Revisado 12/2019

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 tipiracil) para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2015

IMPORTANTES CAMBIOS RECIENTES

Indicaciones y uso (1.2)	2/2019
Dosis recomendada (2.1)	2/2019
Advertencias y precauciones (5.1)	2/2019

INDICACIONES Y USO

LONSURF es una combinación de trifluridina, un inhibidor metabólico nucleosídico, y tipiracil, un inhibidor de la timidina fosforilasa, 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. (1.1)
- adenocarcinoma gástrico o en la unión gastroesofágica metastásico, 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/m^2/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)

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- 15 mg de trifluridina/6.14 mg de tipiracil (3)
- 20 mg de trifluridina/8.19 mg de tipiracil (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 (≥10 %) son: anemia, neutropenia, cansancio/astenia, náuseas, trombocitopenia, disminución del apetito, diarrea, vómitos y pirexia (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: recomiende no amamantar. (8.2)
- Uso geriátrico: en pacientes de 65 años o mayores que recibieron LONSURF se produjo con más frecuencia neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4 y anemia de grado 3. (8.5)
- Insuficiencia hepática: no prescriba 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: 12 /2019

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 PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA 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 MANIPULACIÓN
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 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 adenocarcinoma gástrico o en la unión gastroesofágica metastásico, 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 es de 35 mg/m^2 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.

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 especiales.[1]

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)

BSA (m2)	Dosis diaria total (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 (ANC, por sus siglas en inglés) sea superior o equivalente a 1,500/mm^3 o se haya resuelto la neutropenia febril.
- El recuento plaquetario sea superior o equivalente a 75,000/mm^3.
- 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:

- Si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es inferior a 500/mm^3 o se produce neutropenia febril.
- Si el recuento plaquetario es inferior a 50,000/mm^3.
- Si se produce una reacción adversa no hematológica de grado 3 o 4.

Después de la recuperación, reanude el tratamiento de LONSURF, reduciendo la dosis en 5 mg/m^2/dosis respecto a la dosis anterior, si ocurre cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Neutropenia febril.
- Neutropenia de grado 4 sin complicaciones (que se haya recuperado hasta un recuento superior o equivalente a 1,500/mm^3) o trombocitopenia (que se haya recuperado hasta un recuento superior o equivalente a 75,000/mm^3) que provoque más de una semana de retraso 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/m^2 por vía oral dos veces al día. No aumente la dosis de LONSURF una vez que se haya reducido.

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/m^2 (basado en el componente de trifluridina) por vía oral, dos veces al día con alimentos en 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/m^2 dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave que no puedan tolerar una dosis de 20 mg/m^2 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/m^2 administrada 2 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/m^2 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/m^2 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 PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- 15 mg de trifluridina/6.14 mg de tipiracil: 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 tipiracil: 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 868 pacientes que recibieron LONSURF en los ensayos clínicos RECOURSE y TAGS, LONSURF causó mielodepresión grave y potencialmente mortal (grado 3 a 4) manifestada como anemia (18 %), neutropenia (38 %), trombocitopenia (5 %) y neutropenia febril (3 %). Dos pacientes (0.2 %) fallecieron por infección neutropénica/septicemia y otros cuatro pacientes (0.5 %) murieron por choque séptico. En total, el 12 % de los pacientes tratados con LONSURF 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/tipiracil causó letalidad embrionaria-fetal y toxicidad embrionaria-fetal en ratas preñadas cuando 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/m^2 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 como mínimo en 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 alguna 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 LONSURF a la dosis recomendada en 533 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que participaron en el ensayo RECOURSE, y de 335 pacientes con cáncer gástrico metastásico que participaron en el ensayo TAGS. Entre los 868 pacientes que recibieron LONSURF, un 11 % 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 (≥10 %) son: anemia, neutropenia, cansancio/astenia, náuseas, trombocitopenia, disminución del apetito, diarrea, vómitos y pirexia.

Cáncer colorrectal metastásico

La seguridad de LONSURF se evaluó en RECOURSE, un ensayo aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratado previamente *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. Los pacientes recibieron 35 mg/m^2/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 RECOURSE, un 12 % de los pacientes recibieron 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 ≥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 RECOURSE, el 3.6 % de los pacientes interrumpieron LONSURF por una reacción adversa y el 14 % 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, cansancio y diarrea.

Las Tablas 3 y 4 enumeran respectivamente las reacciones adversas y anomalías de laboratorio (clasificadas según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.03), que se observaron en el ensayo RECOURSE.

Tabla 3 Reacciones adversas (≥5 %) en pacientes que recibieron LONSURF y a una incidencia más alta (>2 %) que en los pacientes que recibieron placebo en RECOURSE

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	14	<1
Gastrointestinales				
Náuseas	48	2	24	1
Diarrea	32	3	12	<1
Vómitos	28	2	14	<1
Dolor abdominal	21	2	18	4
Estomatitis	8	<1	6	0
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	39	4	29	5
Infecciones†	27	6	16	5
Sistema nervioso				
Disgeusia	7	0	2	0
Cutáneas y del tejido subcutáneo				
Alopecia	7	0	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 Anomalías de laboratorio en el ensayo RECOURSE

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	1	0
Trombocitopenia	42	5	8	<1

* 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)
† Se informó una reacción adversa de anemia de grado 4 sobre la base de los criterios clínicos

En el ensayo RECOURSE, se produjeron con más frecuencia embolias pulmonares en los pacientes tratados con LONSURF (2 %), frente a ningún paciente en el grupo que recibió placebo.

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 adenocarcinoma gástrico o en la unión gastroesofágica (GEJ) metastásico, 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/m^2/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 ≥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, cansancio y diarrea.

Las Tablas 5 y 6 enumeran respectivamente las reacciones adversas y anomalías de laboratorio (clasificadas conforme a los CTCAE versión 4.03) observadas en el ensayo TAGS.

Tabla 5 Reacciones adversas (≥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
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 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 6 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 CTCAA, 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

Basándose en los datos de estudios en animales y en su mecanismo de acción *[consulte Farmacología clínica (12.2)]*, LONSURF puede causar daño fetal. 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/tipiracil se administró por vía oral una vez al día a ratas hembras 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/m^2 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/m^2 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, tipiracil o sus metabolitos en la leche humana, ni de sus efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche. Se encontró trifluridina y tipiracil o sus metabolitos en la leche materna de ratas lactantes *(consulte Datos)*. Debido a las posibles reacciones adversas graves en lactantes, aconseje a las mujeres que no amamanten 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 lactantes que recibieron trifluridina/tipiracil marcado con ^{14}C-FTD o ^{14}C-tipiracil (TPI). Los niveles de radioactividad derivados del FTD alcanzaron el 50 % aproximadamente de la exposición en el plasma materno una hora después de la administración de la dosis de trifluridina/tipiracil 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 TPI 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/tipiracil.

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

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 posteriores a 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/tipiracil a dosis ≥ 50 mg/kg (aproximadamente 0.33 veces la exposición a la dosis clínica de 35 mg/m^2 dos veces al día).

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos RECOURSE y TAGS, 868 pacientes recibieron LONSURF; el 45 % tenía 65 años de edad o más, mientras que el 10 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales de eficacia entre los pacientes de 65 años o mayores y los pacientes más jóvenes. Los pacientes de 65 años de edad o mayores que recibieron LONSURF 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 a 32 %), anemia de grado 3 (22 % frente a 16 %) y trombocitopenia de grado 3 o 4 (7 % frente a 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 tipiracil no se ha estudiado en pacientes con nefropatía en fase terminal.

8.7 Insuficiencia hepática

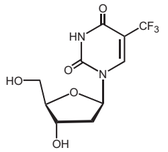
No se recomienda ajustar la dosis inicial de LONSURF en los pacientes con insuficiencia hepática leve. No recete LONSURF a pacientes que presenten insuficiencia hepática moderada o grave al inicio (bilirrubina total >1.5 veces el límite superior normal (o LSN) y cualquier nivel de AST) *[consulte Farmacología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

11 DESCRIPCIÓN

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

Trifluridina

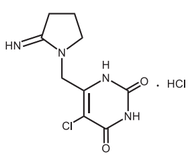
La trifluridina, un inhibidor metabólico nucleosídico, se describe químicamente como 2'-desoxi-5-(trifluorometil) uridina y tiene la siguiente fórmula estructural:



La trifluridina tiene la fórmula molecular $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$ 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 tipiracil

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



El clorhidrato de tipiracil tiene la fórmula molecular $C_9H_{11}ClN_4O_2$•HCl y un peso molecular de 279.12. El clorhidrato de tipiracil 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 tipiracil) para uso oral contienen 15 mg de trifluridina y 6.14 mg de tipiracil equivalente a 7.065 mg de clorhidrato de tipiracil, o 20 mg de trifluridina y 8.19 mg de tipiracil equivalente a 9.420 mg de clorhidrato de tipiracil.

Los comprimidos de LONSURF contienen los siguientes componentes 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 nº 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, tipiracil, en una relación molar 1:0.5 (relación de peso, 1:0.471). La inclusión de tipiracil 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/tipiracil demostró actividad antitumoral frente a xenoinjetos 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/m^2 (0.43 veces la dosis recomendada) a 35 mg/m^2.

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

La administración de una dosis única de LONSURF 35 mg/m^2 aumentó el $ABC_{0\text{-}últ}$ 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/m^2 por sí sola.

Absorción

Después de una única administración oral de LONSURF a 35 mg/m^2 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 tipiracil 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/m^2.

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 tipiracil. La unión de tipiracil a proteínas plasmáticas es inferior al 8 %.

Eliminación

Luego de la administración de LONSURF 35 mg/m^2, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) media de trifluridina fue de 1.4 horas y la de tipiracil 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 tipiracil.

Metabolismo

La trifluridina y el tipiracil 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 [^{14}C]-trifluridina, la excreción cumulativa 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 [^{14}C]-clorhidrato de tipiracil, la radioactividad recuperada alcanzó el 77 % de la dosis, distribuido en un 27 % de excreción urinaria y un 50 % de excreción fecal. Tipiracil 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 tipiracil.

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio dedicado de la insuficiencia renal, todos los pacientes recibieron 35 mg/m^2 de LONSURF dos veces al día, excepto los pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron 20 mg/m^2 dos veces al día. La insuficiencia renal leve (CLcr de 60 a 89 ml/min, determinada por la fórmula de Cockcroft-Gault) no tuvo un efecto clínicamente importante en el valor $ABC_{0\text{-}últ}$ en estado estacionario de la trifluridina y tipiracil. La insuficiencia renal moderada (CLcr de 30 a 59 ml/min) aumentó el valor de $ABC_{0\text{-}últ}$ en estado estacionario de la trifluridina en un 56 % y del tipiracil 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 $ABC_{0\text{-}últ}$ en estado estacionario, normalizado según la dosis, de la trifluridina en un 140 % y del tipiracil en un 614 % en comparación con la función renal normal. La farmacocinética de trifluridina y tipiracil 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 tipiracil 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 tipiracil 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, tipiracil y FTY no inhibieron las enzimas del CYP ni 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 trifluridina/tipiracil en animales. La trifluridina/tipiracil fue genotóxica 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 trifluridina/tipiracil 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

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/m^2 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 otra 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 % fueron caucásicos y asiáticos, respectivamente, y todos los pacientes presentaron un estado funcional (*Performance Status*, PS) inicial de 0 o 1, según la clasificación ECOG. 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.

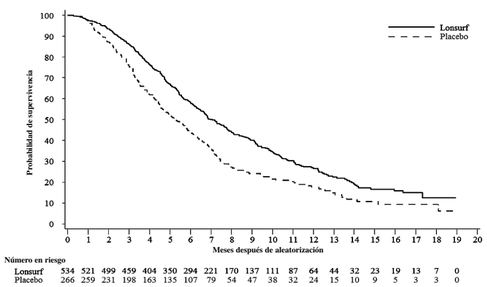
Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7 y la Figura 1.

Tabla 7 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



14.2 Cáncer gástrico metastásico

La eficacia de LONSURF se evaluó en TAGS, (NCT02500043), un ensayo internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico o en la unión gastroesofágica (GEJ) metastásico, 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/m^2 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.

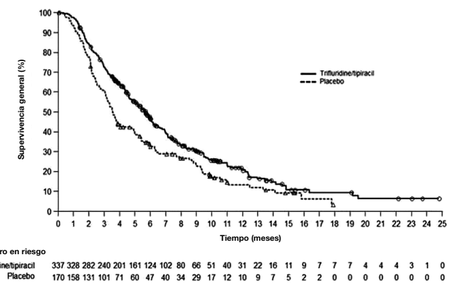
Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8 y la Figura 2.

Tabla 8 Resultados de eficacia en 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 2 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 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

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 especiales.[1]

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 su 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.

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

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. Indique 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)]*.

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

Recomiende 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 amamanten 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.