



Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

TRATAMIENTO CON LONSURF

Una guía para ayudar a los pacientes y cuidadores durante su tratamiento



INDICACIONES

LONSURF es un medicamento de venta con receta médica que se utiliza:

- solo o en combinación con el medicamento bevacizumab para el tratamiento de adultos con cáncer colorrectal:
 - que se ha propagado a otras partes del cuerpo, **y**
 - que ha sido tratado previamente con determinados medicamentos quimioterapéuticos
 - solo para tratar a adultos con un tipo de cáncer de estómago, llamado cáncer gástrico, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica:
 - que se ha propagado a otras partes del cuerpo, **y**
 - que ha sido tratado previamente con al menos 2 tipos de tratamiento con determinados medicamentos
- Se desconoce la seguridad y eficacia de LONSURF en niños.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE LONSURF puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Recuentos sanguíneos bajos.** Los recuentos sanguíneos bajos son comunes con LONSURF y en ocasiones pueden ser graves y potencialmente mortales. LONSURF puede causar una disminución de los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas.

Consulte la Información de seguridad importante adicional completa y la [Información de prescripción completa](#).

Acerca de esta guía

Escuchar que un tratamiento ha dejado de funcionar nunca es fácil, pero LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos [LON-serf] es un medicamento de venta con receta que puede ofrecer otra opción para tratar el cáncer de colon, recto o estómago.

Si le han recetado LONSURF o simplemente desea saber más acerca del medicamento, este folleto es para usted. Contiene información útil sobre:

- **Qué es LONSURF y cómo podría ayudar**
- **Efectos secundarios frecuentes con LONSURF**
- **Maneras de manejar esos efectos secundarios**
- **Cómo tomar LONSURF**
- **Formas de prepararse mejor para las visitas al proveedor de atención médica**

La información de este folleto no sustituye los consejos de su proveedor de atención médica. Consulte siempre a su proveedor de atención médica cualquier pregunta que pueda tener sobre LONSURF y el cáncer de colon, recto o estómago.

Puede obtener más información en [LONSURF.com](https://www.lonsurf.com)

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- **Recuentos sanguíneos bajos (continúa).** La disminución de glóbulos blancos puede hacerle más propenso a desarrollar infecciones graves que pueden provocarle la muerte. Su médico debe hacerle análisis de sangre antes de que reciba LONSURF, en el día 15 durante el tratamiento con LONSURF y según sea necesario para comprobar sus recuentos de células sanguíneas. Su proveedor de atención médica puede disminuir la dosis de LONSURF o interrumpir LONSURF si tiene recuentos bajos de glóbulos blancos o de plaquetas.

2 **Consulte la Información de seguridad importante adicional completa y la [Información de prescripción completa.](#)**

Datos sobre LONSURF

La FDA ha autorizado el uso de LONSURF en monoterapia o con bevacizumab en pacientes que:

- Tienen **cáncer de colon o de recto** que se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- Que han sido tratados previamente con ciertos medicamentos de quimioterapia o que no pueden recibir estos medicamentos.
- Que ahora pueden necesitar otra opción.

El LONSURF en monoterapia también está aprobado por la FDA para uso en pacientes que:

- Tienen **cáncer de estómago** que se ha diseminado a otras partes del cuerpo.
- Que han sido tratados previamente con ciertos medicamentos de quimioterapia o que no pueden recibir estos medicamentos.
- Que ahora pueden necesitar otra opción.

LONSURF incluye dos medicamentos en el mismo comprimido.



- **Trifluridina** puede ayudar a prevenir el crecimiento tumoral al interferir en el ADN del tumor.
- **Tipiracilo** ayuda a trifluridina a actuar más tiempo.

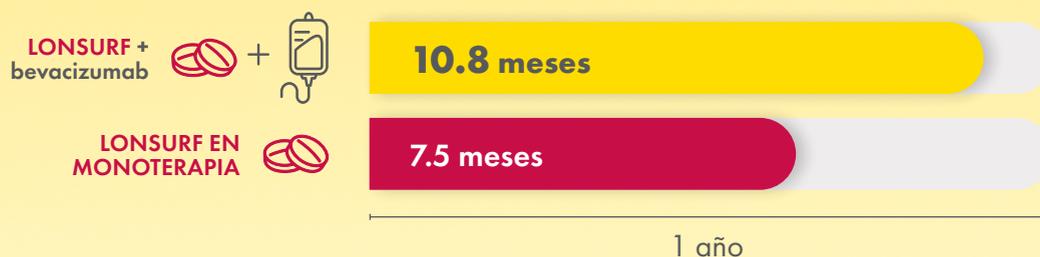


Si tiene **cáncer de colon o de recto**, LONSURF se puede usar con **bevacizumab** (también denominado por la marca Avastin[®]), que puede ayudar a retrasar o interrumpir el suministro de sangre al tumor. Es posible que anteriormente haya recibido bevacizumab como parte de una línea de tratamiento anterior.

Cómo LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos puede ayudar

El **ensayo clínico SUNLIGHT** fue un estudio de 492 pacientes en el que se analizó la eficacia y la seguridad de LONSURF utilizado junto con bevacizumab en comparación con LONSURF en monoterapia, en pacientes que ya habían recibido al menos 2 tipos de tratamiento para el cáncer colorrectal avanzado. El objetivo principal fue la supervivencia general. Algunos objetivos secundarios clave fueron la supervivencia sin progresión y el tiempo hasta el deterioro del estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS).

Mediana de la supervivencia general



La supervivencia general es el tiempo transcurrido desde que el paciente comienza el tratamiento hasta que muere. Los pacientes que recibieron LONSURF con bevacizumab presentaron una mediana de supervivencia general de **10.8 meses** en comparación con los **7.5 meses** en los pacientes que recibieron LONSURF en monoterapia, lo que supone una **mejora de 3.3 meses**. Esto significa que la mitad de los pacientes del grupo que recibió LONSURF con bevacizumab vivieron menos de 10.8 meses, pero la otra mitad vivió más tiempo.



Obtenga más información sobre cómo **LONSURF con bevacizumab** puede marcar la diferencia.

Consulte la **Información de seguridad importante adicional completa** y la **Información de prescripción completa**.

Mediana de supervivencia sin progresión (PFS)



La supervivencia sin progresión es una medida de cuánto tiempo recibe tratamiento una persona antes de que el cáncer empiece a crecer. Los pacientes que recibieron LONSURF con bevacizumab presentaron una mediana de supervivencia sin progresión de **5.6 meses** en comparación con los **2.4 meses** en los pacientes que recibieron LONSURF en monoterapia, lo que supone una mejora de **3.2 meses**.



También es posible que le receten LONSURF por sí solo. LONSURF inicialmente se aprobó para el tratamiento según los resultados del **ensayo clínico RECOURSE**, un estudio de 800 pacientes en el que LONSURF demostró una mediana de supervivencia general de **7.2 meses** en comparación con **5.2 meses** en pacientes que recibieron placebo.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Informe de inmediato a su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes signos y síntomas de infección durante el tratamiento con LONSURF: fiebre, escalofríos o dolores musculares.

Medición de la función diaria

La puntuación del estado general según el ECOG es una forma de medir cómo funciona un paciente en la vida diaria, lo que incluye cuestiones como cuidarse a sí mismo, caminar o trabajar. En la escala, 0 significa que alguien está completamente activo y no tiene restricciones, mientras que 5 significa que ha fallecido. Por lo tanto, cuanto más baja sea su puntuación del estado general según el ECOG, mejor.

| Puntuación | Estado general según el ECOG |
|------------|---|
| 0 | Completamente activo |
| 1 | Puede caminar y es capaz de realizar trabajos ligeros, pero con limitaciones en las actividades extenuantes |
| 2 | Está en la cama menos del 50 % de las horas de vigilia y tiene capacidad para cuidar de sí mismo |
| 3 | Está en la cama más del 50 % de las horas de vigilia y tiene capacidad limitada para cuidar de sí mismo |
| 4 | Está en la cama, completamente discapacitado e incapaz de cuidar de sí mismo |
| 5 | Fallecido |

Mediana del tiempo hasta que la puntuación ECOG PS aumenta a 2 o más



En el grupo de LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos + bevacizumab, la mediana del tiempo hasta que la puntuación del estado funcional según el ECOG pasó de 0 o 1 a 2 o más fue de **9.3 meses**. El grupo de LONSURF en monoterapia presentó una mediana de tiempo de **6.3 meses**. Por lo tanto, los pacientes que recibieron LONSURF + bevacizumab permanecieron con un estado general según el ECOG más bajo y mejor durante más tiempo que los pacientes que recibieron LONSURF en monoterapia.

Consulte la **Información de seguridad importante adicional completa** y la **Información de prescripción completa**.



Puede obtener más información sobre el cáncer de colon o recto a través de estas organizaciones:

Colontown

Visite colontown.org
o llame al 1-410-881-3160

Colorectal Cancer Alliance

Visite ccalliance.org
o llame al 1-877-422-2030

Fight Colorectal Cancer

Visite fightcolorectalcancer.org
o llame al 1-877-427-2111

GI Cancers Alliance

Visite gicancersalliance.org
o llame al 1-646-598-2001

The Raymond Foundation

Visite TheRaymondFoundation.org
o llame al 1-646-598-2001

CancerCare®

Visite cancercares.org
o llame al 1-800-813-HOPE (4673)

Cancer Support Community

Visite cancersupportcommunity.org
o llame al 1-888-793-9355

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Antes de tomar LONSURF, informe a su médico sobre todas sus condiciones de salud, entre ellas si:

- Tiene problemas de riñón o hígado.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. LONSURF puede dañar al feto.

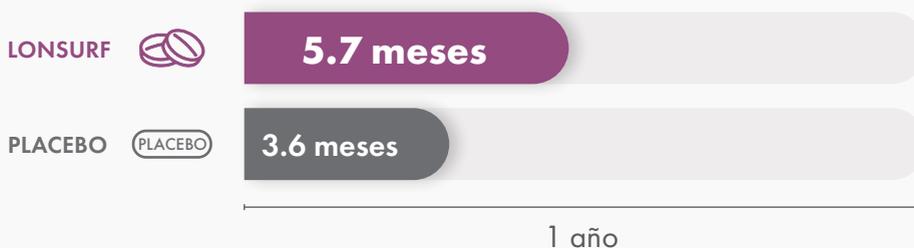
Consulte la Información de seguridad importante adicional completa y la [Información de prescripción completa](#).

Lonsurf®
(trifluridina and tipiracil) tablets

Cómo LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos puede ayudar

El **ensayo clínico TAGS** fue un estudio de 507 pacientes en el que se analizó la eficacia y la seguridad de LONSURF en comparación con un placebo, en pacientes que ya habían recibido al menos 2 tipos de tratamiento para el cáncer de estómago avanzado. El objetivo principal fue la supervivencia general. Algunos objetivos secundarios clave fueron la supervivencia sin progresión (PFS) y el tiempo hasta el deterioro del estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS).

Mediana de la supervivencia general



La supervivencia general es el tiempo transcurrido desde que el paciente comienza el tratamiento hasta que muere. Los pacientes que tomaron LONSURF presentaron una mediana de supervivencia general de **5.7 meses** en comparación con **3.6 meses** en los pacientes que recibieron solo placebo. Esto significa que la mitad de los pacientes del grupo que recibió LONSURF vivieron menos de 5.7 meses, pero la otra mitad vivió más tiempo.

Mediana de supervivencia sin progresión (PFS)

La supervivencia sin progresión es una medida de cuánto tiempo recibe tratamiento una persona antes de que el cáncer empiece a crecer. Los pacientes que tomaron LONSURF presentaron una mediana de supervivencia sin progresión de **2.0 meses** en comparación con **1.8 meses** en los pacientes que recibieron solo placebo.

Mediana del tiempo hasta que la puntuación ECOG PS aumenta a 2 o más

Los pacientes que tomaron LONSURF tardaron **4.3 meses** en que su estado general según el ECOG pasara de 0 o 1 a 2 o más frente a **2.3 meses** en los pacientes que recibieron solo placebo. Consulte la **página 6** para obtener más información sobre el ECOG PS.

Consulte la **Información de seguridad importante adicional completa** y la **Información de prescripción completa**.



Estas organizaciones pueden darle más información sobre el cáncer de estómago

Debbie's Dream Foundation

Visite debbiesdream.org
o llame al 1-855-475-1200

Gastric Cancer Foundation

Visite gastriccancer.org

GI Cancers Alliance

Visite gicancersalliance.org
o llame al 1-646-598-2001

Hope for Stomach Cancer

Visite stocan.org
o llame al 1-424-239-9943

No Stomach for Cancer

Visite nostomachforcancer.org
o llame al 1-608-692-5141

The Raymond Foundation

Visite TheRaymondFoundation.org
o llame al 1-646-598-2001

CancerCare®

Visite cancercares.org
o llame al 1-800-813-HOPE (4673)

Cancer Support Community

Visite cancersupportcommunity.org
o llame al 1-888-793-9355

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- **Para mujeres que puedan quedar embarazadas:** Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con LONSURF. Deberá usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LONSURF y al menos 6 meses después de la última dosis. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada

Cómo tomar LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos

Los comprimidos de LONSURF, si se recetan solos o junto con bevacizumab, se tragan enteros (sin triturar, partir ni masticar):

2x Dos veces al día con alimentos



El tipo de alimentos no importa

LONSURF viene en 2 concentraciones: comprimidos de **15 mg** y **20 mg**.



**Comprimido
de 15 mg**



**Comprimido
de 20 mg**

El tamaño del comprimido que se muestra no es real. El tamaño real del comprimido es de 7 mm para la dosis de 15 mg y 8 mm para la dosis de 20 mg.

Cronograma de administración de dosis de 28 días de LONSURF

- Tomará LONSURF dos veces por día (con las comidas de la mañana y la noche) durante 5 días y luego descansará los próximos 2 días. Esto se extiende durante 2 semanas. Luego no tomará LONSURF durante 2 semanas (14 días). Esto completa el ciclo de tratamiento con LONSURF de 28 días.
- Esto se repetirá hasta que su proveedor de atención médica lo indique. Siga siempre con atención las instrucciones de su proveedor de atención médica.



Para la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal, se puede recetar el uso de LONSURF junto con bevacizumab. Un médico o enfermero **le administra bevacizumab mediante infusión una vez cada 2 semanas (los días 1 y 15 de su ciclo de tratamiento con LONSURF)**.



Escanee el código QR para obtener más información sobre cómo tomar LONSURF o visite [LONSURF.com/taking-lonsurf/how-to-take-lonsurf](https://www.lonsurf.com/taking-lonsurf/how-to-take-lonsurf)

Seguimiento de su tratamiento con LONSURF



Dosis diaria
de la mañana



Dosis diaria
de la noche



Dosis de infusión de bevacizumab
(si se le receta)

| | | | | | | |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Día 1: Dosis i. v. Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 2: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 3: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 4: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 5: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 6: Descanso de LONSURF | Día 7: Descanso de LONSURF |
| Día 8: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 9: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 10: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 11: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 12: Dosis a. m. Dosis p. m. | Día 13: Descanso de LONSURF | Día 14: Descanso de LONSURF |
| Día 15: Descanso de LONSURF Dosis i. v. | Día 16: Descanso de LONSURF | Día 17: Descanso de LONSURF | Día 18: Descanso de LONSURF | Día 19: Descanso de LONSURF | Día 20: Descanso de LONSURF | Día 21: Descanso de LONSURF |
| Día 22: Descanso de LONSURF | Día 23: Descanso de LONSURF | Día 24: Descanso de LONSURF | Día 25: Descanso de LONSURF | Día 26: Descanso de LONSURF | Día 27: Descanso de LONSURF | Día 28: Descanso de LONSURF |

Su proveedor de atención médica puede recetar una dosis diaria de LONSURF por la mañana y por la noche que requiere que tome una combinación de comprimidos de 15 mg y 20 mg al mismo tiempo.

Use el calendario digital disponible en [LONSURF.com/calendar](https://www.lonsurf.com/calendar) que le ayuda a llevar un registro de su tratamiento. Su proveedor de atención médica también puede darle un calendario de tratamiento.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

- **Para hombres**, deberá usar preservativo durante las relaciones sexuales con parejas de sexo femenino que puedan quedar embarazadas durante su tratamiento con LONSURF y en los 3 meses siguientes a su última dosis. Informe de inmediato a su médico si su pareja queda embarazada mientras usted está tomando LONSURF.

Consulte la Información de seguridad importante adicional completa y la [Información de prescripción completa](#).

Lonsurf[®]
(trifluridina and tipiracil) tablets

Otras cosas que debe tener en cuenta si toma LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos

- Lávese las manos después de manipular LONSURF. A pesar de que es un comprimido, sigue siendo quimioterapia.
- Asegúrese de que su cuidador use guantes cuando manipule LONSURF.
- Tenga en cuenta que dentro de la botella hay un paquete que ayuda a absorber la humedad. Ese material no se debe tragar.
- Mantenga LONSURF fuera del alcance de los niños.
- Almacene LONSURF a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C).
- No almacene LONSURF con otros medicamentos. Conserve LONSURF en su envase original.
- Si guarda los comprimidos fuera del envase original, cualquier comprimido de LONSURF que no haya sido utilizado debe desecharse después de 30 días.

Comuníquese con su proveedor de atención médica si:



- **Omite una dosis.** No tome dosis adicionales para compensar la dosis omitida. Llame a su proveedor de atención médica para recibir instrucciones sobre qué hacer cuando omite una dosis.
- **Le sobran comprimidos.** Su proveedor de atención médica o farmacéutico le dirán cómo desecharlas correctamente.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Antes de tomar LONSURF, informe a su médico sobre todas sus condiciones de salud, entre ellas si:

- Está amamantando un bebé o planea amamantarlo. No se sabe si LONSURF pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con LONSURF ni el día siguiente a su última dosis de LONSURF.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

Consulte la Información de seguridad importante adicional completa y la [Información de prescripción completa](#).

¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes?

Los efectos secundarios más comunes de **LONSURF cuando se usa en combinación con bevacizumab** incluyen:

- Recuentos sanguíneos bajos
- Cansancio y debilidad
- Náuseas
- Determinadas anomalías en las pruebas sanguíneas de la función hepática
- Disminución del nivel de sal (sodio) en la sangre
- Diarrea
- Dolor en la zona del estómago (abdominal)
- Disminución del apetito

Los efectos secundarios más comunes de **LONSURF cuando se usa como monoterapia** incluyen:

- Recuentos sanguíneos bajos
- Cansancio y debilidad
- Náuseas
- Disminución del apetito
- Diarrea
- Vómitos
- Dolor en la zona del estómago (abdominal)
- Fiebre

Informe a su médico si tiene náuseas, vómitos o diarrea intensas o que no desaparecen. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LONSURF.

Puede usar un termómetro para controlarse la temperatura. Registre su temperatura, junto con cualquier efecto secundario que tenga, en la sección de notas a partir de la página 20. Asegúrese de comentar esta información con su proveedor de atención médica en su próxima cita.



También puede llamar a la línea directa de Taiho Oncology, las 24 horas del día, los 7 días de la semana, si tiene preguntas sobre los efectos secundarios de LONSURF o para informar efectos secundarios al **1-844-US-TAIHO (1-844-878-2446)**. Puede informar sobre los efectos secundarios a la FDA al **1-800-FDA-1088**.

Cómo manejar los efectos secundarios

Su proveedor de atención médica puede tener formas que ayuden a controlar algunos de los efectos secundarios del tratamiento. Esto podría incluir ajustes en su plan de tratamiento mediante un cambio de dosis de LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos o la interrupción del tratamiento. Después de comentar cualquier efecto secundario, su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos o recomendarle ciertos cambios en el estilo de vida o medicamentos sin receta que pueden ayudarle.

La siguiente información también puede resultarle útil para manejar algunos de estos efectos secundarios que pueden ocurrir con LONSURF en monoterapia o en combinación con bevacizumab mientras se encuentre bajo el cuidado de su proveedor de atención médica.

Esta información no pretende reemplazar los consejos de su proveedor de atención médica. Hable siempre sobre cualquier efecto secundario con un proveedor de atención médica.



Dolor abdominal

- Haga ejercicio con regularidad.*
- Evite comidas que producen gases.
- Intente comer abundante cantidad de alimentos con alto contenido de fibra, como frutas y verduras.
- Pruebe respirar profundo, hacer yoga u otras formas para relajarse. Esto puede ayudar con la tensión muscular, la ansiedad y el dolor.

*Debe consultar a su médico antes de comenzar cualquier programa de ejercicios.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Los **efectos secundarios más comunes de LONSURF, cuando se usa en monoterapia**, incluyen recuentos sanguíneos bajos, cansancio y debilidad, náuseas, disminución del apetito, diarrea, vómitos, dolor en la zona del estómago (abdominal) y fiebre.

Consulte la Información de seguridad importante adicional completa y la [Información de prescripción completa](#).



Disminución del apetito

- Intente tomar sopa, si no tiene ganas de comer alimentos sólidos o beba licuados, batidos y jugo.
- Elija alimentos con alto contenido de calorías y/o proteínas.
- Estar activo puede ayudar a que se sienta con más apetito. Intente dar un paseo de 15 minutos, estirarse, nadar o andar en bicicleta.*



Diarrea

- Intente comer o beber alimentos con alto contenido de sodio y potasio, como bananas, naranjas, néctar de durazno y damasco y papas hervidas o en puré.
- Intente comer o beber alimentos bajos en fibra, como carnes tiernas, tofu, huevos, pescado, pan blanco, arroz blanco y jugos de frutas y verduras.
- Beba de 8 a 12 tazas de líquidos transparentes a temperatura ambiente lentamente cada día.

*Debe consultar a su médico antes de comenzar cualquier programa de ejercicios.



Náuseas y vómitos

- Intente evitar alimentos grasos, fritos, dulces o picantes, si lo han hecho sentir mal después de comerlos.
- Intente comer 5 o 6 comidas pequeñas al día, en lugar de 3 grandes (esto no modifica el cronograma de administración de la dosis).
- Ingiera alimentos y bebidas que estén tibios o frescos, en lugar de calientes o fríos.
- Intente chupar cubitos de hielo o comer pequeños trozos de helados de agua o helados de fruta (no lo haga si le molesta la temperatura fría).



Cansancio (fatiga/debilidad)

- Cada día, haga primero las cosas que son más importantes. No se exceda.
- Trate de estar activo todos los días. Vaya a dar un paseo de 15 minutos, practique yoga o monte una bicicleta fija.*
- Pídale a sus familiares y amigos que le ayuden con las tareas domésticas, le lleven a sus citas, le ayuden a hacer las compras y a cocinar.
- Dedique tiempo para descansar y dormir siestas cortas a lo largo del día.
- Trate de incorporar a su rutina darse un baño, leer, escuchar música o meditar al momento de acostarse para sentirse más relajado.

*Debe consultar a su médico antes de comenzar cualquier programa de ejercicios.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Los **efectos secundarios más comunes de LONSURF® (trifluridina y tipiracilo) comprimidos cuando se usa en combinación con bevacizumab** incluyen recuentos sanguíneos bajos, cansancio y debilidad, náuseas, determinadas anomalías en las pruebas sanguíneas de la función hepática, disminución del nivel de sal (sodio) en la sangre, diarrea, dolor en la zona del estómago (abdominal) y disminución del apetito.

Consulte la Información de seguridad importante adicional completa y la [Información de prescripción completa](#).

Las siguientes preguntas están diseñadas para ayudarle a aprovechar al máximo su cita con su proveedor de atención médica.

- 1** **¿Cómo se siente desde su última cita?**
 - ¿Ha experimentado algún cambio en los síntomas?
 - ¿Cuándo empezaron sus síntomas y hace cuánto tiempo que los tiene?

- 2** **¿Está experimentando algún efecto secundario relacionado con su tratamiento (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea u otros)?**
 - ¿Son nuevos estos efectos secundarios o ya los tenía y han empeorado?
 - ¿Cuándo empezaron y hace cuánto tiempo que los tiene?

- 3** **¿Ha habido algún cambio en sus antecedentes médicos desde su última cita?**
 - ¿Tiene algún diagnóstico nuevo de otro proveedor de atención médica?
 - ¿Hay algún cambio en otros medicamentos que esté tomando, incluidos cuándo, con qué frecuencia y qué dosis?

- 4** **¿Está experimentando algún desafío en su vida, o tiene algún próximo evento en su vida para el que se esté preparando?**
 - ¿Cuáles son estos desafíos o eventos?
 - ¿Tiene alguna pregunta o inquietud sobre cómo lo pueden afectar sus síntomas o su tratamiento durante estos eventos?

Taiho Oncology Patient Support™

Apoyo al paciente de Taiho Oncology ofrece servicios personalizados para ayudar a los pacientes, cuidadores y proveedores de atención médica a acceder a los productos de Taiho Oncology. Esto incluye la determinación de la cobertura del seguro y la ayuda para costear los medicamentos.



Apoyo personalizado

- Investigación de beneficios, asistencia para autorizaciones previas y asistencia para apelaciones si es necesario
- Coordinación de recetas con farmacias
- Apoyo educativo del personal de enfermería individualizado para pacientes, disponible si opta por incluirse en el momento de la inscripción



Asistencia con la asequibilidad para el paciente

- Inscripción en el programa de copago de \$0 para pacientes con seguro comercial elegibles
- Programa de asistencia al paciente diseñado para proporcionar medicación gratuita a pacientes sin seguro o con seguro insuficiente que reúnan los requisitos necesarios
- Remisiones para el Subsidio por bajos ingresos (Low-Income Subsidy, LIS)/Programa de ayuda adicional de Medicare Parte D
- Remisiones a fundaciones de terceros para asistencia con los copagos u otra asistencia basada en la elegibilidad y criterios adicionales

Consulte la **Información de seguridad importante adicional completa** y la **[Información de prescripción completa](#)**.

Los pacientes elegibles pueden pagar \$0 por ciclo de tratamiento

CO-PAY ASSISTANCE PROGRAM

Posible

COPAGO DE \$0*

Si es elegible, el Programa de copago de Taiho Oncology puede ayudarlo a reducir su responsabilidad de copagos a \$0

 TAIHO ONCOLOGY

 TAIHO ONCOLOGY
PATIENT SUPPORT
Supporting your treatment journey

Los pacientes pueden ser elegibles si:

- Tienen cobertura de seguro comercial para medicamentos recetados.
- Usan una farmacia especializada.
- Usan la farmacia de un hospital para pacientes ambulatorios.
- Reciben medicamentos del consultorio de un médico.

Los pacientes pueden no ser elegibles si:

- Reciben reembolsos de Medicaid, un programa de beneficios para medicamentos de Medicare, TRICARE u otros programas estatales o federales.
- Residen fuera de EE. UU., Puerto Rico o territorios de EE. UU.



Para obtener más información sobre el Programa de apoyo al paciente de Taiho Oncology, hable con su proveedor de atención médica, llame al **1-844-TAIHO-4U** (1-844-824-4648) o visite TaihoPatientSupport.com.

TRATAMIENTO CON LONSURF



Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o visite [LONSURF.com](https://www.lonsurf.com)

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

Informe a su médico si tiene náuseas, vómitos o diarrea intensas que no desaparecen.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LONSURF. Para obtener más información, pregunte a su médico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Consulte la **Información de seguridad importante adicional completa** y la **[Información de prescripción completa](#)**.

LONSURF es una marca comercial registrada de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., usada bajo licencia de Taiho Oncology, Inc.



© TAIHO ONCOLOGY, INC. 07/2024 Todos los derechos reservados. LON-PM-US-1835

Lonsurf[®]
(trifluridina and tipiracil) tablets

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
LONSURF® (LON-serf)
(trifluridina y tipiracilo)
comprimidos

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LONSURF?

Su médico debe hacerle análisis de sangre antes de que reciba LONSURF, en el día 15 durante el tratamiento con LONSURF y según sea necesario para comprobar sus recuentos de células sanguíneas.

LONSURF puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

Recuentos sanguíneos bajos. Los recuentos sanguíneos bajos son comunes con LONSURF y en ocasiones pueden ser graves y potencialmente mortales. LONSURF puede causar una disminución de los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas. La disminución de glóbulos blancos puede hacerle más propenso a desarrollar infecciones graves que pueden provocar la muerte. Es posible que su médico decida:

- disminuir su dosis de LONSURF o suspender el tratamiento con LONSURF si presenta recuentos bajos de glóbulos blancos o plaquetas.

Informe de inmediato a su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes signos y síntomas de infección durante el tratamiento con LONSURF:

- fiebre
- escalofríos
- dolores musculares

Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LONSURF?**” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es LONSURF?

LONSURF es un medicamento de venta con receta médica que se utiliza:

- solo o en combinación con el medicamento bevacizumab para el tratamiento de adultos con cáncer colorrectal:
 - que se ha propagado a otras partes del cuerpo, **y**
 - que ha sido tratado previamente con determinados medicamentos quimioterapéuticos.
- solo para tratar a adultos con un tipo de cáncer de estómago, llamado cáncer gástrico, incluido el adenocarcinoma en la unión gastroesofágica:
 - que se ha propagado a otras partes del cuerpo, **y**
 - que ha sido tratado previamente con al menos 2 tipos de tratamiento con determinados medicamentos.

Se desconoce la seguridad y eficacia de LONSURF en niños.

Antes de tomar LONSURF, informe a su médico sobre todas sus condiciones de salud, entre ellas si:

- tiene problemas de riñón o hígado
- está embarazada o planea quedar embarazada. LONSURF puede dañar al feto.
Para mujeres que puedan quedar embarazadas:
 - Su proveedor de atención médica le hará una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con LONSURF.
 - Deberá usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LONSURF y al menos 6 meses después de su última dosis. (Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que se pueden usar durante este período de tiempo).
 - Informe de inmediato a su médico si queda embarazada.
- Para hombres:**
 - Deberá usar preservativo durante las relaciones sexuales con parejas de sexo femenino que puedan quedar embarazadas durante su tratamiento con LONSURF y en los 3 meses siguientes a su última dosis. Informe de inmediato a su médico si su pareja queda embarazada mientras usted está tomando LONSURF.
- está amamantando un bebé o planea amamantarlo. No se sabe si LONSURF pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con LONSURF ni en el día siguiente a su última dosis de LONSURF.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

¿Cómo debo tomar LONSURF?

- Tome LONSURF siguiendo exactamente las indicaciones que le haya dado su médico. LONSURF está disponible en dos concentraciones. Su médico puede recetarle ambas concentraciones para la dosis prescrita.
- Tome LONSURF 2 veces al día con alimentos.
- Ingiera los comprimidos de LONSURF enteros.
- Su cuidador debe utilizar guantes cuando manipule los comprimidos de LONSURF.
- Si vomita inmediatamente después de tomar una dosis o se salta una dosis de LONSURF, no tome dosis adicionales para compensar la dosis que ha vomitado u omitido. Llame a su médico para que le indique qué debe hacer en caso de saltarse una dosis.
- Lávese las manos después de manipular los comprimidos de LONSURF.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de LONSURF?

LONSURF puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LONSURF?”

Los efectos secundarios más comunes de LONSURF, cuando se usa como monoterapia, incluyen:

- recuentos sanguíneos bajos
- cansancio y debilidad
- náuseas
- disminución del apetito
- diarrea
- vómitos
- dolor en la zona del estómago (abdominal)
- fiebre

Los efectos secundarios más comunes de LONSURF, cuando se usa en combinación con bevacizumab, incluyen:

- recuentos sanguíneos bajos
- cansancio y debilidad
- náuseas
- determinadas anomalías en las pruebas sanguíneas de la función hepática
- disminución del nivel de sal (sodio) en la sangre
- diarrea
- dolor en la zona del estómago (abdominal)
- disminución del apetito

Informe a su médico si presenta náuseas, vómitos o diarrea intensas o que no desaparecen. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de LONSURF. Para obtener más información, pregunte a su médico. Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al número 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar los comprimidos de LONSURF?

- Conserve los comprimidos de LONSURF a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F).
- Si guarda los comprimidos de LONSURF fuera del frasco original, deseche los comprimidos no utilizados después de 30 días.
- Hable con su médico para saber cómo desechar de forma segura los comprimidos de LONSURF.

Conserve los comprimidos de LONSURF y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de LONSURF

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos a los indicados en el folleto de información para el paciente. No use LONSURF para tratar una condición no incluida en las indicaciones de prescripción. No ofrezca LONSURF a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. El medicamento podría hacerles daño. Si desea más información, hable con su médico. Puede pedirle al médico o farmacéutico o la información sobre LONSURF dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de LONSURF?

Principios activos: trifluridina y clorhidrato de tipiracilo

Otros componentes: monohidrato de lactosa, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido férrico y estearato de magnesio

Tinta de impresión: goma laca, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, laca de aluminio FD&C azul n^o 2, cera de carnauba y talco.

Fabricado por: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Japón

Fabricado para: Taiho Oncology, Inc., Princeton, NJ 08540 (EE. UU.)

LONSURF es una marca registrada de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd utilizada bajo licencia de Taiho Oncology, Inc.

Para obtener más información, visite www.Lonsurf.com o llame al 1-844-878-2446.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration) de EE. UU.

Revisado: 8/2023

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LONSURF de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de LONSURF.

Comprimidos de LONSURF (trifluridina y tipiracilo) para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2015

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

| | |
|-----------------------------------|--------|
| Indicaciones y uso (1.1) | 8/2023 |
| Posología y administración (2) | 8/2023 |
| Advertencias y precauciones (5.1) | 8/2023 |

INDICACIONES Y USO

LONSURF es una combinación de trifluridina, un inhibidor metabólico nucleosídico, y tipiracilo, un inhibidor de la timidina fosforilasa, indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Cáncer colorrectal metastásico en monoterapia o combinado con bevacizumab que han sido tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia biológica anti-VEGF y, en caso de RAS tipo salvaje, una terapia anti-EGFR. (1.1)
- Cáncer gástrico o adenocarcinoma en la unión gastroesofágica metastásicos, tratados previamente con al menos dos líneas de quimioterapia que hayan incluido una fluoropirimidina, un platino, un taxano o bien irinotecán y, en caso apropiado, una terapia dirigida contra HER2/neu. (1.2)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- **Dosis recomendada:** 35 mg/m²/dosis administrada por vía oral dos veces al día con alimentos en los días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días. (2.1)

PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- 15 mg de trifluridina/6.14 mg de tipiracilo (3)
- 20 mg de trifluridina/8.19 mg de tipiracilo (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Mielodepresión grave:** Obtenga un hemograma completo antes de empezar el ciclo y en el día 15 de cada ciclo. Suspenda el tratamiento de

LONSURF en caso de mielodepresión grave y reanúdelo a la siguiente dosis más baja. (2.1, 5.1)

- **Toxicidad embrionaria-fetal:** Puede causar daños fetales. Informe a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo potencial para el feto y recomiende el uso de un método anticonceptivo eficaz. (5.2, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes de LONSURF como monoterapia ($\geq 10\%$) son: neutropenia, anemia, trombocitopenia, cansancio, náuseas, disminución del apetito, diarrea, vómitos, dolor abdominal y pirexia. (6.1)

Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes de LONSURF en combinación con bevacizumab ($\geq 20\%$) son: neutropenia, anemia, trombocitopenia, cansancio, náuseas, aumento de los niveles de AST, aumento de los niveles de ALT, aumento de los niveles de alcalina fosfatasa, disminución de los niveles de sodio, diarrea, dolor abdominal y disminución del apetito. (6.1)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Taiho Oncology, Inc. llamando al 1-844-878-2446, o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Lactancia:** Aconseje no amamantar. (8.2)
- **Uso geriátrico:** En pacientes de 65 años o mayores que recibieron LONSURF como monoterapia, se produjo con más frecuencia neutropenia de grado 3 o 4, anemia de grado 3 o trombocitopenia de grado 3 o 4. (8.5) En pacientes de 65 años o mayores que recibieron LONSURF en combinación con bevacizumab, se produjo con más frecuencia neutropenia de grado 3 o 4 y trombocitopenia de grado 3 o 4. (8.5)
- **Insuficiencia hepática:** No recete LONSURF a pacientes que presenten insuficiencia hepática basal moderada o grave. (8.7)
- **Insuficiencia renal:** Disminuya la dosis de LONSURF en pacientes con insuficiencia renal grave. (8.6)

Consulte en la Sección 17 la INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 8/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Cáncer colorrectal metastásico
- 1.2 Cáncer gástrico metastásico

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.3 Dosis recomendada para la insuficiencia renal

3 PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Mielodepresión grave
- 5.2 Toxicidad embrionaria-fetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer colorrectal metastásico

14.2 Cáncer gástrico metastásico

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer colorrectal metastásico

LONSURF, como monoterapia o en combinación con bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico tratado previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, una terapia biológica anti-VEGF y, en caso de RAS tipo salvaje, una terapia anti-EGFR.

1.2 Cáncer gástrico metastásico

LONSURF está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico o adenocarcinoma en la unión gastroesofágica metastásicos, tratados previamente con al menos dos líneas de quimioterapia que hayan incluido una fluoropirimidina, un platino, un taxano o bien irinotecán y, en caso apropiado, una terapia dirigida contra HER2/neu.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de LONSURF, como monoterapia o en combinación con bevacizumab, es de 35 mg/m² hasta un máximo de 80 mg por dosis (basada en el componente trifluridina) administrada por vía oral dos veces al día con alimentos, en los días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Redondee la dosis hasta el incremento de 5 mg más cercano.

Consulte la información de dosis de bevacizumab en la Información de prescripción.

Indique a los pacientes que traguen los comprimidos de LONSURF enteros.

Indique a los pacientes que no tomen otra dosis de LONSURF si la vomitan o la omiten y que continúen con la siguiente dosis programada.

LONSURF es un medicamento citotóxico. Siga los procedimientos pertinentes de manipulación y eliminación especiales¹.

La Tabla 1 muestra la dosis diaria inicial calculada en función de la superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés).

Tabla 1: Dosis recomendada conforme a la superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés)

| BSA (m ²) | Total diario Dosis (mg) | Dosis (mg) administrada dos veces al día | Comprimidos por dosis | |
|-----------------------|-------------------------|--|-----------------------|-------|
| | | | 15 mg | 20 mg |
| < 1.07 | 70 | 35 | 1 | 1 |
| 1.07 – 1.22 | 80 | 40 | 0 | 2 |
| 1.23 – 1.37 | 90 | 45 | 3 | 0 |
| 1.38 – 1.52 | 100 | 50 | 2 | 1 |
| 1.53 – 1.68 | 110 | 55 | 1 | 2 |
| 1.69 – 1.83 | 120 | 60 | 0 | 3 |
| 1.84 – 1.98 | 130 | 65 | 3 | 1 |
| 1.99 – 2.14 | 140 | 70 | 2 | 2 |
| 2.15 – 2.29 | 150 | 75 | 1 | 3 |
| ≥2.30 | 160 | 80 | 0 | 4 |

2.2 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Obtenga un hemograma completo antes de empezar el ciclo y en el día 15 de cada ciclo [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

No comience el ciclo de LONSURF hasta que:

- El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea superior o equivalente a 1,500/mm³ o se haya resuelto la neutropenia febril.
- El recuento plaquetario sea superior o equivalente a 75,000/mm³.
- Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o 4 se hayan resuelto a grado 0 o 1.

Durante un ciclo de tratamiento, suspenda el uso de LONSURF por cualquiera de los siguientes motivos:

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 500/mm³ o en caso de neutropenia febril.
- Recuento de plaquetario inferior a 50,000/mm³.
- Si se produce una reacción adversa no hematológica de grado 3 o 4.

Después de la recuperación, reanude el tratamiento de LONSURF después de reducir la dosis en 5 mg/m²/dosis respecto a la dosis anterior, si se dan cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Neutropenia febril.
- Neutropenia de grado 4 sin complicaciones (que se ha recuperado hasta un recuento superior o equivalente a 1,500/mm³) o trombocitopenia (que se ha recuperado hasta un recuento superior o equivalente a 75,000/mm³) que provoca un retraso de más de 1 semana en el inicio del siguiente ciclo.
- Reacción adversa no hematológica de grado 3 o 4 salvo vómitos y/o náuseas de grado 3 controlados con terapia antiemética o diarrea de grado 3 que responde a medicación antidiarreica.

Se permite un máximo de 3 reducciones de dosis. Interrumpa de forma permanente el tratamiento de LONSURF ante la incapacidad de tolerar una dosis de 20 mg/m² por vía oral dos veces al día. No aumente la dosis de LONSURF una vez que se haya reducido.

Consulte en la información de prescripción de bevacizumab las modificaciones de la dosis por reacciones adversas asociadas con bevacizumab.

2.3 Dosis recomendada para la insuficiencia renal

Insuficiencia renal grave

En pacientes con insuficiencia renal grave [eliminación de creatinina (CLCr) de 15 a 29 ml/min, determinada por la fórmula de Cockcroft-Gault], la dosis recomendada es de 20 mg/m² (basado en el componente de trifluridina) por vía, oral, dos veces al día con alimentos los días 1 a 5, y los días 8 a 12 de cada ciclo de 28 días (Tabla 2) [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. Reduzca la dosis a 15 mg/m² dos veces todos los días en pacientes con insuficiencia renal grave que no puedan tolerar una dosis de 20 mg/m² dos veces al día (Tabla 2). Interrumpa de forma permanente el tratamiento de LONSURF en los pacientes incapaces de tolerar una dosis de 15 mg/m² administrada dos veces al día.

Tabla 2: Dosis recomendada para la insuficiencia renal grave conforme a la BSA

| BSA (m ²) | Dosis diaria total (mg) | Dosis (mg) administrada dos veces al día | Comprimidos por dosis | |
|--|-------------------------|--|-----------------------|------------------|
| | | | 15 mg | 20 mg |
| Para una dosis de 20 mg/m² dos veces al día: | | | | |
| < 1.14 | 40 | 20 | 0 | 1 |
| 1.14 – 1.34 | 50 | 25* | 2 por la noche* | 1 por la mañana* |
| 1.35 – 1.59 | 60 | 30 | 2 | 0 |
| 1.60 – 1.94 | 70 | 35 | 1 | 1 |
| 1.95 – 2.09 | 80 | 40 | 0 | 2 |
| 2.10 – 2.34 | 90 | 45 | 3 | 0 |
| ≥ 2.35 | 100 | 50 | 2 | 1 |
| Para una dosis de 15 mg/m² dos veces al día: | | | | |
| < 1.15 | 30 | 15 | 1 | 0 |
| 1.15 – 1.49 | 40 | 20 | 0 | 1 |
| 1.50 – 1.84 | 50 | 25* | 2 por la noche* | 1 por la mañana* |
| 1.85 – 2.09 | 60 | 30 | 2 | 0 |
| 2.10 – 2.34 | 70 | 35 | 1 | 1 |
| ≥ 2.35 | 80 | 40 | 0 | 2 |

* Para una dosis diaria total de 50 mg, indique al paciente que tome 1 comprimido de 20 mg por la mañana y 2 comprimidos de 15 mg por la noche.

3 PRESENTACIONES FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- 15 mg de trifluridina/6.14 mg de tipiracilo: comprimido blanco, biconvexo, redondo, con recubrimiento pelicular, con la impresión "15" en un lado y "102" y "15 mg" en el otro lado, en tinta gris.
- 20 mg de trifluridina/8.19 mg de tipiracilo: comprimido rojo pálido, biconvexo, redondo, con recubrimiento pelicular, con la impresión "20" en un lado y "102" y "20 mg" en el otro lado, en tinta gris.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Mielodepresión grave

En los 1114 pacientes que recibieron LONSURF como monoterapia, LONSURF causó mielodepresión grave o potencialmente mortal (grado 3 a 4) manifestada como neutropenia (38 %), anemia (17 %), trombocitopenia (4 %) y neutropenia febril (3 %). Tres (0.3 %) pacientes fallecieron por infección neutropénica/septicemia y otros cuatro pacientes (0.5 %) murieron por choque séptico. En total, el 14 % de los pacientes recibieron factores de estimulación de las colonias de granulocitos.

En los 246 pacientes que recibieron LONSURF en combinación con bevacizumab, LONSURF causó mielodepresión grave o potencialmente mortal (grado 3 a 4) manifestada como neutropenia (52 %), anemia (5 %), trombocitopenia (4 %) y neutropenia febril (0.4 %). Un paciente (0.4 %) falleció por septicemia abdominal y otros dos pacientes (0.8 %) murieron por choque séptico. En total, el 29 % de los pacientes recibieron factores de estimulación de las colonias de granulocitos. Obtenga un hemograma completo antes de iniciar cada ciclo y en el día 15 de cada ciclo de tratamiento con LONSURF, o con más frecuencia si está clínicamente indicado. Suspenda el tratamiento de LONSURF en caso de mielodepresión grave y reanúdelo a la siguiente dosis más baja [consulte Posología y administración (2.2)].

5.2 Toxicidad embrionaria-fetal

Basándose en estudios realizados en animales y en su mecanismo de acción, LONSURF puede causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. La trifluridina/tipiracilo causó letalidad embrionaria-fetal y toxicidad embrionaria-fetal en ratas preñadas cuando estas recibieron por vía oral durante la gestación niveles de dosis que causaron exposiciones inferiores a las que se alcanzan con la dosis recomendada de 35 mg/m² dos veces al día. Informe a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LONSURF y durante al menos los 6 meses siguientes a la dosis final [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas aparecen descritas en otra parte de la etiqueta:

- Mielodepresión grave [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones altamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen los porcentajes observados en la práctica.

Los datos presentados en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y descritos a continuación reflejan la exposición a la dosis recomendada de LONSURF en 533 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que participaron en el ensayo RECURSE, en 246 pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con LONSURF como monoterapia en el ensayo SUNLIGHT, y en 335 pacientes con cáncer gástrico metastásico que participaron en el ensayo TAGS. Entre los 1114 pacientes que recibieron LONSURF como monoterapia, un 12 % estuvieron expuestos al medicamento durante 6 meses o más, y el 1 % estuvo expuesto durante 12 meses o más. Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes ($\geq 10\%$) fueron: neutropenia, anemia, trombocitopenia, cansancio, náuseas, disminución del apetito, diarrea, vómitos, dolor abdominal y pirexia.

Entre los 246 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que recibieron LONSURF en combinación con bevacizumab en el ensayo SUNLIGHT, un

39 % estuvo expuesto durante 6 meses o más, y el 14 % estuvo expuesto durante 12 meses o más. Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes de ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, anemia, trombocitopenia, cansancio, náuseas, aumento de los niveles de AST, aumento de los niveles de ALT, aumento de los niveles de alcalina fosfatasa, disminución de los niveles de sodio, diarrea, dolor abdominal y disminución del apetito.

Cáncer colorrectal metastásico

LONSURF como monoterapia

La seguridad de LONSURF se evaluó en RECURSE, un ensayo aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratado previamente [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron 35 mg/m²/dosis de LONSURF (n = 533) o placebo (n = 265) dos veces al día, en los días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días. En el ensayo RECURSE, un 12 % de los pacientes recibió LONSURF durante más de 6 meses y el 1 % de los pacientes recibió LONSURF durante más de 1 año.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad 63 años; 61 % hombres, 57 % caucásicos, 35 % asiáticos y 1 % de raza negra.

Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes (con una incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con LONSURF a una tasa superior a la observada en los pacientes que recibieron placebo fueron: anemia, neutropenia, astenia/cansancio, náuseas, trombocitopenia, disminución del apetito, diarrea, vómitos, dolor abdominal y pirexia.

En el ensayo RECURSE, el 3.6 % de los pacientes interrumpió LONSURF por una reacción adversa y el 14 % de los pacientes necesitó una reducción de la dosis. Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que condujeron a una reducción de la dosis fueron: neutropenia, anemia, neutropenia febril, cansancio y diarrea.

La Tabla 3 y la Tabla 4 enumeran respectivamente las reacciones adversas y anomalías de laboratorio (clasificadas según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03), que se observaron en el ensayo RECURSE.

Tabla 3: Reacciones adversas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron LONSURF y a una incidencia más alta ($>2\%$) que en los pacientes que recibieron placebo en el ensayo RECURSE

| Reacciones adversas | LONSURF (N = 533) | | Placebo (N = 265) | |
|---|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4* (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4* (%) |
| Generales | | | | |
| Astenia/cansancio | 52 | 7 | 35 | 9 |
| Pirexia | 19 | 1.3 | 14 | 0.4 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 48 | 1.9 | 24 | 1.1 |
| Diarrea | 32 | 3 | 12 | 0.4 |
| Vómitos | 28 | 2.1 | 14 | 0.4 |
| Dolor abdominal | 21 | 2.4 | 19 | 3.8 |
| Estomatitis | 8 | 0.4 | 6 | 0 |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 39 | 3.6 | 29 | 4.9 |
| Infecciones† | 27 | 7 | 16 | 4.9 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Disgeusia | 7 | 0 | 2.3 | 0 |
| Cutáneas y del tejido subcutáneo | | | | |
| Alopecia | 7 | 0 | 1.1 | 0 |

* Ninguna definición de grado 4 para náuseas, dolor abdominal o cansancio según los Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer
† La incidencia refleja 64 términos preferentes para Infecciones e infestaciones según la clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 4: Determinadas anomalías de laboratorio en el ensayo RECURSE

| Parámetro de laboratorio* | LONSURF | | Placebo | |
|---------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematológicas | | | | |
| Anemia† | 77 | 18 | 33 | 3 |
| Neutropenia | 67 | 38 | 0.8 | 0 |
| Trombocitopenia | 42 | 5 | 8 | 0.4 |

*Peor grado al menos un grado más alto que al inicio, con porcentajes basados en el número de pacientes con muestras posteriores al inicio, que pueden ser <533 (LONSURF) o 265 (placebo)

† En el ensayo RECURSE, se informó una reacción adversa de anemia de grado 4 basada en los criterios clínicos

Esta reacción fue embolia pulmonar, con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron LONSURF (2 %) en comparación con ningún paciente en el grupo que recibió placebo.

LONSURF en combinación con bevacizumab

Se evaluó la seguridad de LONSURF en combinación con bevacizumab en el ensayo SUNLIGHT, un estudio internacional, aleatorizado, abierto, realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados previamente [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad 63 años (de 20 a 90 años); 52 % eran hombres; 88 % caucásicos, 1.4 % de raza negra, 0.2 % asiáticos, 0.2 % indios americanos o nativos de Alaska y el 9.6 % desconocidos, estado funcional según ECOG de 0 (46 %), 1 (54 %) o 2 (0.2 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 25 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥2 %) fueron: obstrucción intestinal (2.8 %) y COVID-19 (2 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.2 % de los pacientes que recibieron LONSURF en combinación con bevacizumab, incluidas fístula rectal (0.4 %), perforación intestinal (0.4 %) y fibrilación auricular (0.4 %).

Se suspendió permanentemente el estudio en el 13 % de los pacientes debido a una reacción adversa. La reacción adversa que produjo la suspensión permanente del tratamiento en ≥2 % de los pacientes fue cansancio.

Se produjeron reducciones de dosis en el 7 % de los pacientes debido a una reacción adversa o anomalía de laboratorio. Al menos fue necesaria una disminución de la dosis en el 3.7 % de los pacientes por neutropenia.

Se produjeron interrupciones de la dosis en el 11 % de los pacientes que recibieron LONSURF en combinación con bevacizumab debido a una reacción adversa. La reacción adversa que requirió la interrupción de la dosis en ≥2 % de los pacientes fue náuseas.

Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes de (incidencia ≥20 %) en los pacientes tratados con LONSURF en combinación con bevacizumab fueron: neutropenia, anemia, trombocitopenia, cansancio, náuseas, aumento de los niveles de aminotransferasa, aumento de los niveles de alanina aminotransferasa, aumento de los niveles de alcalina fosfatasa, disminución de los niveles de sodio, diarrea, dolor abdominal y disminución del apetito. La Tabla 5 y la Tabla 6 enumeran respectivamente las reacciones adversas y anomalías de laboratorio observadas en el ensayo SUNLIGHT.

Tabla 5: Reacciones adversas (≥5 %) en el ensayo SUNLIGHT

| Reacciones adversas | LONSURF + bevacizumab (N = 246) (%) | | LONSURF (N = 246) (%) | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | Todos los grados | Grados 3 o 4 | Todos los grados | Grados 3 o 4 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 37 | 1.6 | 27 | 1.6 |
| Diarrea* | 21 | 1.2 | 19 | 2.4 |
| Dolor abdominal* | 20 | 2.8 | 18 | 3.7 |

(continuado)

Tabla 5: Reacciones adversas (≥5 %) en el ensayo SUNLIGHT

| Reacciones adversas | LONSURF + bevacizumab (N = 246) (%) | | LONSURF (N = 246) (%) | |
|---|-------------------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | Todos los grados | Grados 3 o 4 | Todos los grados | Grados 3 o 4 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Vómitos* | 19 | 0.8 | 15 | 1.6 |
| Estomatitis* | 13 | <0.4 | 4.1 | 0 |
| Estreñimiento | 11 | 0 | 11 | 0.8 |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | | | | |
| Cansancio* | 45 | 5 | 37 | 8 |
| Pirexia | 4.9 | 0 | 6 | 0.4 |
| Infecciones e infestaciones* | 31 | 8 | 24 | 8 |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 20 | <0.8 | 15 | 1.2 |
| Trastornos del tejido conjuntivo y osteomusculares | | | | |
| Dolor osteomuscular* | 18 | 1.2 | 11 | 2 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Dolor de cabeza | 8 | 0 | 3.7 | 0 |
| Trastornos vasculares | | | | |
| Hipertensión* | 11 | 6 | 2 | 1.2 |
| Hemorragia* | 10 | 1.2 | 3.7 | 0.8 |
| Trastornos renales y urinarios | | | | |
| Proteinuria | 6 | 0.8 | 1.2 | 0 |

*Representa un conjunto de varios términos relacionados

Tabla 6: Determinadas anomalías de laboratorio (≥10 %) en el ensayo SUNLIGHT

| Parámetros de laboratorio | LONSURF + Bevacizumab ^a | | LONSURF ^a | |
|--|------------------------------------|------------------|----------------------|------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) |
| Hematología | | | | |
| Disminución del recuento de neutrófilos | 80 | 52 | 68 | 39 |
| Disminución de los niveles de hemoglobina | 68 | 5 | 73 | 11 |
| Disminución del recuento de plaquetas | 54 | 4.1 | 29 | 0.8 |
| Bioquímica | | | | |
| Aumento de los niveles de aspartato aminotransferasa | 34 | 2.1 | 28 | 1.2 |
| Aumento de los niveles de alanina aminotransferasa | 33 | 3.3 | 23 | 0.4 |
| Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina | 31 | 0.8 | 36 | 1.2 |
| Disminución de los niveles de sodio | 25 | 2.1 | 20 | 3.3 |

(continuado)

Tabla 6: Determinadas anomalías de laboratorio ($\geq 10\%$) en el ensayo SUNLIGHT

| Parámetros de laboratorio | LONSURF + Bevacizumab ^a | | LONSURF ^a | |
|---------------------------------------|------------------------------------|------------------|----------------------|------------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3 o 4 (%) |
| Bioquímica | | | | |
| Aumento de los niveles de potasio | 17 | 0 | 15 | 0 |
| Disminución de los niveles de potasio | 12 | 0.8 | 12 | 2.5 |
| Aumento de los niveles de creatinina | 12 | 0.8 | 15 | 0 |

^aLa incidencia de cada prueba se basa en la cantidad de pacientes que disponían de mediciones de laboratorio iniciales y al menos una medición de laboratorio durante el estudio: Grupo de tratamiento con LONSURF + bevacizumab (n = 242 pacientes) y grupo de tratamiento con LONSURF (intervalo: de 240 a 242 pacientes).

Cáncer gástrico metastásico

La seguridad de LONSURF se evaluó en el estudio TAGS, un ensayo internacional, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer gástrico o adenocarcinoma en la unión gastroesofágica (GEJ) metastásicos, tratados previamente con al menos 2 tratamientos de quimioterapia para la enfermedad avanzada [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los tratamientos previos debían haber incluido una fluoropirimidina, un platino y un taxano o bien irinotecán. Los pacientes con tumores positivos para HER2/neu debían haber recibido previamente una terapia dirigida contra HER2/neu, en caso de estar disponible. La quimioterapia adyuvante podía contarse como uno de los tratamientos previos en pacientes que experimentaron recidivas durante dicha quimioterapia o en los 6 meses posteriores. Los pacientes recibieron 35 mg/m²/dosis de LONSURF (n = 335) o placebo (n = 168) dos veces al día, en los días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días con el mejor cuidado paliativo. En el ensayo TAGS, el 10 % de los pacientes recibió LONSURF durante más de 6 meses y el 0.9 % de los pacientes recibió LONSURF durante más de 1 año.

Las características de la población de estudio fueron: mediana de edad 63 años (de 24 a 89 años); 73 % hombres, 70 % caucásicos, 16 % asiáticos y 1 % de raza negra.

Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes (con una incidencia $\geq 10\%$) en los pacientes tratados con LONSURF que se produjeron a una tasa superior a la observada en los pacientes que recibieron placebo fueron: neutropenia, anemia, náuseas, disminución del apetito, trombocitopenia, vómitos y diarrea.

En el ensayo TAGS, el 13 % de los pacientes interrumpieron LONSURF por un acontecimiento adverso y el 11 % de los pacientes necesitaron una reducción de la dosis. Las reacciones adversas o anomalías de laboratorio más comunes que condujeron a una reducción de la dosis fueron: neutropenia, anemia, neutropenia febril, y diarrea.

Las Tablas 7 y 8 enumeran respectivamente las reacciones adversas y anomalías de laboratorio (clasificadas conforme a los CTCAE versión 4.03) observadas en el ensayo TAGS.

Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron LONSURF y con una incidencia más alta ($> 2\%$) que en los pacientes que recibieron placebo en el ensayo TAGS

| Reacciones adversas | LONSURF (N = 335) | | Placebo (N = 168) | |
|---------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4* (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4* (%) |
| Gastrointestinales | | | | |
| Náuseas | 37 | 3 | 32 | 3 |
| Vómitos | 25 | 4 | 20 | 2 |
| Diarrea | 23 | 3 | 14 | 2 |

(continuado)

Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 5\%$) en pacientes que recibieron LONSURF y con una incidencia más alta ($> 2\%$) que en los pacientes que recibieron placebo en el ensayo TAGS

| Reacciones adversas | LONSURF (N = 335) | | Placebo (N = 168) | |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4* (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4* (%) |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 34 | 9 | 31 | 7 |
| Infecciones[†] | 23 | 5 | 16 | 5 |

*Ninguna definición de grado 4 para náuseas o cansancio según los criterios CTCAE del NCI (Instituto Nacional del Cáncer), versión 4.03.

[†]La incidencia refleja 46 términos preferentes para Infecciones e Infestaciones en la clasificación por órganos y sistemas.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio en el ensayo TAGS

| Parámetro de laboratorio* | LONSURF | | Placebo | |
|---------------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematológicas | | | | |
| Neutropenia | 66 | 38 | 4 | 0 |
| Anemia [†] | 63 | 19 | 38 | 7 |
| Trombocitopenia | 34 | 6 | 9 | 0 |

* Peor grado como mínimo un grado más alto que al inicio, con porcentaje basado en el número de pacientes con muestras posteriores al inicio, que pueden ser <335 (LONSURF) o 168 (placebo)

[†] Anemia: Ninguna definición de grado 4 conforme a los CTCAE, versión 4.03.

En el ensayo TAGS, se produjeron con más frecuencia embolias pulmonares en los pacientes tratados con LONSURF (3.1 %), frente a un 1.8 % de los pacientes en el grupo que recibió placebo.

Experiencia clínica adicional

Se informó enfermedad pulmonar intersticial en 15 (0.2 %) pacientes; 3 de los cuales fueron mortales, entre los aproximadamente 7,000 pacientes expuestos a LONSURF en estudios clínicos y en centros de práctica clínica de Asia.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En base a los datos de estudios en animales y en su mecanismo de acción [consulte Farmacología clínica (12.2)], LONSURF puede causar daños fetales. LONSURF causó letalidad embrionaria-fetal y toxicidad embrionaria-fetal en ratas preñadas cuando recibieron durante la gestación niveles de dosis que causaron exposiciones inferiores o similares a las que se alcanzan en seres humanos con la dosis recomendada (consulte Datos). No se dispone de datos sobre el uso de LONSURF en mujeres embarazadas. Informe a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo estimado de defectos congénitos graves y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos de estudios en animales

La trifluridina/tipiracilo se administró por vía oral una vez al día a ratas hembra durante la organogénesis, a niveles de dosis de 15, 50 y 150 mg/kg [equivalente de trifluridina (FTD)]. Se observó disminución del peso fetal a dosis de FTD ≥ 50 mg/kg (aproximadamente 0.33 veces la exposición a FTD con la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día). A la dosis de FTD de 150 mg/kg (aproximadamente 0.92 veces la exposición a FTD con la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día), se observó letalidad embrionaria y anomalías estructurales (rabo torcido, paladar hendido, ectrodactilia, anasarca, alteraciones en los grandes vasos sanguíneos y anomalías óseas).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos acerca de la presencia de trifluridina, tipiracilo o sus metabolitos en la leche humana, ni de sus efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche. En ratas lactantes, trifluridina y tipiracilo o sus metabolitos se encontraron en la leche materna (consulte Datos). Debido a las posibles reacciones adversas graves en lactantes, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con LONSURF ni durante 1 día después de recibir la dosis final.

Datos

La radioactividad se excretó en la leche de ratas hembra que estaban amamantando a sus crías que recibieron trifluridina/tipiracilo que tenía FTD marcada con carbono ¹⁴ (¹⁴C) o tipiracilo marcado con ¹⁴C (TPI). Los niveles de radioactividad derivados de la FTD alcanzaron el 50 % aproximadamente de la exposición en el plasma materno una hora después de la administración de la dosis de trifluridina/tipiracilo, y fueron aproximadamente iguales a los observados en el plasma materno durante las 12 horas posteriores a la administración de la dosis. La exposición a la radioactividad derivada del TIP fue más alta en leche que en plasma materno a partir de las 2 horas siguientes a la administración de la dosis, y continuó durante al menos 12 horas después de la administración de trifluridina/tipiracilo.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo en las mujeres con capacidad reproductiva antes de recetarles LONSURF [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

LONSURF puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Mujeres

Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear el uso de anticoncepción eficaz durante el tratamiento con LONSURF y durante al menos 6 meses después de la dosis final.

Hombres

Debido a la posible genotoxicidad, aconseje a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva que utilicen preservativos durante el tratamiento con LONSURF y durante al menos 3 meses después de la dosis final [consulte *Toxicología preclínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LONSURF en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Se observó toxicidad dental, incluido blanqueamiento, rotura y mala oclusión dental (degeneración y desorganización de ameloblastos, células de la capa papilar y odontoblastos) en ratas tratadas con trifluridina/tipiracilo a dosis ≥ 50 mg/kg (aproximadamente 0.33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m² dos veces al día).

8.5 Uso geriátrico

De los 1114 pacientes con cáncer gástrico o colorrectal metastásico que recibieron LONSURF como monoterapia en estudios clínicos, el 45 % tenía 65 años de edad o más, y el 11 % tenían 75 años o más. De los 246 que recibieron LONSURF en combinación con bevacizumab, el 41 % tenía 65 años de edad o más mientras que el 10 % tenía 75 años o más.

Aunque estos estudios no estaban diseñados para detectar una diferencia en la eficacia, no se observaron diferencias generales en pacientes de 65 años o más frente a los pacientes más jóvenes con LONSURF como monoterapia ni con LONSURF en combinación con bevacizumab.

Los pacientes de 65 años de edad o mayores que recibieron LONSURF como monoterapia presentaron una incidencia más alta de las siguientes anomalías hematológicas de laboratorio en comparación con los menores de 65 años: neutropenia de grado 3 o 4 (46 % frente al 32 %), anemia de grado 3 (20 % frente al 14 %) y trombocitopenia de grado 3 o 4 (6 % frente al 3 %). Los pacientes de 65 años de edad o mayores que recibieron LONSURF en combinación con bevacizumab presentaron una incidencia más alta de las siguientes anomalías hematológicas de laboratorio en comparación con

los menores de 65 años: neutropenia de grado 3 o 4 (48 % frente al 30 %) anemia de grado 3 (60 % frente al 46 %) y trombocitopenia de grado 3 o 4 (5 % frente al 4 %).

8.6 Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr de 30 a 89 ml/min, determinada por la fórmula de Cockcroft-Gault). Disminuya la dosis de LONSURF en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr de 15 a 29 ml/min) [consulte *Posología y administración (2.3)*]. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo no se ha estudiado en pacientes con nefropatía en fase terminal.

8.7 Insuficiencia hepática

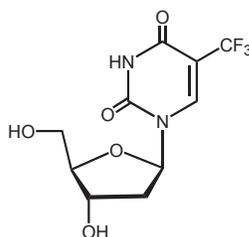
No se recomienda ajustar la dosis inicial de LONSURF en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No recete LONSURF a pacientes que presenten insuficiencia hepática moderada o grave al inicio (bilirrubina total >1.5 veces el límite superior normal (o LSN) y cualquier nivel de AST) [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

LONSURF contiene trifluridina y clorhidrato de tipiracilo en una relación molar 1:0.5.

Trifluridina

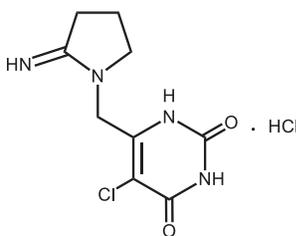
La trifluridina, un inhibidor metabólico nucleosídico, se describe químicamente como 2'-desoxi-5-(trifluorometil) uridina y tiene la siguiente fórmula estructural:



La trifluridina tiene la fórmula molecular C₁₀H₁₁F₃N₂O₅ y un peso molecular de 296.20. La trifluridina es un polvo cristalino blanco, soluble en agua, etanol, ácido clorhídrico 0.01 mol/l, solución de hidróxido sódico 0.01 mol/l, totalmente soluble en metanol, acetona; escasamente soluble en 2-propanol, acetonitrilo; parcialmente soluble en éter dietílico y muy poco soluble en éter isopropílico.

Clorhidrato de tipiracilo

Clorhidrato de tipiracilo, un inhibidor de la timidina fosforilasa, se describe químicamente como monoclóhidrato de 5-cloro-6-[(2-iminopirrolidin-1-il)metil]pirimidina-2,4-(1H, 3H)-diona o clorhidrato de 2,4(1H, 3H)-Pirimidinadiona, 5-cloro-6-[(2-imino-1-pirrolidinil)metil]-, (1:1) y tiene la siguiente fórmula estructural:



El clorhidrato de tipiracilo tiene la fórmula molecular C₉H₁₁ClN₄O₂·HCl y un peso molecular de 279.12. El clorhidrato de tipiracilo es un polvo cristalino blanco, soluble en agua, ácido clorhídrico 0.01 mol/l, hidróxido sódico 0.01 mol/l, parcialmente soluble en metanol, muy poco soluble en etanol y prácticamente insoluble en acetonitrilo, 2-propanol, acetona, éter diisopropílico y éter dietílico.

Los comprimidos de LONSURF (trifluridina y tipiracilo) para uso oral contienen 15 mg de trifluridina y 6.14 mg de tipiracilo equivalente a 7.065 mg de clorhidrato de tipiracilo, o 20 mg de trifluridina y 8.19 mg de tipiracilo equivalente a 9.420 mg de clorhidrato de tipiracilo.

Los comprimidos de LONSURF contienen los siguientes ingredientes inactivos: monohidrato de lactosa, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido férrico y estearato de

magnesio. Los comprimidos llevan impresiones con colorante que contiene goma laca, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, laca de aluminio FD&C Azul n° 2, cera de carnauba y talco.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

LONSURF consiste en un análogo nucleosídico basado en timidina, trifluridina, y el inhibidor de la timidina fosforilasa, tipiracilo, en una relación molar de 1:0.5 (relación de peso, 1:0.471). La inclusión de tipiracilo aumenta la exposición a la trifluridina, al inhibir su metabolismo mediante la timidina fosforilasa.

Una vez que las células cancerosas captan el medicamento, la trifluridina se incorpora al ADN, interfiere en la síntesis de ADN e inhibe la proliferación celular. Trifluridina/tipiracilo demostró actividad antitumoral frente a xenoinjertos de cáncer colorrectal humano mutante y *KRAS* tipo salvaje en ratones.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

LONSURF administrado a 42 pacientes con tumores sólidos avanzados a la dosis recomendada no tuvo ningún efecto importante (es decir >20 ms) en el intervalo QTc medio con respecto al placebo, y no mostró ninguna relación evidente entre exposición e intervalo QT. Dos de los 42 pacientes (4.8 %) presentaron un intervalo QTc >500 mseg y el 2.4 % mostró un aumento en el intervalo QTc >60 mseg respecto al valor inicial.

12.3 Farmacocinética

Después de la administración de LONSURF dos veces al día, la exposición sistémica (área bajo la curva de concentración, ABC) de trifluridina aumentó en mayor medida que proporcionalmente a la dosis en todo el rango de 15 mg/m² (0.43 veces la dosis recomendada) a 35 mg/m².

La acumulación de trifluridina fue 3 veces el ABC_{0-12hr} y 2 veces la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en estado de equilibrio, mientras que para tipiracilo no se observó acumulación alguna.

La administración de una dosis única de LONSURF 35 mg/m² aumentó el ABC_{0-últ} media de trifluridina en 37 veces y la C_{máx} en 22 veces, con una menor variabilidad que la administración de una dosis única de trifluridina 35 mg/m² por sí sola.

Absorción

Después de una única administración oral de LONSURF a 35 mg/m² en pacientes con cáncer, el tiempo medio hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{máx}) de trifluridina fue de aproximadamente 2 horas.

Efecto de los alimentos

Una comida estandarizada hipercalórica con alto contenido de grasa disminuyó las C_{máx} de trifluridina y tipiracilo y el ABC en aproximadamente un 40 %, pero no cambió el ABC de la trifluridina en comparación con el estado en ayunas en los pacientes con cáncer después de la administración de una única dosis de LONSURF 35 mg/m².

Distribución

La trifluridina se une principalmente a la albúmina sérica humana. La unión *in vitro* de trifluridina a proteínas plasmáticas en plasma humano es >96 %, independientemente de la concentración del medicamento y de la presencia de tipiracilo. La unión de tipiracilo a proteínas plasmáticas es inferior al 8 %.

Eliminación

Luego de la administración de LONSURF 35 mg/m², la semivida de eliminación (t_{1/2}) media de trifluridina fue de 1.4 horas y la de tipiracilo fue de 2.1 horas después de una sola dosis. La semivida de eliminación media en estado de equilibrio fue de 2.1 horas para trifluridina y de 2.4 horas para tipiracilo.

Metabolismo

La trifluridina y el tipiracilo no son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP). La trifluridina se elimina principalmente mediante el metabolismo de la timidina fosforilasa para formar un metabolito inactivo, 5-(trifluorometil) uracilo (FTY). No se detectaron otros metabolitos importantes en plasma u orina.

Excreción

Después de una sola administración por vía oral de LONSURF (60 mg) marcado con [¹⁴C]-trifluridina, la excreción acumulativa total de radioactividad alcanzó el 60 % de la dosis administrada. La mayor parte de la radioactividad recuperada se eliminó en la orina (55 % de la dosis) en forma de FTY e isómeros glucurónidos de la trifluridina en las primeras 24 horas y la excreción en heces y aire espirado fue <3 % para ambos. La trifluridina inalterada constituyó <3 % de la dosis administrada que se recuperó en la orina y las heces.

Luego de una sola administración por vía oral de LONSURF (60 mg) marcado con [¹⁴C]-clorhidrato de tipiracilo, la radioactividad recuperada alcanzó el 77 % de la dosis, distribuido en un 27 % de excreción urinaria y un 50 % de excreción fecal. Tipiracilo fue el componente principal y 6-HMU fue el metabolito más abundante en orina y heces.

Poblaciones específicas

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, las variables de edad, sexo o raza (caucásica o asiática) no ejercen ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la trifluridina ni del tipiracilo.

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio dedicado de la insuficiencia renal, todos los pacientes recibieron 35 mg/m² de LONSURF dos veces al día, excepto los pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron 20 mg/m² dos veces al día. La insuficiencia leve (CLCr de 60 a 89 ml/min, determinada por la fórmula de Cockcroft-Gault) no tuvo un efecto clínicamente importante sobre el valor ABC_{0-últ} en estado estacionario de la trifluridina y del tipiracilo. La insuficiencia renal moderada (CLCr de 30 a 59 ml/min) aumentó el valor de ABC_{0-últ} en estado estacionario de la trifluridina en un 56 % y del tipiracilo en un 139 % en comparación con la función renal normal (CLCr ≥ 90 ml/min). La insuficiencia renal grave (CLCr de 15 a 29 ml/min) aumentó el valor de ABC_{0-últ} en estado estacionario, normalizado según la dosis, de la trifluridina en un 140 % y del tipiracilo en un 614 % en comparación con la función renal normal. La farmacocinética de trifluridina y tipiracilo no se ha estudiado en pacientes con nefropatía en fase terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observaron diferencias clínicamente importantes en las exposiciones medias de trifluridina y tipiracilo entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN, o bilirrubina total <1 to 1.5 veces el LSN y cualquier nivel de AST) o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1.5 hasta 3 veces el LSN y cualquier nivel de AST) respecto a los pacientes con la función hepática normal (bilirrubina total y AST ≤ LSN); sin embargo, 5 de 6 pacientes con insuficiencia hepática moderada mostraron aumentos de la bilirrubina de grados 3 o 4. No se ha estudiado la farmacocinética de trifluridina y tipiracilo en pacientes con insuficiencia hepática grave [consulte *Modificaciones de dosis (2.2), Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Estudios de interacciones medicamentosas

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.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo que evalúen el potencial carcinogénico de la trifluridina/tipiracilo en animales. La trifluridina/tipiracilo fueron genotóxicos en un ensayo de mutación inversa realizado 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 ningún efecto de la 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 metastásico

Cáncer colorrectal metastásico tratado previamente (LONSURF como monoterapia)

RECOURSE

La eficacia de LONSURF se evaluó en RECOURSE (NCT01607957), un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) tratado previamente. Los criterios clave de elegibilidad incluyeron tratamiento previo con al menos 2 líneas de quimioterapia estándar para el CCR metastásico, estado funcional 0-1 según la clasificación ECOG, ausencia de metástasis en el cerebro y ausencia de ascitis que hubieran requerido drenaje en las últimas cuatro semanas. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir LONSURF 35 mg/m² o el placebo correspondiente por vía oral dos veces al día después de las comidas en los días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La aleatorización se estratificó según estado KRAS (tipo salvaje 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). La medida principal de la variable de eficacia fue la supervivencia general (SG) y una medida adicional de la variable de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

Se aleatorizó a un total de 800 pacientes para recibir LONSURF (N = 534) con el mejor cuidado paliativo (best supportive care, BSC) o el placebo correspondiente (N = 266) más BSC. La mediana de edad fue 63 años; el 61 % eran hombres, el 58 % y el 35 % eran caucásicos y asiáticos respectivamente, y todos los pacientes presentaron un estado funcional (Performance Status, PS) inicial según la clasificación ECOG de 0 o 1. La localización principal de la enfermedad era el colon (62 %) o el recto (38 %). El estado KRAS era tipo salvaje (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 tipo salvaje recibieron panitumumab o cetuximab.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 9 y la Figura 1.

Tabla 9: Resultados de eficacia en el ensayo RECOURSE

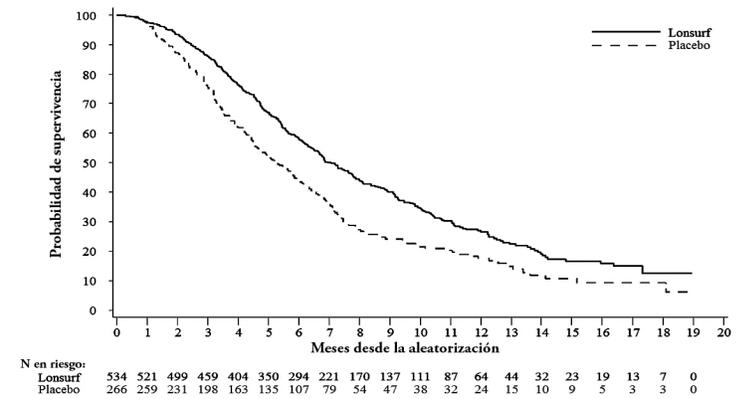
| | LONSURF (N = 534) | Placebo (N = 266) |
|--|----------------------|----------------------|
| Supervivencia general | | |
| Número de muertes, N (%) | 364 (68) | 210 (79) |
| Mediana de SG (meses) ^a [IC del 95 %] ^b | 7.1 (6.5, 7.8) | 5.3 (4.6, 6.0) |
| Proporción de riesgos instantáneos (IC del 95 %) | 0.68 (0.58, 0.81) | |
| Valor de p ^c | <0.001 | |
| Supervivencia libre de progresión | | |
| Número de eventos, N (%) | 472 (88) | 251 (94) |
| Proporción de riesgos instantáneos (IC del 95 %) | 0.47 (0.40, 0.55) | |
| Valor de p ^c | <0.001 | |

^a Estimaciones de Kaplan-Meier

^b Metodología de Brookmeyer y Crowley

^c Prueba estratificada de rango logarítmico (estratos: estado KRAS, período de tiempo desde el diagnóstico de la primera metástasis, región), bilateral

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el ensayo RECOURSE



Cáncer colorrectal metastásico tratado previamente (LONSURF en combinación con bevacizumab)

SUNLIGHT

Se evaluó la eficacia de LONSURF en combinación con bevacizumab en el ensayo SUNLIGHT (NCT 04737187), un estudio internacional, aleatorizado (1:1), abierto, realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados previamente. Era necesario que los pacientes no hubieran recibido más de 2 tratamientos previos para la enfermedad avanzada, incluyendo una fluoropirimidina, irinotecán, oxaliplatino, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF (opcional) y un anticuerpo monoclonal anti-EGFR en pacientes con RAS tipo salvaje. Otros criterios de elegibilidad incluyeron estado funcional (Performance Status, PS) según la clasificación ECOG de 0 o 1, ausencia de metástasis cerebrales sintomáticas, ausencia de ascitis que requiriera drenaje en las últimas 4 semanas, inexistencia de hipertensión no controlada, ausencia de herida que no cicatriza y ausencia de episodio de trombosis venosa profunda en las últimas 4 semanas. Los pacientes se aleatorizaron para recibir LONSURF 35 mg/m² administrado por vía oral dos veces al día los días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días con o sin bevacizumab 5 mg/kg administrado por vía intravenosa cada 2 semanas (los días 1 y 15) de cada ciclo de 4 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Norteamérica, Unión Europea, resto del mundo), período de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica (<18 meses, ≥18 meses) y estado RAS (tipo salvaje, mutante). La medida principal de la variable de eficacia fue la supervivencia general (SG) y una medida adicional de la variable de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

Se aleatorizó a un total de 492 pacientes para recibir LONSURF en combinación con bevacizumab (N = 246) o LONSURF como monoterapia (N = 246). Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad 63 años, 52 % eran hombres, 88 % caucásicos, 1.4 % de raza negra, 0.2 % asiáticos, 0.2 % indios americanos o nativos de Alaska y el 9.6 % desconocidos, el 46 % presentaba un estado funcional según ECOG de 0 y el 54 % presentaba un estado funcional según ECOG de 1. La localización principal de la enfermedad era el colon (73 %) o el recto (27 %). El setenta y un por ciento de los pacientes presentaba estado RAS mutante. Un total del 92 % de los pacientes recibió 2 tratamientos previos para el cáncer para el CCR avanzado. Todos los pacientes recibieron previamente fluoropirimidina. El 99.8 % de los pacientes recibió previamente irinotecán y el 98 % de los pacientes recibió previamente oxaliplatino. Entre los 492 pacientes tratados, el 76 % recibió tratamiento previo anti-VEFG y el 72 % recibió un anticuerpo monoclonal anti-VEGF. Entre los 142 pacientes con CCRm RAS tipo salvaje, el 94 % recibió previamente un anticuerpo monoclonal anti-EGFR.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10 y la Figura 2.

Tabla 10: Resultados de eficacia del ensayo SUNLIGHT

| | LONSURF más bevacizumab (N = 246) | LONSURF (N = 246) |
|---|-----------------------------------|-------------------|
| Supervivencia general | | |
| Número de muertes, N (%) | 148 (60) | 183 (74) |
| Mediana de SG (meses) ^a [IC del 95 %] ^b | 10.8 (9.4, 11.8) | 7.5 (6.3, 8.6) |
| Proporción de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^c | 0.61 (0.49, 0.77) | |
| valor de p^d | <0.001 | |
| Supervivencia libre de progresión (según el investigador) | | |
| Número de eventos N (%) | 206 (84) | 236 (96) |
| Mediana de SLP (meses) ^a [IC del 95 %] ^b | 5.6 (4.5, 5.9) | 2.4 (2.1, 3.2) |
| Proporción de riesgos instantáneos (IC del 95 %) ^d | 0.44 (0.36, 0.54) | |
| valor de p^d | <0.001 | |

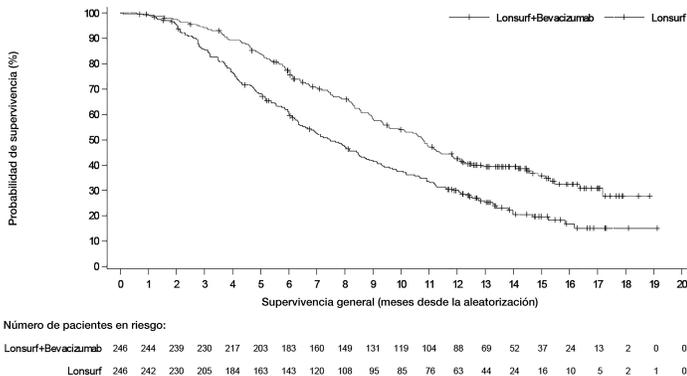
^a Estimaciones de Kaplan-Meier

^b Metodología de Brookmeyer y Crowley

^c Modelo estratificado de riesgos proporcionales (estratos: región, período de tiempo desde el primer diagnóstico de metástasis, estado RAS)

^d Prueba estratificada de rango logarítmico (estratos: región, período de tiempo desde el primer diagnóstico de metástasis, estado RAS), valor de p unilateral

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el ensayo SUNLIGHT



14.2 Cáncer gástrico metastásico

La eficacia de LONSURF se evaluó en el ensayo TAGS (NCT02500043), un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer gástrico o adenocarcinoma en la unión gastroesofágica (GEJ) metastásicos, tratados previamente con al menos 2 tratamientos de quimioterapia para la enfermedad avanzada. Los tratamientos previos debían haber incluido una fluoropirimidina, un platino y un taxano o bien irinotecán. Los pacientes con tumores positivos para HER2/neu debían haber recibido previamente una terapia dirigida contra HER2/neu, en caso de estar disponible. La quimioterapia adyuvante podía contarse como uno de los tratamientos previos en pacientes que experimentaron recidivas durante dicha quimioterapia o en los 6 meses posteriores. Otro de los criterios clave de elegibilidad fue el estado funcional (PS) 0 o 1, según la clasificación ECOG. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir LONSURF 35 mg/m² por vía oral dos veces al día en los días 1 a 5 y 8 a 12 de cada ciclo de 28 días con los mejores cuidados paliativos (BSC) o el placebo correspondiente con BSC, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el PS de la clasificación ECOG al inicio (0 frente 1), el uso previo de ramucirumab (sí frente a no) y la región geográfica (Japón frente al resto del mundo). La medida principal de la variable de eficacia fue la SG y otra medida adicional de la variable de eficacia fue la SLP.

Se aleatorizó a un total de 507 pacientes para recibir LONSURF (N = 337) o placebo (N = 170). La mediana de edad fue 63 años; el 73 % eran hombres,

el 70 % y el 16 % eran caucásicos y asiáticos respectivamente, y el 38 % presentaba un PS inicial según la clasificación ECOG de 0. El 71 % de los pacientes presentaba tumores gástricos, el 29 % tenía tumores en la unión gastroesofágica (GEJ) y 2 pacientes tenían tumores gástricos/GEJ. Todos los pacientes recibieron quimioterapia a base de platino, el 99 % recibió terapia a base de fluoropirimidina, el 91 % recibió un taxano, el 55 % recibió irinotecán y el 33 % recibió ramucirumab. El estado HER2 era negativo en el 62 %, positivo en el 19 % y desconocido en el 20 % de los pacientes. Entre los 94 pacientes con tumores positivos para HER2, el 89 % había recibido previamente una terapia anti-HER2.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11 y la Figura 3.

Tabla 11: Resultados de eficacia del estudio TAGS

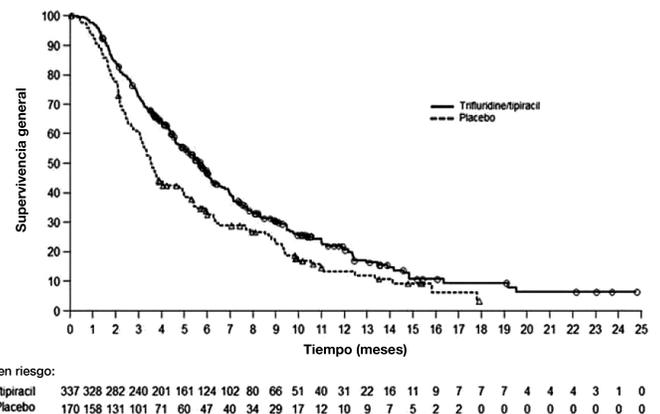
| | LONSURF (N = 337) | Placebo (N = 170) |
|--|-------------------|-------------------|
| Supervivencia general | | |
| Número de muertes, N (%) | 244 (72) | 140 (82) |
| Mediana de SG (meses) ^a [IC del 95 %] ^b | 5.7 (4.8, 6.2) | 3.6 (3.1, 4.1) |
| Proporción de riesgos instantáneos (IC del 95 %) | 0.69 (0.56, 0.85) | |
| Valor de p^c | 0.0006 | |
| Supervivencia libre de progresión | | |
| Número de eventos, N (%) | 287 (85) | 156 (92) |
| Proporción de riesgos instantáneos (IC del 95 %) | 0.56 (0.46, 0.68) | |
| Valor de p^c | <0.0001 | |

^a Estimaciones de Kaplan-Meier

^b Metodología de Brookmeyer y Crowley

^c Prueba estratificada de rango logarítmico (estratos: PS según ECOG tratamiento previo de ramucirumab, región), bilateral

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el ensayo TAGS



15 REFERENCIAS

1. "OSHA Hazardous Drugs". OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 PRESENTACIONES/CONSERVACIÓN Y MANEJO

LONSURF 15 mg/6.14 mg se suministra en comprimidos de color blanco, biconvexos, redondos, con recubrimiento pelicular, con la impresión "15" grabada en un lado y la impresión "102" y "15 mg" en el otro lado, en tinta gris. Los comprimidos están envasados en frascos de HDPE con cierres a prueba de niños en las siguientes presentaciones:

- 20 comprimidos: NDC 64842-1025-1
- 40 comprimidos: NDC 64842-1025-2
- 60 comprimidos: NDC 64842-1025-3

LONSURF 20 mg/8.19 mg se suministra en comprimidos de color rojo pálido, biconvexos, redondos, con recubrimiento pelicular, 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 HDPE con cierres a prueba de niños en las siguientes presentaciones:

- 20 comprimidos: NDC 64842-1020-1
- 40 comprimidos: NDC 64842-1020-2
- 60 comprimidos: NDC 64842-1020-3

Conserve 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) [consulte Temperatura ambiente controlada en la USP].

LONSURF es un medicamento citotóxico. Siga los procedimientos pertinentes de manipulación y eliminación especiales¹.

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

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

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

Mielodepresión grave

Aconseje al paciente que se comunique de inmediato con proveedor de atención clínica si presenta signos o síntomas de infección y que acuda a todas las citas para realizarse análisis de sangre [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Toxicidad gastrointestinal

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

Instrucciones sobre administración

Informe a los pacientes de la disponibilidad de LONSURF en dos concentraciones y que pueden recibir comprimidos de ambas concentraciones para conseguir la dosis recetada.

Aconseje a los pacientes que tomen LONSURF con alimentos [consulte *Posología y administración (2.1)*].

Aconseje a los pacientes que no tomen otra dosis de LONSURF si la vomitan o la omiten y que continúen con la siguiente dosis programada.

Informe a los pacientes que cualquier persona que manipule su medicación debe usar guantes [consulte *Referencias (15)*].

Toxicidad embrionaria-fetal

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva del posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres que informen a su proveedor de atención clínica si quedan embarazadas o si sospechan de un embarazo [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*, *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con LONSURF y durante al menos los 6 meses siguientes a la dosis final [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*, *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Aconseje a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva que utilicen preservativos durante el tratamiento con LONSURF y durante al menos 3 meses después de la dosis final [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3)*, *Toxicología preclínica (13.1)*].

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con LONSURF ni durante 1 día después de recibir la dosis final [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Fabricado por: Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Japón

Fabricado para: Taiho Oncology, Inc., Princeton, NJ 08540 EE. UU.

LONSURF es una marca registrada de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd utilizada bajo licencia de Taiho Oncology, Inc.