).
- Se utiliza cuando otros tratamientos no han funcionado – o cuando otros tratamientos no son adecuados para usted.

## 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lonsurf?

### No tome Lonsurf

- si es alérgico a trifluridina o tipiracilo o a alguno de los demás componentes de este medicamento descritos en composición.

No tome Lonsurf si lo indicado en el punto anterior le aplica a usted. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar Lonsurf.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Lonsurf si:

- tiene problemas de riñón
- tiene problemas de hígado

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

El tratamiento puede causar los siguientes efectos adversos (ver 4. "Posibles efectos Adversos"):

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

### Pruebas y controles

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

### Niños y adolescentes.

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

### Otros medicamentos y Lonsurf

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

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

#### **Embarazo y lactancia**

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

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

No amamantar si está tomando Lonsurf ya que se desconoce si Lonsurf pasa a la leche materna.

#### **Anticonceptivos**

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

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Lonsurf contiene lactosa**

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

### **3. ¿Cómo tomar Lonsurf?**

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

#### **Cuánto tomar**

Su médico decidirá la dosis correcta para usted – la dosis depende de su peso y altura y si tiene problemas de riñón.

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

Su médico le dirá cuántos comprimidos debe tomar cada vez.

Tomará una dosis 2 veces al día.

#### **Cuándo tomar Lonsurf**

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

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

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 19124

- No tome el medicamento

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

#### Cómo tomarlo

Tome este medicamento por la boca.

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

Tome los comprimidos en el transcurso de 1 hora después del desayuno y la cena.

Lave sus manos después de manipular este medicamento.

#### Si toma más Lonsurf del que debe

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

#### Si olvidó tomar Lonsurf

Si olvida una dosis, consulte a su médico.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

#### 4. Posibles efectos adversos

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

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento.

#### Efectos adversos graves

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

- Neutropenia (*muy frecuente*), neutropenia febril (*frecuente*) y shock séptico (*poco frecuente*). Los signos incluyen escalofríos, fiebre, sudoración u otros signos de infección bacteriana o fúngica (ver 2. Qué necesita saber antes de tomar Lonsurf?).
- Anemia (*muy frecuente*). Los signos incluyen sensación de dificultad para respirar, cansancio o palidez (ver 2. Qué necesita saber antes de tomar Lonsurf?).
- Vómitos (*muy frecuente*) y diarrea (*muy frecuente*), que pueden producir deshidratación si son graves o persistentes.
- Problemas gastrointestinales graves: dolor abdominal (*frecuente*), ascitis (*poco frecuente*), colitis (*poco frecuente*), pancreatitis aguda (*poco frecuente*), íleo (*poco frecuente*) y subileo (*poco frecuente*). Los signos incluyen dolor intenso de estómago o abdominal que pueden estar asociados con vómitos, obstrucción intestinal u obstrucción parcial, fiebre o inflamación del abdomen.
- Trombocitopenia (*muy frecuente*). Los signos incluyen cardenales o sangrado inusual (ver 2. Qué necesita saber antes de tomar Lonsurf?).
- Embolia pulmonar (*poco frecuente*): coágulos de sangre en los pulmones. Los signos incluyen dificultad para respirar y dolor en el pecho o en las piernas.
- Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben el medicamento. Los signos incluyen dificultad al respirar, falta de aire con tos o fiebre.

Alguno de estos efectos adversos graves puede provocar la muerte.

#### Otros efectos adversos

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

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

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

**Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:**

- fiebre
- pérdida de pelo
- pérdida de peso
- cambios en el gusto
- estreñimiento
- sensación de malestar general
- nivel bajo de albúmina en sangre
- aumento de los niveles de bilirrubina en sangre – puede causar amarilleamiento de la piel o los ojos
- disminución del número de células blancas de la sangre llamadas linfocitos – puede aumentar su riesgo de padecer infecciones
- hinchazón de sus manos o piernas o pies
- enrojecimiento, hinchazón, dolor en las palmas de sus manos y planta de sus pies (síndrome de mano y pie)
- sentir entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies
- dolor o problemas en la boca
- hinchazón de las membranas mucosas – esto puede ser dentro de la nariz, boca, garganta, ojos, vagina, pulmones o intestino
- aumento en los niveles de enzimas del hígado
- proteínas en su orina
- erupción, picor o piel seca
- sensación de dificultad para respirar, infección torácica de las vías respiratorias o pulmones

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

- tensión arterial alta o baja
- coágulos de sangre, por ejemplo en el cerebro o en las piernas
- resultados analíticos en sangre que indican problemas en la coagulación haciéndole sangrar más fácilmente
- latido cardíaco más perceptible, dolor en el pecho
- aumento o descenso anómalo de la frecuencia cardíaca
- cambios en su trazado electrocardiográfico
- aumento de las células blancas sanguíneas
- aumento del número de células blancas de la sangre llamadas monocitos
- aumento en el nivel de lactato deshidrogenasa en su sangre
- niveles bajos de fosfatos, sodio, potasio o calcio en su sangre
- niveles reducidos de células blancas sanguíneas llamadas granulocitos o monocitos - puede aumentar su riesgo de padecer infecciones
- niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia), aumento de los niveles de sodio, urea, creatinina y potasio en su sangre
- resultados analíticos en sangre indicando inflamación (proteína C-reactiva aumentada)
- dolor de oídos
- sensación giratoria (vértigo)
- sensación de mareo, dolor de cabeza
- moqueo o sangrado de nariz, problemas en los senos nasales

- dolor de garganta, voz ronca, problemas con su voz
- enrojecimiento, picor de los ojos, infección de los ojos, ojos llorosos
- ojos secos
- problemas de visión como visión borrosa, visión doble, pérdida de vista, cataratas
- deshidratación
- hinchazón abdominal, flatulencias, indigestión
- dolor o inflamación en la parte alta o baja del tracto digestivo
- inflamación, hinchazón o sangrado del intestino
- inflamación e infección de su intestino
- inflamación o aumento del ácido en su estómago o esófago, reflujo
- dolor en la lengua, pólipos dentro de la boca, úlceras de la boca, arcadas
- mal aliento, caries dental, problemas de dientes o encías, encías sangrantes, infecciones de encía
- enrojecimiento de la piel
- hinchazón o dolor en sus articulaciones o en el dedo gordo del pie
- dolor o molestia en sus brazos o piernas
- dolor, incluyendo dolor asociado al cáncer
- dolor de huesos, dolor muscular, debilidad muscular o espasmos, dolor en tendones, nervios o ligamentos
- sensación de frío
- herpes (dolor y erupción vesicular en la piel sobre fibras nerviosas afectadas por inflamación nerviosa debido al virus herpes zoster)
- enfermedad del hígado
- inflamación o infección de los conductos biliares, aumento en el diámetro de los conductos biliares
- fallo renal
- infecciones víricas
- tos, infección de los senos nasales, infección de garganta
- inflamación o infección de su vejiga
- alteraciones en las analíticas de orina, sangre en orina
- problemas en la micción (retención de orina), pérdida de control de la vejiga (incontinencia)
- pie de atleta – infección fúngica de los pies, infecciones por levaduras
- acumulación de fluidos en los pulmones
- cambios en el ciclo menstrual
- ansiedad
- desmayo (sincope)
- sensación de quemazón, aumento o disminución desagradable del sentido del tacto y otros problemas neurológicos no graves.
- erupción intensa con picor, enrojecimiento de la piel, ampollas, descamación de la piel, habones, acné
- mayor sudoración de lo habitual, sensibilidad a la luz, problemas en las uñas para dormir o conciliar el sueño
- niveles bajos de proteínas totales en sangre

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de Lonsurf



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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

En su envase original, conservar a una temperatura no superior a 30°C.

## 6. Información adicional

### Aspecto del producto

**Lonsurf 15 mg** es un comprimido recubierto, blanco, biconvexo, redondo, grabado con "15" en un lado, y "102" y "15 mg" en el otro lado, en tinta gris.

**Lonsurf 20 mg** es un comprimido recubierto, rojo pálido, biconvexo, redondo, grabado con "20" en un lado, y "102" y "20 mg" en el otro lado, en tinta gris.

### Presentaciones

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

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58.192

Elaborado en Taiho Pharmaceutical Co., Ltd, Kitajima Plant 1-1, Iuchi, Takabo, Kitajima-cho, Itano-gun Tokushima 771-0206 JAPÓN (JPN).

Acondicionado en LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (LSI), 905 ROUTE DE SARAN, 45520-GIDY – FRANCIA.

Representante e Importador:

**SERVIER ARGENTINA S.A.**

Av. Castaños 3222 – (C1406HS), CABA.

Tel: 0-800-777-SERVIER (7378437).

[www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar)

Dirección Técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

Versión: Fecha aprobación ANMAT



SABBATELLA Nayla Daniela  
CUIL 27276581142

Farm. Coeste M. Flores  
Jefe de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-06644278 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.04.08 08:44:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.04.08 08:44:58 -03:00

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg  
Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg

Trifluridina / tipiracilo

**Comprimidos recubiertos**  
**Venta bajo receta**  
**Industria Japonesa**

## COMPOSICIÓN

### COMPOSICIÓN:

#### **Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto contiene 15 mg de trifluridina y 6,14 mg de tipiracilo (equivalente a 7,065 mg de tipiracilo hidrocloreto).

#### **Excipientes:**

**Núcleo del comprimido:** Lactosa monohidrato; Almidón pregelatinizado; Ácido esteárico.

**Cubierta:** Hipromelosa; Macrogol (8.000); Dióxido de titanio (E171); 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 y Talco.

#### **Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimidos recubiertos**

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de trifluridina y 8,19 mg de tipiracilo (equivalente a 9,420 mg de tipiracilo hidrocloreto).

#### **Excipientes:**

**Núcleo del comprimido:** Lactosa monohidrato; Almidón pregelatinizado; Ácido esteárico.

**Cubierta:** 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 y Talco.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

## INDICACIÓN TERAPÉUTICA

### 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 Propiedades farmacodinámicas).

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

## Propiedades farmacodinámicas

### 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 clorhidrato demostró actividad antitumoral tanto contra las líneas de células de cáncer colorrectal sensibles a 5-fluorouracilo (5-FU) como contra las resistentes.

La actividad citotóxica de trifluridina/tipiracilo clorhidrato contra varios tumores humanos 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 "Posología y forma de administración").

De los 800 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 63 años, el 61% eran varones, el 58% eran Caucásicos/Biancos, el 35% eran Asiáticos/Orientales, y el 1% eran

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

2

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 eventos, 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**

	Lonsurf más BSC (N=534)	Placebo más BSC (N=266)
<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> Stratified log-rank test (strata: KRAS status, tiempo desde diagnóstico de la primera metástasis, region)

**Figura 1 – Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global**

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

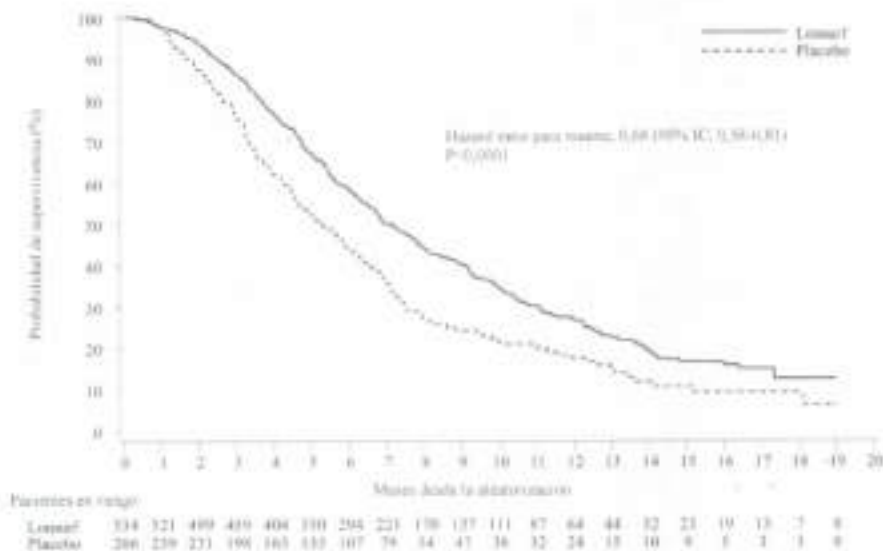
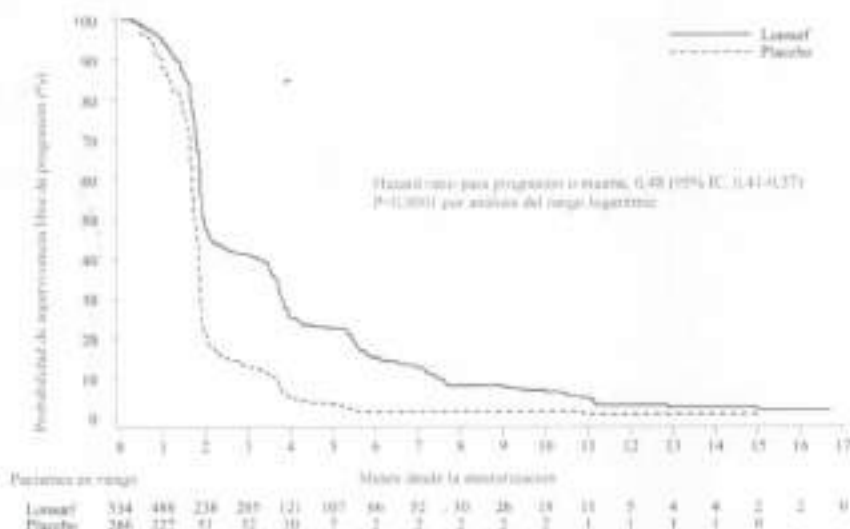


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico



Se realizó un análisis actualizado de supervivencia global, una vez se produjeron un 89% (N = 712) de eventos, 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

Farm. Celeste M. Flores  
 Jefa de Control de Calidad  
 Co-Directora Técnica  
 M.N. 37124

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  $\geq 2$  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).

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

5

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**

	Lonsurf más BSC (N=337)	Placebo más BSC (N=170)
<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

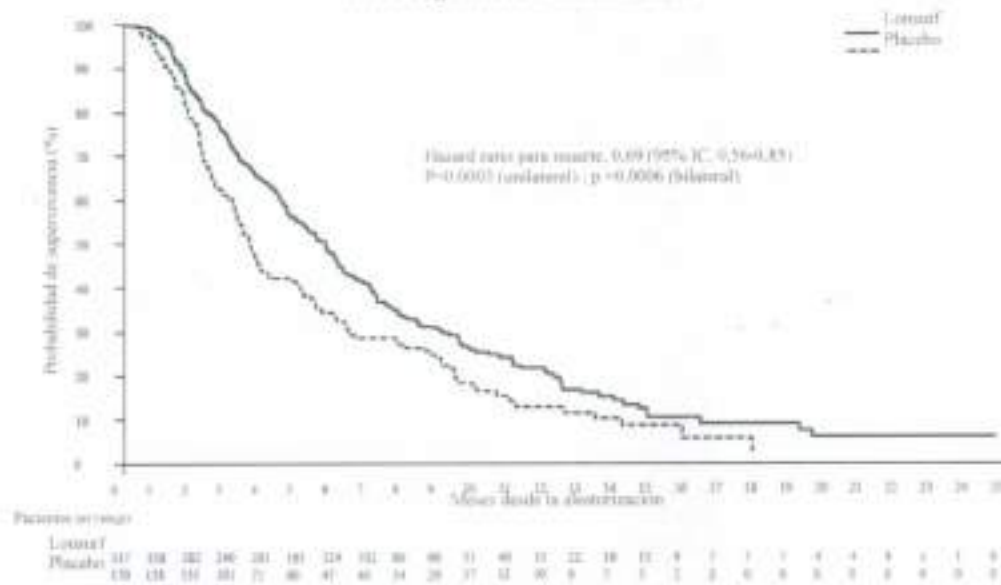
Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

6



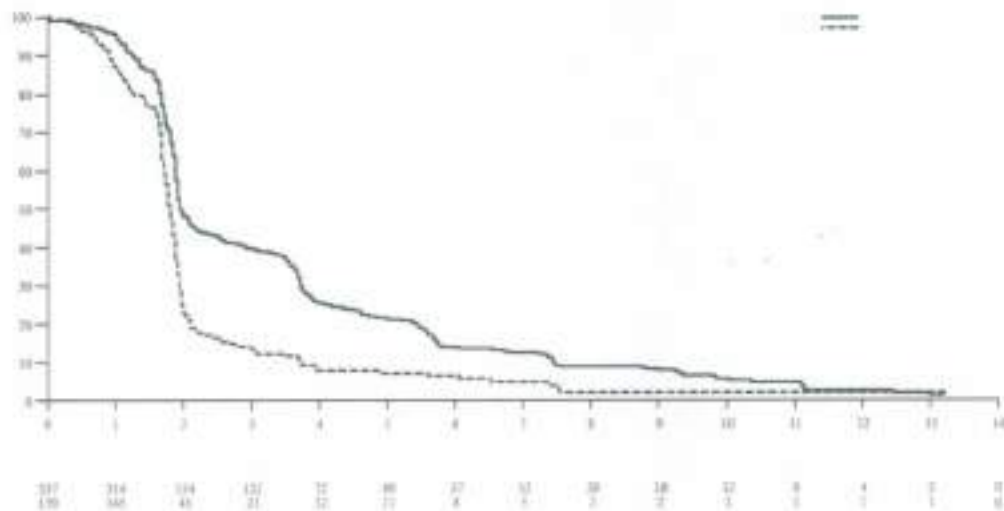
• Análisis del rango logarítmico estratificado (estratos: región, estado funcional basal ECOG, previo al tratamiento con ramucirumab)

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



Farm. Celeste M. Flores  
 Jefa de Control de Calidad  
 Co-Directora Técnica  
 M.N. 17124

**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  $\geq 2$  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 "Posología y Forma de Administración" 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 entre 75-84 años (N=60) (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.

Farm. Celeste M. Flores  
 Jefe de Control de Calidad  
 Co-Directora Técnica  
 M. P. 17124

## 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 hidrocloreto, al menos un 27% del tipiracilo hidrocloreto administrado se absorbió y un 50% de la dosis de radioactividad total fue determinada en heces, sugiriendo una absorción gastrointestinal moderada de tipiracilo hidrocloreto.

Tras una dosis única de 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>0-100h</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>0-100h</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 "Posología y Forma de Administración").

Farm. *[Firma]* M. Flores  
Jefa de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 77124

9

### 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 glucuronido. 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<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<sub>1/2</sub> de tipiracilo hidrocloreto el Día 1 del Ciclo 1 y el Día 12 del Ciclo 1 fue 2,1 horas y 2,4 horas, respectivamente.

Después de una dosis única de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) en pacientes con tumores sólidos avanzados, el aclaramiento oral (CL/F) de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto, 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 hidrocloreto, 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 hidrocloreto.

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17184

10

### *Insuficiencia renal*

De los 533 pacientes del estudio RECOURSE que recibieron Lonsurf, 306 (57%) pacientes tenían función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min), 178 (33%) de los pacientes tenían insuficiencia renal leve ( $\text{CrCl}$  60 a 89 ml/min), y 47 (9%) tenía insuficiencia renal moderada ( $\text{CrCl}$  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 ( $\text{CrCl}$  = 60 a 89 ml/min) fue similar a la de los pacientes con función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min). Se observó una exposición más alta a Lonsurf en pacientes con insuficiencia renal moderada ( $\text{CrCl}$  = 30 a 59 ml/min). La eliminación de creatinina ( $\text{CrCl}$ ) estimada fue una covariable significativa para el aclaramiento oral en ambos modelos finales de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto. 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 hidrocloreto, respectivamente.

En un estudio específico de farmacocinética, trifluridina y tipiracilo hidrocloreto fueron evaluados en pacientes con cáncer con función renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min,  $N=12$ ), insuficiencia renal leve ( $\text{CrCl}$  =60 a 89 ml/min,  $N=12$ ), insuficiencia renal moderada ( $\text{CrCl}$  =30 a 59 ml/min,  $N=11$ ), o insuficiencia renal grave ( $\text{CrCl}$  =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  $C_{\text{max}}$  se mantuvo similar. La exposición total a tipiracilo hidrocloreto en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave tras repetidas administraciones fue 2.3 y 4.1 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal; esto se relaciona a una mayor disminución del aclaramiento asociado al aumento de la insuficiencia renal. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo hidrocloreto no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal terminal ( $\text{CrCl} < 15$  ml/min o que requiera diálisis) (ver las secciones "Posología y forma de administración" y "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

### *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 anormal. En base a datos limitados con una variabilidad considerable, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la farmacocinética en los

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

11

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 "Posología y forma de administración").

#### 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 y FTY no tuvieron efecto inductor en CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5 humano. Por tanto, no se espera que trifluridina cause o sea objeto de interacciones significativas con medicamentos mediados 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 DAT1, 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 (≤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 ≥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%).

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

Farm. Celeste M. Flores  
Jefe de Oficina de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

12

#### Toxicidad a dosis repetidas

La evaluación toxicológica de trifluridina/tipiracilo hidrocioruro 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 malaoclusión en los dientes de ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo hidrocioruro, 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 hidrocioruro 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 hidrocioruro 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.

#### **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

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

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 "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

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**

  
Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

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)
			15/6,14 mg	20/8,19 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**

Parámetros	Criterios de interrupción	Criterios de reanudación <sup>a</sup>
Neutrófilos	< 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	≥ 1.5 × 10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	< 50 × 10 <sup>9</sup> /L	≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /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**

Reacciones adversas	Modificaciones recomendadas de la dosis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril.</li> <li>• Neutropenia (&lt; 0.5 × 10<sup>9</sup>/L) o trombocitopenia (&lt; 25 × 10<sup>9</sup>/L) Grado 4 (CTCAE<sup>*</sup>) que ocasiona más de 1.</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</li> </ul>

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Centro de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

14



<p>semana de retraso en el inicio del siguiente ciclo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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>	<p>nivel de la dosis en 5 mg/m<sup>2</sup>/dosis, desde el nivel de dosis previo (Tabla 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las reducciones de dosis están permitidas hasta una dosis mínima de 20 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces al día (o 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis 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 eventos adversos.

Tabla 4 – Reducción de la dosis en base al ASC

Farm. Celeste M. Flores  
 Jefa de Control de Calidad  
 Co-Directora Técnica  
 M.N. 17124

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)
			15/6,14 mg	20/8,19 mg	
<b>Nivel 1 de reducción de dosis: De 35 mg/m<sup>2</sup> a 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
30 mg/m <sup>2</sup>	< 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>					
25 mg/m <sup>2</sup>	< 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>					
20 mg/m <sup>2</sup>	< 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

\* 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 "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinéticas").

Farm. Calisto M. Flores  
Jefe de Control de Calidad  
Co-Director Técnico  
M.A. 13120

16

- *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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas"). 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>					
20 mg/m <sup>2</sup>	< 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>					
15 mg/m <sup>2</sup>	< 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 "Advertencias y Precauciones de empleo").

#### *Insuficiencia hepática*

- *Insuficiencia hepática leve*

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve (Ver "Propiedades farmacocinéticas").

farm. Celeste M. Flores  
 Jefa de Central de Calidad  
 Co-Directora Técnica  
 M.N. 17124

• *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 "Advertencias y Precauciones de empleo" y "Propiedades Farmacocinéticas").

*Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$  años (ver "Reacciones Adversas" y "Propiedades Farmacológicas").

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 "Propiedades Farmacológicas"). 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.

**CONTRAINDICACIONES**

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

**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  $< 75 \times 10^3/L$ , o si el paciente tiene una toxicidad no hematológica de Grado 3 o 4, no resuelta y clínicamente relevante, como consecuencia de terapias previas.

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica

Se han notificado infecciones graves tras el tratamiento con Lonsurf (ver "Reacciones Adversas"). 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 RECORSE 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 "Posología y forma de administración").

#### 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 "Propiedades Farmacológicas").

La incidencia global de acontecimientos adversos es similar en los subgrupos de pacientes con función renal normal (CrCl ≥ 90 ml/min), leve (CrCl = 60 a 89 ml/min) o moderada (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.

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

Los pacientes con insuficiencia renal grave (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 "Posología y forma de administración" y "Propiedades farmacocinéticas").

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

Farm. Colesto M. Flores  
Jefe de...  
Co-Director...  
M.N. 17124

19

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 "Propiedades Farmacológicas").

#### Proteinuria

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

#### 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.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Estudios *in vitro* indican que trifluridina, tipiracilo hidrocloreto 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 hidrocloreto, ni FTY tuvieron efecto inductor en las isoformas humanas del CYP (ver "Propiedades Farmacológicas").

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 interactúan con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto 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 "Propiedades Farmacológicas").

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.

#### **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

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17724

20

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 "Datos preclínicos de seguridad"). 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 hidrocloreto y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna (ver "Datos preclínicos de seguridad"). 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 "Datos preclínicos de seguridad").

#### **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 "Reacciones Adversas").

#### **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 "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").

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

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

21

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.

  
Farm. Celeste M. Flores  
Jefe de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

22



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

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA) *	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto respiratorio inferior	Shock séptico <sup>h</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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Hipoalbuminemia	Deshidratación Hiperglucemia Hiperpotasemia Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Insomnio

Farm. Celeste M. Flores  
Jefe de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17.134

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA) *	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia Neuropatía periférica	Neurotoxicidad Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Sincope Parestesia Sensación de ardor Letargia Mareo Cefalea
Trastornos oculares			Agudeza visual disminuida Visión borrosa Diplopia Catarata Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Molestia en el oído
Trastornos cardíacos			Angina de pecho Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares			Embolia Hipertensión Hipotensión Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Embolia pulmonar <sup>1</sup> Derrame pleural Rinorrea Disfonia Dolor orofaríngeo Epistaxis Tos

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 47124

24

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA) *	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal Estreñimiento Estomatitis Alteración oral	Enterocolitis hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatitis aguda Ascitis Íleo Subileo Colitis Gastritis Reflujo gástrico Esofagitis Vaclamiento gastrico 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 eritrodisestesia 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

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

25

Sistema de Clasificación de Órganos (MedDRA) <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
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
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 hepáticas 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 eventos 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 ó 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 (65,8%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,8%).

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
N.º 124

26

#### Proteinuria

Se observó una 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 "Advertencias y Precauciones de empleo").

#### 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.

#### **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.

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital Pedro de Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

#### **CONSERVACION**

En su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

#### **PRESENTACIONES**

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

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

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58.192

Farm. Celeste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

27

Elaborado en Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Kitajima Plant 1-1, Iuchi, Takabo, Kitajima-cho,  
Itano-gun Tokushima 771-0206 JAPÓN (JPN).  
Acondicionado en LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (LSI), 905 ROUTE DE SARAN,  
45520-GIDY - FRANCIA

Representante e importador:

**SERVIER ARGENTINA S.A.**

Av. Castaños 3222 – (C1406HS), CABA.

Tel: 0-800-777-SERVIER (7378437).

[www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar)

Dirección Técnica: Nayla Sabbatella – Farmacéutica.

Versión: Fecha aprobación ANMAT

  
Farm. Ceceste M. Flores  
Jefa de Control de Calidad  
Co-Directora Técnica  
M.N. 17124

28



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-06644278 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.04.08 08:45:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.04.08 08:45:15 -03:00