

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg comprimidos revestidos por película  
Lonsurf 20 mg / 8,19 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Lonsurf 15 mg / 6,14 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de trifluridina e 6,14 mg de tipiracilo (como cloridrato).

#### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 90,735 mg de lactose mono-hidratada.

### Lonsurf 20 mg / 8,19 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de trifluridina e 8,19 mg de tipiracilo (como cloridrato).

#### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 120,980 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

### Lonsurf 15 mg / 6,14 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido revestido por película é branco, biconvexo, redondo, com 7,1 mm de diâmetro e 2,7 mm de espessura, impresso com “15” numa das faces e “102” e “15 mg” na outra, em tinta cinzenta.

### Lonsurf 20 mg / 8,19 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido revestido por película é vermelho claro, biconvexo, redondo, com 7,6 mm de diâmetro e 3,2 mm de espessura, impresso com ‘20’ numa das faces e ‘102’ e ‘20 mg’ na outra, em tinta cinzenta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Cancro colo-rectal

Lonsurf está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal metastático (CCR) tratados previamente com, ou não tenham tido indicação para, terapêuticas disponíveis incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR.

#### Cancro gástrico

Lonsurf está indicado em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro gástrico metastático, incluindo o adenocarcinoma da junção gastroesofágica, tratados previamente com pelo menos dois regimes terapêuticos sistémicos para doença avançada (ver secção 5.1).

## 4.2 Posologia e modo de administração

Lonsurf deve ser prescrito por médicos com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

### Posologia

A dose inicial recomendada de Lonsurf em adultos é de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose, administrada oralmente duas vezes por dia nos dias 1 a 5 e nos dias 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias, desde que se observe benefício ou até que ocorra toxicidade inaceitável (ver secção 4.4).

A dose é calculada de acordo com a área de superfície corporal (ASC) (ver Tabela 1). Cada administração não deve exceder 80 mg/dose.

Se as doses forem esquecidas ou suspensas o doente não pode compensar as doses esquecidas.

**Tabela 1 – Cálculo da dose inicial de acordo com a ASC**

Dose Inicial	ASC (m <sup>2</sup> )	Dose em mg (2x por dia)	Comprimidos por dose (2x por dia)		Dose diária total (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

### Ajustes recomendados da dose

Podem ser necessários ajustes da dose baseados na segurança e tolerabilidade individual.

No máximo, são permitidas 3 reduções de dose até à dose mínima de 20 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia. O aumento da dose não é permitido após esta ter sido reduzida.

Em caso de toxicidade hematológica e/ou não hematológica devem ser seguidos os critérios de interrupção, recomeço e redução da dose indicados nas tabelas 2, 3 e 4.

**Tabela 2 – Critérios para interrupção e recomeço da dose devido a toxicidade hematológica relacionada com mielossupressão**

Parâmetro	Critério de interrupção	Critério de recomeço <sup>a</sup>
Neutrófilos	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /L	≥ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	< 50 × 10 <sup>9</sup> /L	≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /L

<sup>a</sup> Critérios de recomeço aplicados no início do próximo ciclo para todos os doentes independentemente de terem existido critérios de interrupção, ou não.

**Tabela 3 – Recomendações para modificações da dose de Lonsurf em caso de reações adversas hematológicas e não hematológicas**

Reação adversa	Recomendação para modificação da dose
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril               <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTCAE* Grau 4 neutropenia (&lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) ou trombocitopenia (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L) que resulta em mais de 1 semana de atraso no início do próximo ciclo</li> <li>• CTCAE* reação adversa não-hematológica de Grau 3 ou Grau 4; exceto para náuseas e/ou vômitos de Grau 3 controlados através de terapêutica antiemética ou diarreia que responde aos medicamentos antidiarreicos</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper a dose até se retornar ao nível 1 da toxicidade ou ao nível basal</li> <li>• Quando recomeçar a dose, diminuir o nível da dose em 5 mg/m<sup>2</sup>/dose em relação ao nível da dose anterior (Tabela 4).</li> <li>• As reduções da dose são permitidas até um mínimo de 20 mg/m<sup>2</sup>/dose duas vezes ao dia (ou 15 mg/m<sup>2</sup>/dose duas vezes ao dia em doentes com compromisso renal grave).</li> <li>• Não aumentar a dose de Lonsurf após esta ter sido reduzida.</li> </ul>

\*Terminologia dos critérios comuns para acontecimentos adversos

**Tabela 4 – Reduções da dose de acordo com a ASC**

Dose reduzida	ASC (m <sup>2</sup> )	Dose em mg (2x por dia)	Comprimidos por dose (2x por dia)		Dose diária total (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Redução da dose de nível 1: De 35 mg/m<sup>2</sup> para 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
<b>Redução da dose de nível 2: De 30 mg/m<sup>2</sup> para 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>Redução da dose de nível 3: De 25 mg/m<sup>2</sup> para 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

<sup>a</sup> Para uma dose total diária de 50 mg, os doentes devem tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg de manhã e 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg à noite.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

- *Compromisso renal ligeiro (CrCl 60 a 89 ml/min) ou compromisso renal moderado (CrCl 30 a 59 ml/min)*

Não se recomenda ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secções 4.4 e 5.2)

- *Compromisso renal grave (CrCl 15 a 29 ml/min)*

Em doentes com compromisso renal grave, recomenda-se uma dose inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia (ver secções 4.4 e 5.2). É permitida uma redução de dose para uma dose mínima de 15 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com base na segurança e tolerabilidade individual (ver Tabela 5). Depois de se reduzir a dose, não a poderá aumentar.

Os doentes que desenvolvam toxicidade hematológica e/ou não hematológica devem seguir os critérios de interrupção, recomeço e redução da dose, apresentados nas Tabelas 2, 3 e 5.

**Tabela 5 – Dose inicial e reduções de dose em doentes com compromisso renal grave de acordo com a ASC**

Dose reduzida	ASC (m <sup>2</sup> )	Dose em mg (2x por dia)	Comprimidos por dose (2x por dia)		Dose diária total (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Dose inicial</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
<b>Redução da dose: De 20 mg/m<sup>2</sup> para 15 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>15 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 - 1,49	20	0	1	40
	1,50 - 1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85 - 2,09	30	2	0	60
	2,10 - 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

<sup>a</sup> Para uma dose total diária de 50 mg, os doentes devem tomar 1 comprimido de 20 mg/8,19 mg de manhã e 2 comprimidos de 15 mg/6,14 mg à noite.

- *Doença renal em fase terminal (CrCl inferior a 15 ml/min ou requerendo diálise)*

Não se recomenda a administração em doentes com doença renal em fase terminal dado não existirem dados disponíveis para estes doentes (ver secção 4.4).

### *Compromisso hepático*

- *Compromisso hepático ligeiro*

**Não se recomenda ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2).**

- *Compromisso hepático moderado ou grave*

**Não se recomenda a administração em doentes que inicialmente tenham compromisso hepático moderado ou grave (Critério de Grupo C e D do *National Cancer Institute* [NCI] definido por bilirrubina total > 1,5 x limite superior dos valores normais) pois observa-se uma maior incidência de hiperbilirrubinemia de Grau 3 ou 4 em doentes que inicialmente tinham um compromisso hepático moderado, embora esta informação seja baseada em dados muito limitados (ver secções 4.4 e 5.2).**

### *Idosos*

**Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com idade  $\geq 65$  anos (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).**

**Os dados de segurança e eficácia em doentes com mais de 75 anos são limitados.**

### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante de Lonsurf na população pediátrica para as indicações de cancro colorectal metastático e cancro gástrico metastático.

### *Raça*

Não é necessário ajuste da dose inicial baseado na raça do doente (ver secções 5.1 e 5.2). Os dados em doentes negros/afro-americanos são limitados, mas não existe racional biológico para esperar qualquer diferença entre este subgrupo e a população geral.

### Modo de administração

Lonsurf é para via oral. Os comprimidos devem ser deglutidos com um copo de água no espaço de 1 hora após a refeição da manhã e da noite.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Supressão da função da medula óssea

Lonsurf provoca um aumento na incidência de mielossupressão incluindo anemia, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia.

Antes do início da terapêutica tem de se obter um hemograma completo e sempre que necessitar de monitorizar a toxicidade, mas no mínimo deve fazê-lo antes de cada ciclo de tratamento.

O tratamento não pode ser iniciado se o número de neutrófilos for  $< 1,5 \times 10^9/l$ , se o número de plaquetas for  $< 75 \times 10^9/l$  ou se o doente tem por resolver toxicidade não hematológica de Grau 3 ou 4 clinicamente relevante de terapias anteriores.

Foram notificadas infeções graves após o tratamento com Lonsurf (ver secção 4.8). Uma vez que a maioria foi notificada num contexto de supressão da função da medula, a situação clínica do doente deve ser monitorizada frequentemente e tomadas medidas apropriadas, tais como a administração de

antimicrobianos e de fatores de crescimento de granulócitos (G-CSF), como clinicamente indicado. Nos estudos RECURSE e TAGS, respectivamente 9,4% e 17,3% dos doentes incluídos no grupo Lonsurf receberam G-CSF predominantemente para utilização terapêutica.

### Toxicidade gastrointestinal

Lonsurf provoca um aumento na incidência de toxicidade gastrointestinal incluindo náuseas, vômitos e diarreia.

Doentes com náuseas, vômitos, diarreia e outras toxicidades gastrointestinais devem ser cuidadosamente monitorizados, devendo ser administrados antieméticos, antidiarreicos e outras medidas tais como líquidos/eletrólitos de substituição, como clinicamente indicado. Se necessário deve ser efetuada modificação da dose (atraso e/ou redução) (ver secção 4.2).

### Compromisso da função renal

Não se recomenda a utilização de Lonsurf em doentes com doença renal em fase terminal (depuração da creatinina < 15 ml/min ou requerendo diálise), dado que Lonsurf não foi estudado nestes doentes (ver secção 5.2).

A incidência global de acontecimentos adversos (*adverse events* - AEs) é semelhante nos subgrupos com função renal normal ( $CrCl \geq 90$  ml/min), com compromisso ligeiro ( $CrCl = 60$  a  $89$  ml/min) ou moderado ( $CrCl = 30$  a  $59$  ml/min). No entanto, a incidência de AEs graves e AEs graves que levam à modificação da dose tende a aumentar com o avanço dos níveis de compromisso renal. Também foi observada uma maior exposição de trifluridina e cloridrato de tipiracilo em doentes com compromisso renal moderado, comparado com doentes com função renal normal ou doentes com compromisso renal ligeiro (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal grave ( $CrCl = 15$  a  $29$  mL/min) e dose inicial ajustada de  $20$  mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia tiveram um perfil de segurança consistente com o perfil de segurança de Lonsurf em doentes com função renal normal ou compromisso renal ligeiro. A sua exposição à trifluridina foi semelhante à de doentes com função renal normal e a sua exposição ao cloridrato de tipiracilo estava aumentada em comparação com doentes com função renal normal, compromisso renal ligeiro e moderado (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com compromisso renal devem ser cuidadosamente monitorizados quando tratados com Lonsurf; doentes com compromisso renal moderado ou grave devem ser mais frequentemente monitorizados no que se refere a toxicidade hematológica.

### Compromisso hepático

Não se recomenda a utilização de Lonsurf em doentes que inicialmente tenham compromisso hepático moderado ou grave (Critério de Grupo C e D do *National Cancer Institute* [NCI], definido por bilirrubina total > 1,5 x limite superior dos valores normais) pois observa-se uma maior incidência de hiperbilirrubinemia de Grau 3 ou 4 em doentes que inicialmente tinham um compromisso hepático moderado, embora esta informação seja baseada em dados muito limitados (ver secção 5.2).

### Proteinúria

É recomendada a monitorização da proteinúria por análise à urina através de uma fita de análise antes de iniciar e durante o tratamento (ver secção 4.8).

### Intolerância à lactose

Lonsurf contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Estudos *in vitro* mostraram que a trifluridina, o cloridrato de tipiracilo e o 5-[trifluorometil] uracilo (FTY) não inibem a atividade das isoformas do citocromo P450 (CYP). A avaliação *in vitro* mostrou que a trifluridina, o cloridrato do tipiracilo e o FTY não induzem efeito nas isoformas do CYP (ver secção 5.2).

Estudos *in vitro* mostraram que a trifluridina é um substrato para os transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 e ENT2. Contudo é necessária precaução quando se utilizam medicamentos que interagem com estes transportadores. O cloridrato de tipiracilo foi um substrato para o OCT2 e MATE1, portanto a concentração pode estar aumentada quando o Lonsurf é administrado concomitantemente com inibidores do OCT2 ou MATE1.

Deve ter-se precaução quando se utilizam medicamentos que atuam como substratos da timidina quinase humana, por exemplo a zidovudina. Tais medicamentos, se utilizados concomitantemente com Lonsurf, podem competir com a substância ativa, trifluridina, para ativação via timidina quinase. Portanto, quando se utilizam medicamentos antivirais que são substratos da timidina quinase humana, deve monitorizar-se uma possível diminuição da eficácia dos medicamentos antivirais e considerar uma substituição para um medicamento antiviral que não seja um substrato da timidina quinase humana, tal como a lamivudina, didanosina e abacavir (ver secção 5.1).

Não se conhece se Lonsurf pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Portanto, as mulheres que utilizam contraceptivos hormonais devem também usar um método anticoncetivo de barreira.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Baseado nos resultados em animais a trifluridina pode causar danos fetais se for administrada a mulheres grávidas. As mulheres devem evitar engravidar enquanto tomam Lonsurf e até 6 meses após o fim do tratamento. Assim, as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos extremamente eficazes durante o tratamento com Lonsurf e nos 6 meses seguintes após a paragem do tratamento. Desconhece-se se Lonsurf pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, portanto se a mulher utiliza um contraceptivo hormonal deve associar um método anticoncetivo de barreira.

Homens que tenham uma companheira com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento com Lonsurf e até 6 meses após a descontinuação do tratamento.

##### Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Lonsurf na mulher grávida. Com base no mecanismo de ação, deve considerar-se que a trifluridina pode provocar malformações congénitas quando administrada durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Lonsurf não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com Lonsurf.

##### Amamentação

Desconhece-se se o Lonsurf ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção de trifluridina, de cloridrato de tipiracilo e/ou dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3). O risco de passagem para a criança não pode ser excluído. A amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com Lonsurf.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos de Lonsurf na fertilidade humana. Resultados de estudos efetuados em animais não mostraram qualquer efeito de Lonsurf na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Lonsurf tem influência ligeira na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode ocorrer fadiga, tonturas ou mal-estar durante o tratamento (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais graves observadas em doentes a tomar Lonsurf são supressão da medula óssea e toxicidade gastrointestinal (ver secção 4.4).

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente observadas ( $\geq 30\%$ ) em doentes a tomar Lonsurf são neutropenia (53% [34%  $\geq$  Grau 3]), náuseas (34% [1%  $\geq$  Grau 3]), fadiga (32% [4%  $\geq$  Grau 3]) e anemia (32% [12%  $\geq$  Grau 3]).

As reações adversas medicamentosas mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) em doentes a tomar Lonsurf que resultam na descontinuação do tratamento, redução da dose, adiamento da administração ou interrupção do tratamento são neutropenia, anemia, leucopenia, fadiga, trombocitopenia, náusea e diarreia.

##### Lista em tabela de reações adversas medicamentosas

As reações adversas medicamentosas observadas a partir dos 533 doentes com cancro colo-rectal metastático, tratados, no estudo clínico controlado por placebo de fase III (RECOURSE) e dos 335 doentes com cancro gástrico metastático, tratados no estudo clínico controlado por placebo de fase III (TAGS) são apresentados na Tabela 6. São classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos (SOC) e o Dicionário Médico apropriado para os termos regulamentares (MedDRA) é usado para descrever uma determinada reação medicamentosa e os seus sinónimos e condições relacionadas.

As reações adversas medicamentosas são agrupadas de acordo com as suas frequências. Os grupos de frequência são definidos pela convenção seguinte: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); e pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

As reações adversas medicamentosas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 6 - Reações adversas medicamentosas notificadas em estudos clínicos de doentes tratados com Lonsurf.**

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA) <sup>a</sup>	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações		Infeção das vias respiratórias baixas	Choque séptico <sup>b</sup> Infeção intestinal Infeção pulmonar Infeção biliar Gripe Infeção urinária Gengivite Herpes Zóster Infeção fúngica dos pés



			Infeção por Candida Infeção bacteriana Infeção Neutropenia séptica Infeção das vias respiratórias altas Conjuntivite
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			Dor oncológica
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia	Pancitopenia Granulocitopenia Monocitopenia Eritropenia Leucocitose Monocitose
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	Diminuição do apetite	Hipoalbuminemia	Desidratação Hiperglicemia Hipercaliemia Hipocaliemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Perturbações do foro psiquiátrico			Ansiedade Insónia
Doenças do Sistema Nervoso		Disgeusia Neuropatia Periférica	Neurotoxicidade Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensação de queimadura Letargia Tonturas Cefaleias
Afeções oculares			Diminuição da acuidade visual Visão turva

			Diplopia Catarata Olho seco
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigem Mal-estar no ouvido
Cardiopatias			Angina de peito Arritmia Palpitações
Vasculopatias			Embolia Hipertensão Hipotensão Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Embolia pulmonar Derrame pleural Rinorreia Disfonia Dor orofaríngea Epistaxis Tosse
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vômitos	Dor abdominal Obstipação Estomatite Perturbação bucal	Enterocolite hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatite aguda Ascite Íleo Subíleo Colite Gastrite Refluxo gástrico Esofagite Compromisso do esvaziamento gástrico Distensão abdominal Inflamação anal Ulceração na boca Dispepsia Doença do refluxo gastroesofágico Proctalgia Pólipos bucais

			Gengivorragias Glossite Doença periodontal Perturbação nos dentes Esforço para vomitar Flatulência Hálito com odor
Afeções hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidade Dilatação biliar
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupção cutânea Alopecia Prurido Pele seca	Descamação da pele Urticária Reações de fotossensibilidade Eritema Acne Hiperidrose Bolhas Alterações nas unhas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Tumefação articular Artralgia Dor óssea Mialgia Dor musculoesquelética Fraqueza muscular Cãibras musculares Dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		Proteinúria	Insuficiência renal Cistite não-infecciosa Alteração na micção Hematúria Leucocitúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Alteração menstrual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia Edema Inflamação das mucosas Mal-estar geral	Deterioração do estado geral Dor Sentir a alteração da temperatura corporal Xerose Desconforto

Exames complementares de diagnóstico		Aumento das enzimas hepáticas Aumento da fosfatase alcalina no sangue Perda de peso	Aumento da creatinina no sangue ECG com o intervalo QT prolongado Relação normalizada internacional aumentada Prolongamento do tempo parcial de tromboplastina Aumento da ureia no sangue Aumento da desidrogenase láctica no sangue Diminuição das proteínas totais Aumento da proteína C reativa Diminuição do Hematócrito
--------------------------------------	--	---	--

- a. Diferentes termos preferenciais do MedDRA que foram considerados clinicamente similares foram agrupados num único termo.
- b. Foram relatados casos fatais.
- c. Reação cutânea mão-pé.

### Idosos

Doentes com 65 anos de idade ou mais que receberam Lonsurf tiveram uma maior incidência dos acontecimentos adversos seguintes, em comparação com os doentes com menos de 65 anos:

- cancro colo-rectal metastático (RECOURSE): neutropenia de Grau 3 ou 4 (48% vs 30%), anemia de Grau 3 (26% vs 12%), leucopenia de Grau 3 ou 4 (26% vs 18%) e trombocitopenia de Grau 3 ou 4 (9% contra 2%),

- cancro gástrico metastático (TAGS): diminuição da contagem de neutrófilos de Grau 3 ou 4 (17,0% vs 6,6%), diminuição do apetite (37,3% vs 31,9%), astenia (22,2% vs 17,0%) e estomatite (7,2% vs 2,2%).

### Infeções

Os resultados dos estudos clínicos de fase III demonstraram que as infeções associadas ao tratamento ocorreram mais frequentemente em doentes tratados com Lonsurf (5,8%) comparativamente com os doentes que receberam placebo (1,8%).

### Proteinúria

Os resultados dos estudos clínicos demonstraram que a proteinúria associada ao tratamento ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com Lonsurf (1,8%) comparativamente com os doentes que receberam placebo (0,9%), todas as situações foram de Grau 1 e 2 de gravidade (ver secção 4.4).

### Radioterapia

Verificou-se um ligeiro aumento de todas as reações adversas hematológicas e relacionadas com a mielossupressão nos doentes que fizeram radioterapia prévia comparativamente aos doentes sem radioterapia no estudo clínico RECOURSE (54,6% vs 49,2% respetivamente). De realçar que nos doentes tratados com Lonsurf a neutropenia febril foi mais elevada nos doentes que fizeram radioterapia prévia comparativamente com os doentes que não fizeram.

## Experiência pós-comercialização em doentes com cancro colo-rectal avançado irressecável ou recorrente

Tem havido relatos de doença intersticial pulmonar em doentes que recebem Lonsurf, após a aprovação.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53  
1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

A dose mais elevada de Lonsurf administrada em estudos clínicos foi 180 mg/m<sup>2</sup> por dia.

As reações adversas medicamentosas notificadas em associação com sobredosagens foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido.

A complicação primária antecipada de uma sobredosagem é a supressão da medula óssea.

Não se conhece nenhum antídoto para uma sobredosagem de Lonsurf.

O controlo de uma sobredosagem deverá incluir intervenções médicas habituais de suporte e terapêuticas destinadas a corrigir as manifestações clínicas presentes e a prevenir as suas possíveis complicações.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, antimetabolitos  
Código ATC: L01BC59

#### Mecanismo de ação

Lonsurf é composto por trifluridina um antineoplásico análogo da timidina (um nucleosídeo-base) e por tipiracilo um inibidor da timidina fosforilase (TPase), numa razão molar de 1:0,5 (relação peso, 1:0,471).

Após a captação pelas células cancerígenas, a trifluridina é fosforilada pela timidina quinase e metabolizada nas células num substrato do ácido desoxirribonucleico (ADN), sendo incorporada diretamente no ADN, interferindo assim com a função do ADN para prevenir a proliferação da célula. Mas, como a trifluridina é rapidamente degradada pela TPase e prontamente metabolizada pelo efeito de primeira passagem após a administração oral, daí a inclusão do inibidor de TPase, o cloridrato de tipiracilo.

Em estudos não clínicos, a trifluridina e o cloridrato de tipiracilo demonstraram uma ação antitumoral contra ambas as linhas celulares de cancro colo-rectal resistentes e sensíveis ao 5-Fluorouracilo (5-FU).

A atividade citotóxica da trifluridina / cloridrato de tipiracilo contra vários xenoenxertos de tumor humano está altamente correlacionada com a quantidade de trifluridina incorporada no ADN, o que sugere ser este o principal mecanismo de ação.

### Efeitos farmacodinâmicos

Lonsurf não teve efeito clinicamente relevante no prolongamento do intervalo QT/QTc em comparação com o placebo num estudo em aberto realizado em doentes com tumores sólidos em estado avançado.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Cancro colo-rectal metastático*

A segurança e eficácia clínicas de Lonsurf foram avaliadas num estudo internacional de fase III (RECOURSE), controlado em dupla ocultação contra placebo, aleatorizado, realizado em doentes pré-tratados com cancro colo-rectal metastático. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global (OS) e os objetivos secundários foram a sobrevivência livre de progressão da doença (PFS), a taxa de resposta global (ORR) e a taxa de controlo da doença (DCR).

No total, 800 doentes foram aleatorizados de 2:1 para lhes ser administrado Lonsurf (N = 534) associado aos melhores cuidados de suporte (*best supportive care* - BSC) ou placebo (N = 266) associado aos BSC. A dose de Lonsurf foi baseada na ASC com uma dose inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose. Durante o estudo o tratamento foi administrado por via oral duas vezes por dia, após o pequeno-almoço e o jantar, durante 5 dias depois com intervalo de 2 dias sem terapêutica, durante 2 semanas, seguidas por um período de 14 dias sem terapêutica, este ciclo repetiu-se a cada 4 semanas. Os doentes continuaram a terapêutica até à progressão da doença ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável (ver secção 4.2).

Nos 800 doentes aleatorizados, a idade mediana era 63 anos, sendo 61% do sexo masculino, 58% caucasianos/raça branca, 35% asiáticos/orientais, 1% negros/afro-americanos e todos os doentes tinham uma capacidade funcional (PS) inicial segundo o ECOG de 0 ou 1. O local primário da doença foi o colon (62%) ou o reto (38%). No início do estudo o gene KRAS era do tipo selvagem (49%) ou com mutação (51%). A mediana do número dos regimes terapêuticos prévios para a doença metastática foi 3. Todos os doentes tinham recebido tratamento prévio de quimioterapia com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. Todos com exceção de um doente receberam bevacizumab e todos, à exceção de 2 doentes com tumores KRAS tipo selvagem receberam panitumumab ou cetuximab. Os dois grupos de tratamento foram comparáveis relativamente às características demográficas e à doença, no início do estudo.

Uma análise da sobrevivência global (OS) do estudo, realizada como previsto em 72% (N = 574) dos casos, demonstrou um benefício com significado clínico e estatisticamente significativo na sobrevivência com Lonsurf associado aos BSC, em comparação com placebo associado aos BSC (*hazard ratio*: 0,68; 95% intervalo de confiança [IC] [0,58 a 0,81]; p < 0.0001) e uma sobrevivência global mediana de 7,1 meses vs 5,3 meses, respetivamente; com taxas de sobrevivência a 1 ano de 26,6% e 17,6%, respetivamente. A PFS melhorou significativamente nos doentes que tomaram Lonsurf associado aos BSC (*hazard ratio*: 0,48; IC 95% [0,41 a 0,57]; p < 0.0001 (ver Tabela 7, Figura 1 e Figura 2).

**Tabela 7: Resultados de eficácia do estudo da Fase III (RECOURSE) em doentes com cancro colo-rectal metastático**

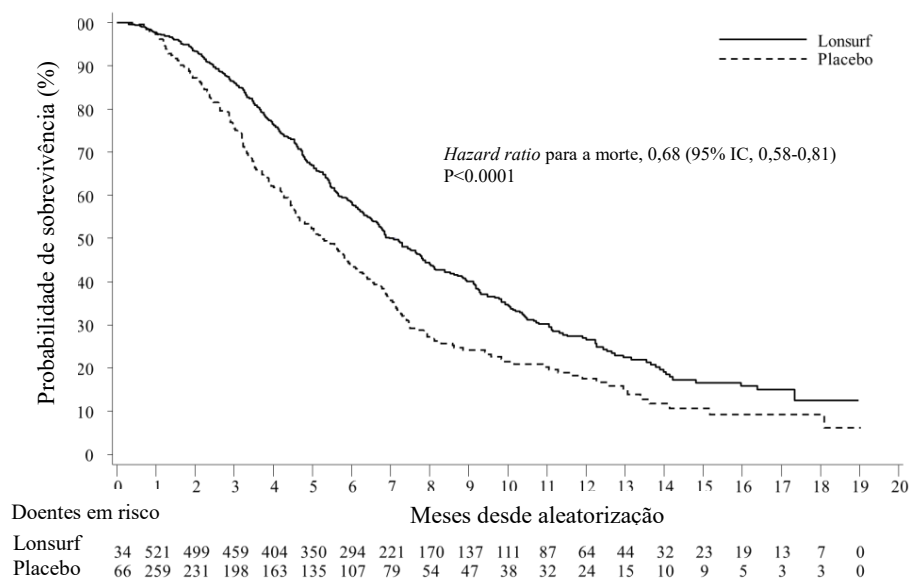
	<b>Lonsurf associado aos BSC (N=534)</b>	<b>Placebo associado aos BSC (N=266)</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
Número de mortes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Sobrevivência mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	7,1 [6,5 a 7,8]	5,3 [4,6 a 6,0]
<i>hazard ratio</i> [IC 95%]	0,68 [0,58 a 0,81]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	< 0.0001 (teste unilateral e bilateral)	
<b>Sobrevivência livre de progressão da doença</b>		
Número de progressões ou mortes, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
PFS mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9 a 2,1]	1,7 [1,7 a 1,8]
<i>Hazard ratio</i> [IC 95%]	0,48 [0,41 a 0,57]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	<0.0001 (teste unilateral e bilateral)	

<sup>a</sup> Estimativa *Kaplan-Meier*.

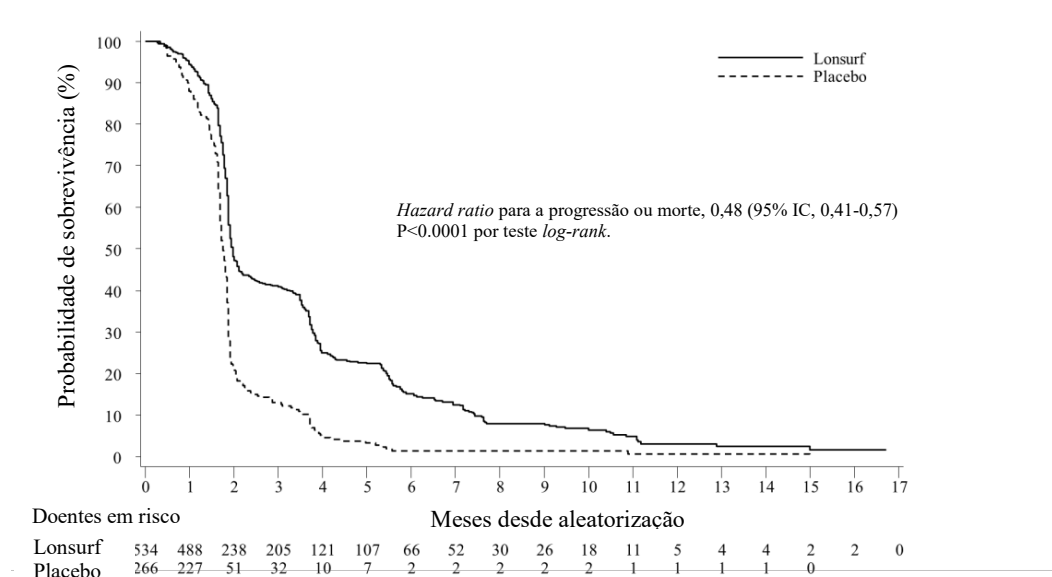
<sup>b</sup> Metodologia de *Brookmeyer e Crowley*

<sup>c</sup> Teste *log-rank* estratificado (estratos: estado KRAS, o tempo desde o diagnóstico da primeira metástase, região)

**Figura 1: Curvas de *Kaplan-Meier* da sobrevivência global em doentes com cancro colo-rectal metastático**



**Figura 2: Curvas de *Kaplan-Meier* da sobrevivência livre de progressão da doença em doentes com cancro colo-rectal metastático**



Uma análise atualizada da sobrevivência global, realizada em 89% (N = 712) dos casos, confirmou o significado clínico e a significância estatística do benefício em termos de sobrevivência de Lonsurf associado aos BSC em comparação com placebo associado aos BSC (*hazard ratio*: 0,69; 95% IC [0,59 a 0,81];  $p < 0.0001$ ) e a OS mediana foi de 7,2 meses vs 5,2 meses; com taxas de sobrevivência a 1 ano de 27,1% e 16,6%, respetivamente.

Os benefícios da OS e PFS foram consistentemente observados, em todos os subgrupos relevantes pré-especificados, incluindo raça, região geográfica, idade (< 65; ≥ 65), sexo, PS ECOG, mutação KRAS, tempo desde o diagnóstico da primeira metástase, número de locais metastizados e local do tumor primário. O benefício de Lonsurf na sobrevivência manteve-se após o ajuste de todos os fatores de prognóstico significativos, como o tempo desde o diagnóstico da primeira metástase, PS ECOG e o número de locais metastizados (*hazard ratio*: 0,69, IC 95% [0,58 a 0,81]).

Sessenta e um por cento (61%, N = 485) de todos os doentes aleatorizados receberam uma fluoropirimidina como parte do seu último regime de tratamento antes da aleatorização, dos quais 455 (94%) foram refratários à fluoropirimidina nessa altura. Nestes doentes o benefício de OS com Lonsurf manteve-se (*hazard ratio*: 0,75, IC 95% [0,59 a 0,94]).

Dezoito por cento (18%, N = 144) de todos os doentes aleatorizados receberam regorafenib antes da aleatorização. Entre estes doentes, o benefício de Lonsurf na OS manteve-se (*hazard ratio*: 0,69, 95% IC [0,45 a 1,05]). O efeito também se manteve nos doentes que nunca tinham sido tratados com regorafenib (*hazard ratio*: 0,69, 95% IC [0,57 a 0,83]).

A DCR (*disease control rate* - resposta completa ou resposta parcial ou doença estável) foi significativamente mais elevada nos doentes tratados com Lonsurf (44% vs 16%,  $p < 0.0001$ ).

O tratamento com Lonsurf associado aos BSC resultou no prolongamento estatisticamente significativo do PS <2 em comparação com o placebo associado aos BSC. O tempo mediano para o PS ≥ 2 para o grupo Lonsurf e para o grupo placebo foi de 5,7 meses e 4,0 meses, respetivamente, com um *hazard ratio* de 0,66 (95% IC [0,56 a 0,78]),  $p < 0.0001$ .

### Cancro gástrico metastático

A eficácia clínica e segurança de Lonsurf foram avaliadas num estudo internacional de fase III (TAGS), aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, realizado em doentes com cancro gástrico metastático (incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica), que tinham sido previamente tratados com, pelo menos, dois regimes de tratamento sistémico para doença avançada (incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, platina e taxano ou irinotecano) e, se apropriado,



associados a terapia direcionada para o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global (OS) e os objetivos secundários foram a sobrevivência livre de progressão da doença (PFS), taxa de resposta global (ORR), taxa de controlo da doença (DCR), tempo até deterioração do PS ECOG  $\geq 2$  e qualidade de vida. As avaliações tumorais, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1, foram realizadas pelo investigador/radiologista local, a cada 8 semanas.

No total, 507 doentes foram aleatorizados, na proporção de 2: 1, para lhes ser administrado Lonsurf (N = 337) associado aos melhores cuidados de suporte (BSC) ou placebo (N = 170) associados aos BSC. A dose de Lonsurf foi baseada na ASC, com uma dose inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose. O tratamento em estudo foi administrado por via oral, duas vezes por dia, após o pequeno-almoço e o jantar, durante 5 dias por semana, com intervalo de 2 dias sem terapêutica, durante 2 semanas; seguido por um período de 14 dias de intervalo na terapêutica; repetindo-se este ciclo a cada 4 semanas. Os doentes prosseguiram a terapêutica até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 4.2).

Dos 507 doentes aleatorizados, a idade mediana era 63 anos, 73% eram do sexo masculino, 70% de raça branca, 16% asiáticos e <1% negros/afro-americanos; sendo que todos os doentes tinham um PS inicial segundo o ECOG de 0 ou 1. O seu cancro primário era gástrico (71,0%) da junção gastroesofágica (28,6%) ou ambos (0,4%). A mediana do número dos regimes terapêuticos prévios para doença metastática foi 3. Quase todos os doentes (99,8%) foram tratados previamente com fluoropirimidina, 100% com platina e 90,5% com taxanos. Aproximadamente metade (55,4%) dos doentes foram tratados previamente com irinotecano, 33,3% receberam previamente ramucirumab e 16,6% receberam terapêutica direcionada prévia anti-HER2. Os 2 grupos de tratamento foram considerados comparáveis relativamente às características demográficas e à doença, no início do estudo.

Uma análise da OS do estudo, realizada como previsto em 76% (N = 384) dos casos, demonstrou que Lonsurf em associação aos BSC resultou numa melhoria estatisticamente significativa na OS, quando comparada com placebo em associação aos BSC com um *hazard ratio* (HR) de 0,69 (95% IC: 0,56 a 0,85; valores-p para 1 e 2 lados foram 0.0003 e 0.0006, respetivamente) correspondendo a uma redução de 31% do risco de morte no grupo de Lonsurf. A mediana da OS foi 5,7 meses (95% IC: 4,8 a 6,2) para o grupo Lonsurf comparativamente com 3,6 meses (IC 95%: 3,1 a 4,1) para o grupo placebo; com taxas de sobrevivência a 1 ano de 21,2% e 13,0%, respetivamente.

A PFS melhorou significativamente em doentes que receberam Lonsurf em associação aos BSC, quando comparada com placebo em associação aos BSC (HR de 0,57; 95% IC [0,47 a 0,70],  $p < 0.0001$ ) (ver Tabela 8, Figura 3 e Figura 4).

**Tabela 8: Resultados de eficácia do estudo de Fase III (TAGS) em doentes com cancro gástrico metastático**

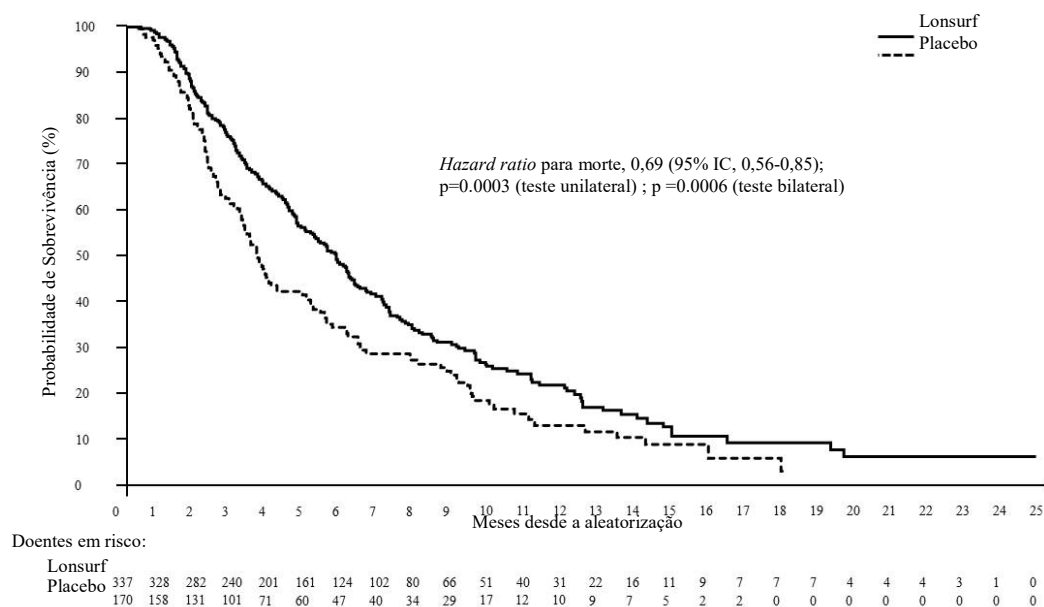
	<b>Lonsurf associado aos BSC (N=337)</b>	<b>Placebo associado aos BSC (N=170)</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
Número de mortes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Sobrevivência mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5,7 [4,8 a 6,2]	3,6 [3,1 a 4,1]
<i>hazard ratio</i> [IC 95%]	0,69 [0,56 a 0,85]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	0.0003 (teste unilateral), 0.0006 (teste bilateral)	
<b>Sobrevivência livre de progressão da doença</b>		
Número de progressões ou mortes, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
PFS mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9 a 2,3]	1,8 [1,7 a 1,9]
<i>Hazard ratio</i> [IC 95%]	0,57 [0,47 a 0,70]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	<0.0001 (teste unilateral e bilateral)	

<sup>a</sup> Estimativa *Kaplan-Meier*.

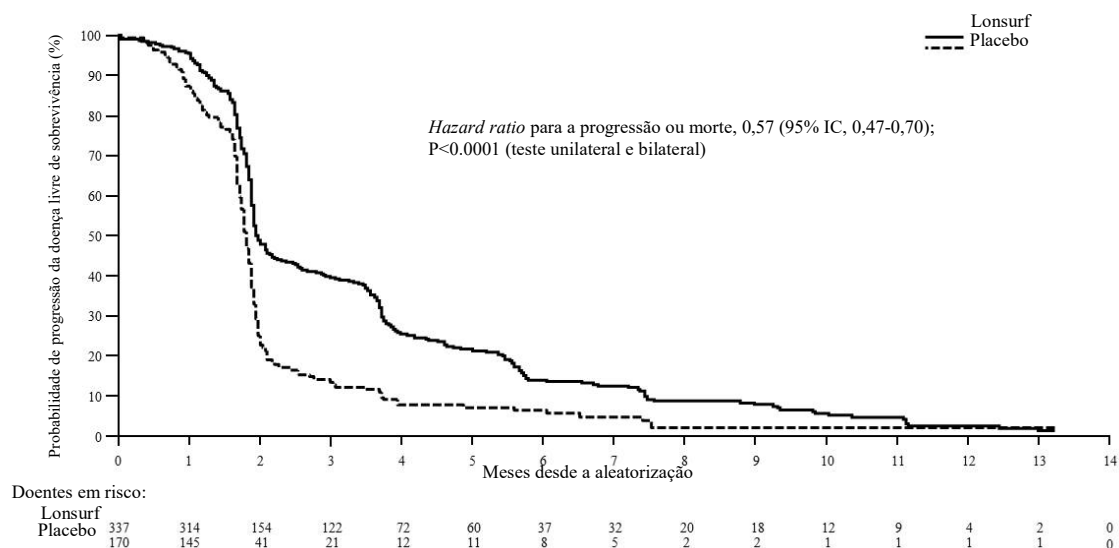
<sup>b</sup> Metodologia de *Brookmeyer e Crowley*

<sup>c</sup> Teste *log-rank* estratificado (estratos: estado KRAS, o tempo desde o diagnóstico da primeira metástase, região)

**Figure 3: Curvas de *Kaplan-Meier* da sobrevivência global em doentes com cancro gástrico metastático**



**Figure 4: Curvas de *Kaplan-Meier* de sobrevivência livre de progressão da doença em doentes com cancro gástrico metastático**



Os benefícios da OS e PFS foram observados consistentemente, em todos os estratos aleatorizados e na maioria dos subgrupos pré-definidos, incluindo sexo, idade (<65; ≥ 65 anos), origem étnica, ECOG PS, terapêutica prévia com ramucirumab, terapêutica prévia com irinotecano, número de regimes anteriores (2; 3; ≥ 4), gastrectomia prévia, local do tumor primário (gástrico; junção gastroesofágica) e *status*-HER2 determinado.

A ORR (resposta completa + resposta parcial) não foi significativamente maior em doentes tratados com Lonsurf (4,5% vs 2,1%;  $p = 0.2833$ ), mas a DCR (resposta completa ou resposta parcial ou doença estável) foi significativamente maior em doentes tratados com Lonsurf (44,1% vs 14,5%;  $p < 0.0001$ ).

A mediana do tempo até deterioração do PS ECOG para  $\geq 2$  foi de 4,3 meses para o grupo Lonsurf comparativamente com 2,3 meses para o grupo placebo com HR de 0,69 (IC 95%: 0,562 a 0,854), valor de  $p = 0.0005$ .

### População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lonsurf em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do cancro colo-rectal metastático refratário e no cancro gástrico metastático refratário (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### Idosos

Os dados existentes em doentes tratados com Lonsurf com 75 anos ou mais são limitados (87 doentes [10%] em dados agregados dos estudos RECURSE e TAGS, dos quais 2 doentes tinham 85 anos ou mais). O efeito de Lonsurf na sobrevivência global foi similar em doentes  $< 65$  anos e  $\geq 65$  anos de idade.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral de Lonsurf com [14C]-trifluridina, pelo menos 57% da trifluridina administrada foi absorvida e só 3% da dose foi excretada pelas fezes. Após a administração oral de Lonsurf com [14C]-cloridrato de tipiracilo, pelo menos 27% do cloridrato de tipiracilo administrado foi absorvido e 50% da dose total radioativa foi quantificada nas fezes, o que sugere a absorção gastrointestinal moderada do cloridrato de tipiracilo.

Após a administração de uma dose única de Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) em doentes com tumores sólidos em estadió avançado, o tempo médio para o pico de concentrações plasmáticas ( $t_{\text{max}}$ ) de trifluridina e cloridrato de tipiracilo foi cerca de 2 e 3 horas, respetivamente.

Nas análises farmacocinéticas (PK) da administração de doses múltiplas de Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ , duas vezes por dia, durante 5 dias por semana, com 2 dias sem terapêutica durante 2 semanas, seguidas de intervalo terapêutico de 14 dias, ciclo repetido todas as 4 semanas), a área sob a curva de concentração da trifluridina de 0 à última concentração medida ( $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ ) foi aproximadamente 3 vezes superior e a concentração máxima ( $C_{\text{max}}$ ) foi aproximadamente 2 vezes superior após a administração da dose múltipla de Lonsurf (Dia 12 do Ciclo 1) ao verificado após uma dose única (Dia 1 do Ciclo 1).

No entanto, não houve acumulação de cloridrato de tipiracilo, nem acumulação adicional de trifluridina com os sucessivos ciclos (Dia 12 dos Ciclos 2 e 3) de administração de Lonsurf. Após a administração de doses múltiplas de Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$  duas vezes por dia) em doentes com tumores sólidos em estadió avançado, o tempo médio para o pico de concentrações plasmáticas ( $t_{\text{max}}$ ) de trifluridina e cloridrato de tipiracilo foi de cerca de 2 e 3 horas, respetivamente.

### *Contribuição do cloridrato de tipiracilo*

A administração de uma dose única de Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ ) aumentou a média  $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  de trifluridina 37 vezes e a  $C_{\text{max}}$  22 vezes com uma variabilidade reduzida em comparação com a trifluridina administrada isoladamente ( $35 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ ).

### *O efeito dos alimentos*

Quando Lonsurf na dose única de 35 mg/m<sup>2</sup> foi administrado em 14 doentes com tumores sólidos após uma refeição padronizada com elevado teor de gorduras e calorias, a área sob a curva (AUC) de concentração da trifluridina não se alterou, mas a C<sub>max</sub> de trifluridina e a C<sub>max</sub> e a AUC do cloridrato de tipiracilo diminuíram aproximadamente 40% em comparação com os doentes que estavam em jejum. Nos ensaios clínicos Lonsurf foi administrado cerca de 1 hora após o pequeno-almoço e o jantar (ver secção 4.2).

### Distribuição

A ligação da trifluridina às proteínas plasmáticas humanas foi superior a 96%, sendo que a trifluridina ligou-se sobretudo à albumina do soro humano. A ligação às proteínas do plasma do cloridrato de tipiracilo foi inferior a 8%. Após uma dose única de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) em doentes com tumores sólidos em estadió avançado, o volume aparente de distribuição (Vd/F) para a trifluridina e para o cloridrato de tipiracilo foi de 21 e 333 litros, respetivamente.

### Biotransformação

A trifluridina foi eliminada principalmente pelo metabolismo via TPase para formar um metabolito inativo, o FTY. A trifluridina absorvida foi metabolizada e excretada na urina como FTY e isómeros glucoronidos de trifluridina. Foram detetados outros metabolitos menores, 5-carboxiuracilo e 5-carboxi-2'-deoxiuridina, no plasma e na urina, mas em níveis baixos ou residuais.

O cloridrato de tipiracilo não foi metabolizado na fração S9 do fígado humano ou nos hepatócitos humanos criopreservados. O cloridrato de tipiracilo foi o principal componente e o 6-hidroximetiluracilo foi o mais consistente metabolito no plasma humano, urina e fezes.

### Eliminação

Após a administração de dose múltipla de Lonsurf na dose e regime recomendados, a semivida de eliminação média (t<sub>1/2</sub>) da trifluridina no Dia 1 do Ciclo 1 e no Dia 12 do Ciclo 1 foram 1,4 horas e 2,1 horas, respetivamente. Os valores médios de t<sub>1/2</sub> para o cloridrato de tipiracilo no Dia 1 do Ciclo 1 e no Dia 12 do Ciclo 1 foram 2,1 horas e 2,4 horas, respetivamente.

Após uma dose única de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) em doentes com tumores sólidos em estadió avançado, a depuração oral (CL/F) para a trifluridina e para o cloridrato de tipiracilo foi 10.5 L/hr e 109 L/h, respetivamente. Após a administração oral da dose única de Lonsurf com [14C]-trifluridina, a excreção cumulativa total de radioatividade foi 60% da dose administrada. A maior parte da radioatividade foi eliminada na urina (55% da dose) em 24 horas, tendo a excreção nas fezes e no ar expirado sido inferior a 3% para ambos. Após a administração oral da dose única de Lonsurf com [14C]-cloridrato de tipiracilo, a radioatividade recuperada foi 77% da dose, o que correspondeu a 27% de excreção urinária e 50% de excreção fecal.

### Linearidade/Não-linearidade

Num estudo de determinação da dose (15 a 35 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia), AUC de 0 a 10 horas (AUC<sub>0-10</sub>) da trifluridina tendeu a aumentar mais do que se esperava tendo por base o aumento da dose; no entanto, a depuração oral (CL/F) e o aparente volume de distribuição (Vd/F) da trifluridina foram em geral constantes no intervalo de dose de 20 a 35 mg/m<sup>2</sup>. Quanto aos outros parâmetros de exposição da trifluridina e do cloridrato de tipiracilo, estes pareceram ser proporcionais à dose.

### Farmacocinética em populações especiais

#### *Idade, género e raça*

Com base na análise farmacocinética (PK) da população, a idade, o género ou a raça não tiveram efeito estatisticamente significativo na farmacocinética da trifluridina e do cloridrato de tipiracilo.

### *Compromisso renal*

Dos 533 doentes no estudo RECURSE que tomaram Lonsurf, 306 (57%) doentes tinham função renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min), 178 (33%) compromisso renal ligeiro ( $\text{CrCl}$  60 a 89 ml/min) e 47 (9%) compromisso renal moderado ( $\text{CrCl}$  30 a 59 ml/min), estando em falta os dados relativos a 2 doentes. Os doentes com compromisso renal grave não foram incluídos no estudo.

Tendo por base a análise PK da população, a exposição de Lonsurf nos doentes com compromisso renal ligeiro ( $\text{CrCl} = 60$  a 89 ml/min) foi semelhante à dos doentes com função renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90$  ml/min). Uma elevada exposição de Lonsurf foi observada em doentes com compromisso renal moderado ( $\text{CrCl} = 30$  a 59 ml/min). A depuração de creatinina estimada foi uma co-variável significativa para a CL/F em ambos os modelos de trifluridina e cloridrato do tipiracilo. A média da razão relativa das AUCs em doentes com compromisso renal ligeiro ( $n=38$ ) e moderado ( $n=16$ ) em comparação com os doentes com função renal normal ( $n=84$ ) foi 1,31 e 1,43 para a trifluridina, respetivamente, e 1,34 e 1,65 para o cloridrato de tipiracilo, respetivamente.

Num estudo específico, as PKs de trifluridina e de cloridrato de tipiracilo foram avaliadas em doentes oncológicos com função renal normal ( $\text{CrCl} \geq 90$  mL/min,  $N = 12$ ), compromisso renal ligeiro ( $\text{CrCl} = 60$  a 89 mL/min,  $N = 12$ ), compromisso renal moderado ( $\text{CrCl} = 30$  a 59 mL/min,  $N = 11$ ) ou compromisso renal grave ( $\text{CrCl} = 15$  a 29 mL/min,  $N = 8$ ). Os doentes com compromisso renal grave receberam uma dose inicial ajustada de 20 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia (reduzida para 15 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com base na segurança e tolerabilidade individual). O efeito do compromisso renal após administração repetida foi um aumento de 1,6 e 1,4 vezes na exposição total à trifluridina em doentes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, em comparação com doentes com função renal normal; A  $C_{\text{max}}$  permaneceu semelhante. A exposição total ao cloridrato de tipiracilo após administração repetida foi 2,3 e 4,1 vezes maior em doentes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, em comparação com doentes com função renal normal; estando isto associado a uma depuração mais reduzida, com aumento do compromisso renal. A PK da trifluridina e do cloridrato de tipiracilo não foi avaliada em doentes com doença renal em fase terminal ( $\text{CrCl}$  inferior a 15 ml/min ou requerendo diálise) (ver secções 4.2 e 4.4).

### *Compromisso hepático*

Com base na análise PK da população, os parâmetros da função hepática, incluindo a fosfatase alcalina (ALP, 36-2322 U/l), o aspartato aminotransferase (AST, 11-197 U/l), a alanina aminotransferase (ALT, 5-182 U/l) e a bilirrubina total (0,17-3,20 mg/dl) não foram co-variáveis significativas para os parâmetros farmacocinéticos da trifluridina ou do cloridrato do tipiracilo. A depuração da trifluridina foi significativamente afetada pela albumina sérica com uma correlação negativa. Para valores baixos de albumina de 2,2 a 3,5 g/dl os valores da depuração correspondente situaram-se entre 4,2 a 3,1 l/h.

Num estudo específico, as PK de trifluridina e cloridrato de tipiracilo foram avaliadas em doentes oncológicos com compromisso hepático ligeiro ou moderado (critérios do *National Cancer Institute* [NCI] do Grupo B e C, respetivamente) e em doentes com função hepática normal. Com base em dados limitados e com uma variabilidade considerável, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos dos doentes com função hepática normal comparativamente com os doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não foi observada correlação entre a trifluridina, com os parâmetros PK e a AST e/ou bilirrubina total no sangue nem com o cloridrato de tipiracilo. O tempo de semivida ( $t_{1/2}$ ) e a taxa de acumulação de trifluridina e cloridrato de tipiracilo foram semelhantes entre os doentes com função hepática moderada, ligeira e normal.

Não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 4.2).

## *Gastrectomia*

A influência da gastrectomia sobre os parâmetros farmacocinéticos não foi possível ser avaliada na análise farmacocinética da população devido ao número diminuto de doentes submetidos a gastrectomia (1% do total).

### Estudos de interação *in vitro*

A trifluridina é um substrato da TPase, mas não é metabolizada pelo citocromo P450 (CYP). O cloridrato de tipiracilo não é metabolizado pela fração S9 do fígado humano ou nos hepatócitos criopreservados.

Estudos *in vitro* indicaram que a trifluridina, o cloridrato do tipiracilo e o FTY (metabolito inativo da trifluridina) não inibem as isoformas CYP testadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). A avaliação *in vitro* demonstrou que a trifluridina, o cloridrato do tipiracilo e o FTY não tiveram efeito indutor sobre o CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5 humanos. Assim, não é expectável que a trifluridina e o cloridrato do tipiracilo cause ou esteja sujeita a uma interação significativa do fármaco mediado pelo CYP.

A avaliação *in vitro* da trifluridina e do cloridrato do tipiracilo foi conduzida utilizando transportadores de captação e efluxo humanos (trifluridina com MDR1, OATP1B1, OATP1B3 e BCRP; cloridrato do tipiracilo com OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 e BCRP). Nem a trifluridina nem o cloridrato de tipiracilo são inibidores de ou substrato para os transportadores de captação e efluxo humanos com base em estudos *in vitro*, exceto para o OCT2 e MATE1. O cloridrato de tipiracilo foi um inibidor de OCT2 e MATE1 *in vitro*, mas em concentrações substancialmente mais elevadas do que a  $C_{max}$  do plasma humano em estado estacionário. Assim, é pouco provável existir uma interação com outros medicamentos, nas doses recomendadas, devido à inibição de OCT2 e MATE1. O transporte do cloridrato do tipiracilo pelo OCT2 e MATE1 pode ser afetado quando Lonsurf é administrado concomitantemente com os inibidores de OCT2 e MATE1.

### Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A eficácia e segurança de Lonsurf no cancro colo-rectal metastático foram comparadas entre dois grupos um com alta exposição (superior à mediana) e outro com baixa exposição (inferior ou igual à mediana) baseado no valor mediano da AUC da trifluridina. A OS parece ser mais favorável no grupo da AUC com alta exposição comparativamente ao grupo da AUC com baixa (mediana da OS de 9,3 vs 8,1 meses, respetivamente).

Todos os grupos das AUC mostraram ser melhores que o placebo no período de seguimento. A incidência de neutropenia Grau  $\geq 3$  foi mais elevada no grupo de AUC com trifluridina alta (47,8%) comparativamente ao grupo da AUC com trifluridina baixa (30,4%)

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Toxicidade por dose repetida

A avaliação toxicológica da trifluridina / cloridrato do tipiracilo foi realizada em ratos, cães e macacos. Os órgãos alvo identificados foram os sistemas linfático e hematopoiético e o trato gastrointestinal. Todas as alterações, isto é, leucopenia, anemia, hipoplasia da medula óssea, alterações atróficas nos tecidos linfáticos e hematopoiéticos e no trato gastrointestinal, foram reversíveis no período de 9 semanas após a suspensão da terapêutica. Foi observado branqueamento, quebra e mal oclusão nos dentes dos ratos tratados com trifluridina e cloridrato de tipiracilo, os quais são considerados roedores específicos por isso não relevantes para o ser humano.

### Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram efetuados estudos a longo prazo para avaliar o potencial carcinogénico da trifluridina / cloridrato de tipiracilo em animais. A trifluridina demonstrou ser genotóxica num ensaio de mutação

reversa em bactérias, num ensaio de aberrações cromossómicas em células de mamíferos em cultura e num teste de micronúcleos em ratinhos. Assim, Lonsurf deve ser considerado como potencialmente carcinogénico.

### Toxicidade reprodutiva

Os resultados dos estudos em animais não demonstraram um efeito da trifluridina e do cloridrato de tipiracilo sobre a fertilidade dos ratos machos e fêmeas. O aumento do corpo lúteo e dos embriões observados em ratos fêmea em doses elevadas não foi considerado adverso (ver secção 4.6). Lonsurf mostrou causar letalidade e toxicidade embrionária-fetal em ratos fêmea grávidas quando administrado em doses inferiores às clinicamente utilizadas. Não foram efetuados estudos de toxicidade perinatais e pós-natais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Amido pregelatinizado  
Ácido esteárico

#### Revestimento por película

##### *Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose  
Macrogol (8000)  
Dióxido de titânio (E171)  
Estearato de magnésio

##### *Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimidos revestidos por película*

Hipromelose  
Macrogol (8000)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Estearato de magnésio

#### Tinta para impressão

Shellac  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Dióxido de titânio (E171)  
Laca de alumínio indigo carmim  
Cera Carnauba  
Talco

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister alumínio/alumínio com excicante (óxido de cálcio) laminado contendo 10 comprimidos.

Cada embalagem contém 20, 40 ou 60 comprimidos revestidos por película,

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

As mãos devem ser lavadas após mexer nos comprimidos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
França

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1096/001-006

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 25 de abril de 2016

Data da última renovação:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

12/2020.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.