



### Insuficiencia renal

En el estudio 1, el AUC media estimada de trifluridina en equilibrio estacionario fue 31 % mayor en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr = de 60 a 89 ml/min, n = 38) y 43 % mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr = 30 a 59 ml/min, n = 16) que aquel en pacientes con función renal normal (CLcr ≥90 ml/min, n = 84) según el análisis farmacocinético de la población. El AUC media estimada de tipiracilo fue 34 % mayor en pacientes con insuficiencia renal leve y 65 % mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada que aquel en pacientes con función renal normal. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. <sup>[*consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.7)*]</sup>

### Insuficiencia hepática

En un ensayo farmacocinético de pacientes con insuficiencia hepática, no se observaron diferencias importantes desde el punto de vista clínico en las exposiciones medias de trifluridina y tipiracilo entre pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total inferior o igual al ULN y AST superior al ULN o bilirrubina total inferior de 1 a 1.5 veces el ULN y cualquier nivel de AST) e insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total superior de 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier nivel de AST) y pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST menor o igual al ULN). Cinco de los 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada sufrieron aumento de los niveles de bilirrubina de grado 3 o 4, y no se estudiaron pacientes con insuficiencia hepática grave. <sup>[*consulte *Modificaciones de la dosis* (2.2), *Uso en poblaciones específicas* (8.6)*]</sup>

### Estudios de interacciones farmacológicas

La trifluridina es un sustrato de la timidina fosforilasa y no la metaboliza la enzima del citocromo P450 (CYP). El tipiracilo no es metabolizado por los hepatocitos ni el hígado humano.

Estudios *in vitro* indicaron que trifluridina, tipiracilo y FTY no inhibieron las enzimas del CYP y no tuvieron efectos inductores sobre CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4/5.

Estudios *in vitro* indicaron que trifluridina no fue un inhibidor ni un sustrato de los transportadores de absorción o salida humana.

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico de trifluridina/tipiracilo en animales. La trifluridina/el tipiracilo fue genotóxica en un ensayo de mutación inversa en bacterias, un ensayo de aberraciones cromosómicas en células cultivadas de mamíferos y en un ensayo de micronúcleos en ratones.

Estudios en animales no indicaron un efecto de trifluridina/tipiracilo sobre la fertilidad en ratas macho. Se observaron aumentos en el recuento de cuerpos lúteos y en el número de embriones implantados relacionados con la dosis, aunque no se vio afectada la fertilidad en las hembras.

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Cáncer colorrectal

Estudio 1

Se evaluaron la eficacia y seguridad clínicas de LONSURF en un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer colorrectal (Colorectal Cancer, CRC) metastásico que habían recibido tratamiento previamente.

Se aleatorizaron un total de 800 pacientes en una relación 2:1 para recibir LONSURF (N = 534) más el mejor cuidado paliativo (Best Supportive Care, BSC) o el placebo correspondiente (N = 266) más BSC. La aleatorización se estratificó según estado KRAS (de tipo natural frente a mutante), período de tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis (<18 meses frente a ≥18 meses) y región (Japón frente a EE. UU., Europa y Australia). Los requisitos de elegibilidad clave incluyeron tratamiento previo con al menos 2 líneas de quimioterapia estándar para el CRC metastásico, clasificación 0-1 según ECOG, ausencia de metástasis en el cerebro y ausencia de ascitis que hayan requerido drenaje en las últimas cuatro semanas. Los pacientes recibieron LONSURF de 35 mg/m² o el placebo correspondiente por vía oral dos veces al día después de las comidas los Días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La medida de resultados de eficacia principal fue supervivencia general (Overall Survival, OS) y una medida de resultados de eficacia adicional fue supervivencia sin progresión (Progression-Free Survival, PFS). La mediana de edad fue 63 años, el 61 % eran hombres, el 58 % y el 35 % fueron de raza blanca y asiáticos, respectivamente, y todos los pacientes presentaron un estado general (Performance Status, PS) inicial según ECOG de 0 o 1. El lugar principal de la enfermedad era el colon (62 %) o el recto (38 %). El estado KRAS era de tipo natural (49 %) o mutante (51 %) al entrar al estudio. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. Todos, excepto un paciente, recibieron bevacizumab, y todos salvo dos pacientes con tumores KRAS de tipo natural recibieron panitumumab o cetuximab. <sup>[*consulte *Dosificación y administración* (2.1), *Farmacología clínica* (12.3)*]</sup>

Se demostró una mejora estadísticamente importante en la supervivencia general y supervivencia sin progresión en el grupo de pacientes tratados con LONSURF más BSC en comparación con aquellos que recibieron placebo más BSC (*consulte la *Tabla 3* y la *Figura 1**).

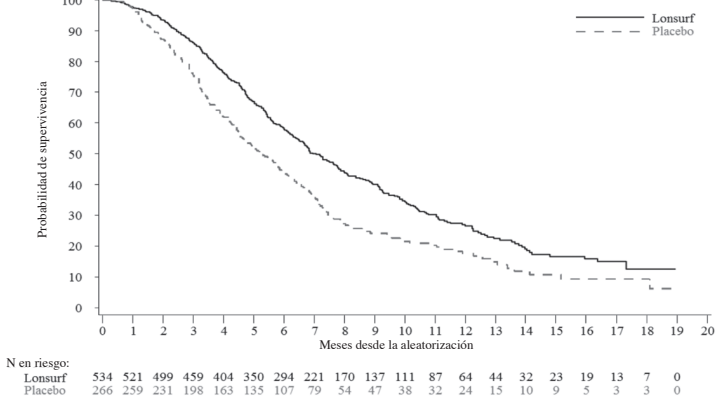
	<b>LONSURF (N = 534)</b>	<b>Placebo (N = 266)</b>
<b>Supervivencia general</b>		
Número de muertes, N (%)	364 (68)	210 (79)
Mediana de la OS (meses) <sup>a</sup> [IC del 95 <span> </span> %] <sup>b</sup>	7.1 [6.5, 7.8]	5.3 [4.6, 6.0]
Cociente de riesgos (IC del 95 <span> </span> %)	0.68 [0.58, 0.81]	
Valor de p <sup>c</sup>		<0.001
<b>Supervivencia sin progresión</b>		
Número de progresión o muerte, N (%)	472 (88)	251 (94)
Cociente de riesgos (IC del 95 <span> </span> %)	0.47 (0.40, 0.55)	
Valor de p <sup>c</sup>		<0.001

<sup>a</sup> Estimaciones de Kaplan-Meier

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

<sup>c</sup> Prueba estratificada de rango logarítmico (estratos: estado KRAS, período de tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, región)

#### Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general



## 15 REFERENCIAS

1. “OSHA Hazardous Drugs”. OSHA.

http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

### 16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### 16.1 Suministro

Los comprimidos de LONSURF de 15 mg/6.14 mg se suministran como un comprimido recubierto blanco, biconvexo, redondo, con la impresión “15” en un lado, y “102” y “15 mg” en el otro lado, en tinta gris. Los comprimidos están envasados en frascos de polietileno de alta densidad con cierres a prueba de niños en las siguientes presentaciones:

- Recuento de 20: NDC 64842-1025-1.
- Recuento de 40: NDC 64842-1025-2.
- Recuento de 60: NDC 64842-1025-3.

LONSURF de 20 mg de trifluridina/8.19 mg de tipiracilo es un comprimido recubierto rojo pálido, biconvexo, redondo, con la impresión “20” en un lado, y “102” y “20 mg” en el otro lado, en tinta gris. Los comprimidos están envasados en frascos de polietileno de alta densidad con cierres a prueba de niños en las siguientes presentaciones:

- Recuento de 20: NDC 64842-1020-1.
- Recuento de 40: NDC 64842-1020-2.
- Recuento de 60: NDC 64842-1020-3.

#### 16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene a una temperatura entre 20 °C y 25 °C (de 68 °F a 77 °F). Se permiten variaciones de temperatura de 15 °C a 30 °C (de 59 °F a 86 °F) <sup>[*consulte *Temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de Estados Unidos**]</sup>.

LONSURF es un fármaco citotóxico. Siga los procedimientos de manipulación y eliminación especiales correspondientes.<sup>1</sup>

Si se almacena fuera del frasco original, deseche después de 30 días.

### 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Advierta al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

**Mielosupresión grave:**

Advierta al paciente que se comunique de inmediato con su proveedor de atención médica si presenta signos o síntomas de infección y que acuda a todas las citas para análisis de sangre. <sup>[*consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)*]</sup>

**Toxicidad gastrointestinal:**

Advierta a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica en caso de náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal intenso o persistente. <sup>[*consulte *Reacciones adversas* (6.1)*]</sup>

**Instrucciones de administración:**

Advierta al paciente que LONSURF está disponible en dos concentraciones y pueden recibir comprimidos de ambas concentraciones para conseguir la dosis recetada. Advierta al paciente sobre la importancia de leer atentamente las etiquetas de la receta y tomar el número adecuado de comprimidos.

Advierta al paciente que tome LONSURF 1 hora después de desayunar y cenar. <sup>[*consulte *Dosificación y administración* (2.1)*]</sup>

Advierta al paciente que toda persona que manipule el medicamento debe usar guantes. <sup>[*consulte *Referencias* (15)*]</sup>

**Toxicidad embriofetal:**

Advierta a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Advierta a las mujeres con capacidad de procrear acerca del uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con LONSURF. <sup>[*consulte *Advertencias y precauciones* (5.2) y *Uso en poblaciones específicas* (8.3)*]</sup>

**Lactancia:**

Advierta a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con LONSURF y por un día después de la dosis final. <sup>[*consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.2)*]</sup>