

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 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 combinação com bevacizumab para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal (CCR) metastático que receberam previamente dois regimes terapêuticos antineoplásicos incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e/ou agentes anti-EGFR.

Lonsurf está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com cancro colo-rectal metastático 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, em monoterapia ou em combinação com bevacizumab 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, até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver secção 4.4).

Quando Lonsurf é utilizado em combinação com bevacizumab no tratamento do CCR metastático, a dose de bevacizumab é de 5 mg/kg de peso corporal administrado uma vez a cada 2 semanas. Consulte as informações completas do medicamento bevacizumab.

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	$< 0,5 \times 10^9/L$	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Plaquetas	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$

<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 (<math>&lt; 0,5 \times 10^9/L</math>) ou trombocitopenia (<math>&lt; 25 \times 10^9/L</math>) 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 <math>5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}</math> em relação ao nível da dose anterior (Tabela 4).</li> <li>• As reduções da dose são permitidas até um mínimo de <math>20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}</math> duas vezes ao dia (ou <math>15 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dose}</math> 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 ( $\text{m}^2$ )	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 <math>35 \text{ mg}/\text{m}^2</math> para <math>30 \text{ mg}/\text{m}^2</math></b>					
<b><math>30 \text{ mg}/\text{m}^2</math></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
$\geq 2,29$	70	2	2	140	
<b>Redução da dose de nível 2: De <math>30 \text{ mg}/\text{m}^2</math> para <math>25 \text{ mg}/\text{m}^2</math></b>					
<b><math>25 \text{ mg}/\text{m}^2</math></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 ≥ 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, TAGS e SUNLIGHT respetivamente 9,4%, 17,3% e 19,5% dos doentes incluídos no grupo Lonsurf receberam G-CSF predominantemente para utilização terapêutica.

No estudo SUNLIGHT, 29,3% dos doentes incluídos no grupo Lonsurf com bevacizumab receberam G-CSF incluindo 16,3% para utilização terapêutica.

### Toxicidade gastrointestinal

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

Doentes com náuseas, vómitos, 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). Doentes que desejam conceber uma criança devem ser aconselhados a procurar aconselhamento reprodutivo e criopreservação do óvulo ou do esperma antes de iniciar o tratamento com Lonsurf.

### **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 mais graves observadas em doentes a tomar Lonsurf são supressão da medula óssea e toxicidade gastrointestinal (ver secção 4.4).

#### *Lonsurf em monoterapia*

O perfil de segurança de Lonsurf em monoterapia é baseado em dados agregados de 1114 doentes com cancro colo-rectal ou gástrico metastático em estudos clínicos controlados de fase III.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 30\%$ ) são neutropenia (53% [34%  $\geq$  Grau 3]), náuseas (31% [1%  $\geq$  Grau 3]), fadiga (31% [4%  $\geq$  Grau 3]) e anemia (30% [11%  $\geq$  Grau 3]).

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

#### *Lonsurf em combinação com bevacizumab*

O perfil de segurança de Lonsurf em combinação com bevacizumab é baseado em dados de 246 doentes com cancro colo-rectal metastático no estudo clínico controlado de fase III (SUNLIGHT).

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 30\%$ ) são neutropenia (69% [48%  $\geq$  Grau 3]), fadiga (35% [3%  $\geq$  Grau 3]) e náusea (33% [1%  $\geq$  Grau 3]).

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 2\%$ ) que resultam na descontinuação do tratamento, redução da dose, adiamento da administração ou interrupção do Lonsurf quando utilizado em combinação com bevacizumab são neutropenia, fadiga, trombocitopenia, náusea e anemia.

Quando Lonsurf é utilizado em combinação com bevacizumab, a frequência das reações adversas seguintes aumentou em comparação a Lonsurf como monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia grave (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%), estomatite (11% vs 6%).

#### Lista em tabela de reações adversas

As reações adversas observadas a partir dos 533 doentes com cancro colo-rectal metastático, tratados, no estudo clínico controlado por placebo de fase III (RECOURSE), dos 335 doentes com cancro gástrico metastático, tratados no estudo clínico controlado por placebo de fase III (TAGS), dos 246 doentes tratados para o cancro colo-rectal metastático com Lonsurf em monoterapia e dos 246 doentes tratados com Lonsurf em combinação com bevacizumab no estudo clínico controlado de fase III (SUNLIGHT) 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.

Reações adversas conhecidas por ocorrerem com Lonsurf administrado isoladamente ou com bevacizumab podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, mesmo que essas reações não tenham sido notificadas em estudos clínicos com terapia combinada.

As reações adversas 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  $< 1/100$ ); e raro ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ )

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

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

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA) <sup>a</sup>	Reações Adversas	Frequência	
		Monoterapia	Combinação com bevacizumab
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias baixas	Frequente	-
	Sépsia neutropénica	Pouco Frequente	-
	Infeção do trato biliar	Pouco Frequente	-
	Infeção	Pouco Frequente	Frequente
	Infeção do trato urinário	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Infeção bacteriana	Pouco Frequente	-
	Infeção por Candida	Pouco Frequente	-
	Conjuntivite	Pouco Frequente	-
	Herpes Zóster	Pouco Frequente	-
	Gripe	Pouco Frequente	-
	Infeção das vias respiratórias superiores	Pouco Frequente	-
	Enterite infecciosa	Raro	-
	Choque séptico <sup>b</sup>	Raro	-
	Gengivite	Raro	Pouco Frequente
	Tinha do Pé	Raro	-
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Dor oncológica	Pouco Frequente	-
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito Frequente	Muito Frequente
	Neutropenia	Muito Frequente	Muito Frequente
	Leucopenia	Muito Frequente	Frequente
	Trombocitopenia	Muito frequente	Muito Frequente
	Neutropenia febril	Frequente	Pouco Frequente
	Linfopenia	Frequente	Frequente
	Pancitopenia	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Eritropenia	Pouco Frequente	-
	Leucocitose	Pouco Frequente	-
	Monocitopenia	Pouco Frequente	-
	Monocitose	Pouco Frequente	-
Granulocitopenia	Raro	-	
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	Diminuição do apetite	Muito Frequente	Muito Frequente
	Hipoalbuminemia	Frequente	Pouco Frequente
	Desidratação	Pouco Frequente	-
	Hiperglicemia	Pouco Frequente	Pouco Frequente

	Hipercaliemia	Pouco Frequente	-
	Hipocalcemia	Pouco Frequente	-
	Hipocaliemia	Pouco Frequente	-
	Hiponatremia	Pouco Frequente	-
	Hipofosfatemia	Pouco Frequente	-
	Gota	Raro	-
	Hipernatremia	Raro	-
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade	Pouco Frequente	-
	Insónia	Pouco Frequente	-
Doenças do Sistema Nervoso	Disgeusia	Frequente	Frequente
	Tonturas	Pouco Frequente	Frequente
	Cefaleias	Pouco Frequente	Frequente
	Neuropatia Periférica	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Parestesia	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Letargia	Pouco Frequente	-
	Neurotoxicidade	Pouco Frequente	-
	Sensação de queimadura	Raro	-
	Disestesia	Raro	-
	Hiperestesia	Raro	-
	Hipoestesia	Raro	-
	Síncope	Raro	-
Afeções oculares	Catarata	Raro	-
	Diplopia	Raro	-
	Olho seco	Raro	-
	Visão turva	Raro	-
	Diminuição da acuidade visual	Raro	-
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem	Pouco Frequente	-
	Mal-estar do ouvido	Raro	-
Cardiopatias	Angina de peito	Pouco Frequente	-
	Arritmia	Pouco Frequente	-
	Palpitações	Pouco Frequente	-
Vasculopatias	Hipertensão	Pouco Frequente	Frequente
	Rubor	Pouco Frequente	-
	Hipotensão	Pouco Frequente	-
	Embolia	Raro	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Frequente	Frequente
	Embolia pulmonar <sup>b</sup>	Pouco Frequente	-

	Disfonia	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Tosse	Pouco Frequente	-
	Epistaxes	Pouco Frequente	-
	Rinorreia	Raro	Pouco Frequente
	Dor orofaríngea	Raro	-
	Derrame pleural	Raro	-
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito Frequente	Muito Frequente
	Vómitos	Muito Frequente	Muito Frequente
	Náuseas	Muito Frequente	Muito Frequente
	Dor abdominal	Frequente	Frequente
	Estomatite	Frequente	Muito Frequente
	Obstipação	Frequente	Frequente
	Íleo	Pouco Frequente	-
	Hemorragia gastrointestinal	Pouco Frequente	-
	Colite	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Ulceração da boca	Pouco Frequente	Frequente
	Afeção bucal	Pouco Frequente	Frequente
	Distensão abdominal	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Inflamação anal	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Dispepsia	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Flatulência	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Gastrite	Pouco Frequente	-
	Afeção de refluxo gastroesofágico	Pouco Frequente	-
	Glossite	Pouco Frequente	-
	Compromisso do esvaziamento gástrico	Pouco Frequente	-
	Esforço para vomitar	Pouco Frequente	-
	Anomalia dentária	Pouco Frequente	-
	Ascite	Raro	-
	Pancreatite aguda	Raro	-
	Subíleus	Raro	-
	Hálito com odor	Raro	-
	Pólipos bucais	Raro	-
	Enterocolite hemorrágica	Raro	-
Hemorragia gengival	Raro	-	
Esofagite	Raro	-	
Doença periodontal	Raro	-	

	Proctalgia	Raro	-
	Refluxo gástrico	Raro	-
Afeções hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frequente	Frequente
	Hepatotoxicidade	Pouco Frequente	-
	Dilatação biliar	Raro	-
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Frequente	Frequente
	Pele seca	Frequente	Frequente
	Prurido	Frequente	Pouco Frequente
	Erupção cutânea	Frequente	Pouco Frequente
	Anomalia das unhas	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar <sup>c</sup>	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Acne	Pouco Frequente	-
	Hiperidrose	Pouco Frequente	-
	Urticária	Pouco Frequente	-
	Bolhas	Raro	-
	Eritema	Raro	-
	Reações de fotossensibilidade	Raro	-
	Descamação da pele	Raro	-
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Pouco Frequente	Frequente
	Mialgia	Pouco Frequente	Frequente
	Fraqueza muscular	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Dor nas extremidades	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Dor óssea	Pouco Frequente	-
	Desconforto nos membros	Pouco Frequente	-
	Espasmos musculares	Pouco Frequente	-
	Tumefação articular	Raro	-
Doenças renais e urinárias	Proteinúria	Frequente	Pouco Frequente
	Insuficiência renal	Pouco Frequente	-
	Hematúria	Pouco Frequente	-
	Perturbação da micção	Pouco Frequente	-
	Cistite não-infeciosa	Raro	-
	Leucocitúria	Raro	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Alteração menstrual	Raro	Pouco Frequente
	Fadiga	Muito Frequente	Muito Frequente
	Pirexia	Frequente	Pouco Frequente

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Inflamação das mucosas	Frequente	Pouco Frequente
	Mal-estar geral	Frequente	-
	Edema	Frequente	-
	Deterioração geral do estado físico	Pouco Frequente	-
	Dor	Pouco Frequente	Pouco Frequente
	Sensação de alteração da temperatura corporal	Pouco Frequente	-
	Xerose	Raro	-
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso	Frequente	Frequente
	Aumento das enzimas hepáticas	Frequente	Frequente
	Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Frequente	Pouco Frequente
	Aumento da desidrogenase láctica no sangue	Pouco Frequente	-
	Aumento da proteína C reativa	Pouco Frequente	-
	Aumento da creatinina no sangue	Pouco Frequente	-
	Aumento da ureia no sangue	Pouco Frequente	-
	Diminuição do Hematócrito	Pouco Frequente	-
	Relação normalizada internacional aumentada	Pouco Frequente	-
	Prolongamento do tempo parcial de tromboplastina ativado	Raro	-
	ECG com o intervalo QT prolongado	Raro	-
	Diminuição da Proteína Total	Raro	-

a. Diferentes termos preferenciais do MedDRA que foram considerados clinicamente similares foram agrupados num único termo.

b. Foram notificados casos fatais.

c. Reação cutânea mão-pé.

### Idosos

Doentes com 65 anos de idade ou mais que receberam Lonsurf em monoterapia tiveram uma maior incidência ( $\geq 5\%$ ) dos seguintes acontecimentos adversos associados ao tratamento, em comparação com os doentes com menos de 65 anos:

neutropenia (58,9% vs 48,2%), neutropenia grave (41,3% vs 27,9%), anemia (36,5% vs 25,2%), anemia grave (14,1% vs 8,9%), apetite diminuído (22,6% vs 17,4%), e trombocitopenia (21,4% vs 12,1%).

Quando Lonsurf é utilizado em combinação com bevacizumab, doentes com 65 anos de idade ou mais tiveram uma maior incidência ( $\geq 5\%$ ) dos seguintes acontecimentos adversos associados ao tratamento em comparação com doentes com menos de 65 anos: neutropenia (75,0% vs 65,1%), neutropenia grave (57,0% vs 41,8%), fadiga (39,0% vs 32,2%), trombocitopenia (28% vs 20,5%), e estomatite (14,0% vs 8,9%).

### Infeções

Os resultados dos estudos clínicos de fase III controlados por placebo 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%).

No estudo clínico em combinação com bevacizumab as infeções associadas ao tratamento ocorreram de forma semelhante em doentes que receberam Lonsurf com bevacizumab (2,8%) comparativamente com doentes tratados com Lonsurf (2,4%).

### Proteinúria

Os resultados dos estudos clínicos de fase III controlados por placebo 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).

No estudo clínico em combinação com bevacizumab, um doente que recebeu Lonsurf com bevacizumab (0,4%) notificou um caso de proteinúria de Grau 2 associada ao tratamento e nenhum entre os doentes tratados com Lonsurf (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 RECURSE (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.

No estudo clínico em combinação com bevacizumab, não foi observado aumento da incidência de reações adversas hematológicas e relacionadas com a mielossupressão nos doentes que fizeram radioterapia prévia comparativamente com doentes sem radioterapia prévia em ambos os braços no SUNLIGHT: Lonsurf com bevacizumab (73,7% vs 77,4%) e em doentes tratados com Lonsurf (64,7% vs 67,7%).

### 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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **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 xenoinxertos 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*

##### *Estudo aleatorizado de fase III com Lonsurf em monoterapia versus placebo*

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**

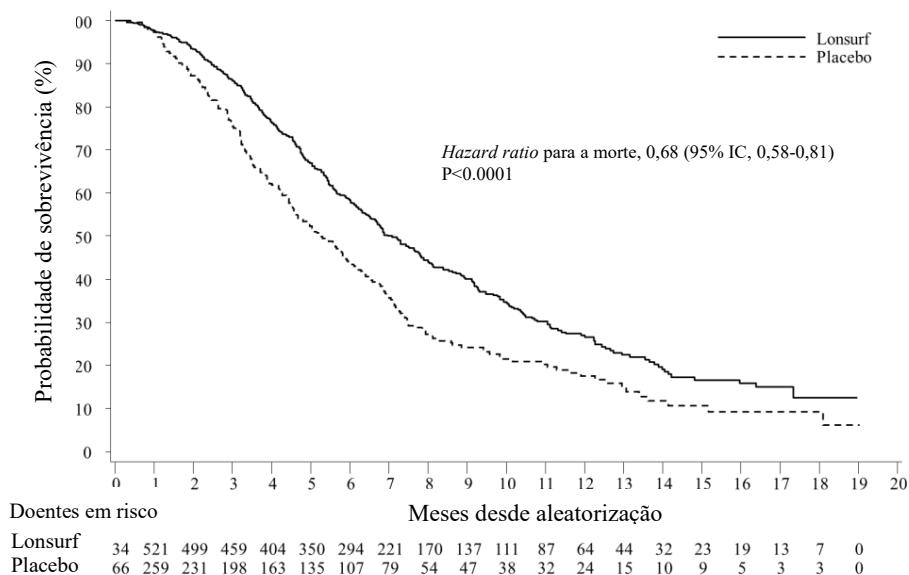
	<b>Lonsurf associado aos BSC (N=534)</b>	<b>Placebo associado aos BSC (N=266)</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
Número de mortes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Sobrevivência mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	7,1 [6,5 a 7,8]	5,3 [4,6 a 6,0]
<i>hazard ratio</i> [IC 95%]	0,68 [0,58 a 0,81]	
Valor $P^c$	< 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 $P^c$	<0.0001 (teste unilateral e bilateral)	

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

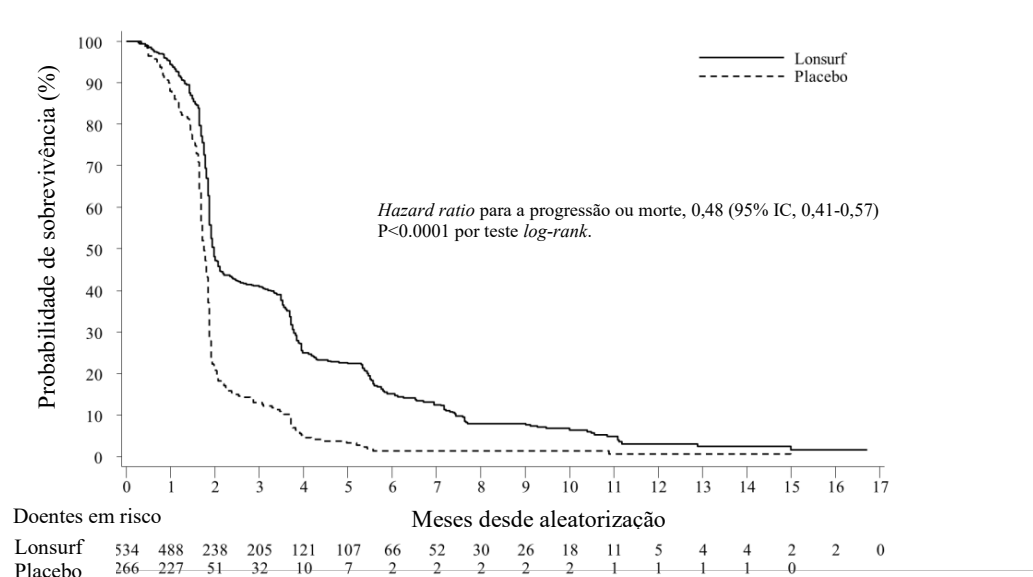
<sup>b</sup> Metodologia de *Brookmeyer e Crowley*

<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 (RECOURSE)**



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



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  $\geq 2$  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]),  $p < 0.0001$ .

#### *Estudo aleatorizado de fase III com Lonsurf em combinação com bevacizumab versus Lonsurf*

A segurança e eficácia clínica de Lonsurf em combinação com bevacizumab, *versus* Lonsurf em monoterapia, foram avaliadas num estudo internacional, aleatorizado, aberto, de fase III (SUNLIGHT) em doentes com cancro colo-rectal metastático previamente tratados com no máximo dois regimes de tratamento sistémico anteriores para doença avançada, incluindo fluoropirimidina, irinotecano, oxaliplatina, anticorpo monoclonal anti-VEGF e/ou anticorpo monoclonal anti-EGFR para doentes com tumor RAS tipo selvagem. O objetivo primário de eficácia foi a sobrevivência global (OS) e o principal objetivo secundário de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS).

No total 492 doentes foram aleatorizados (1:1) para receberem Lonsurf com bevacizumab (N=246) ou Lonsurf em monoterapia (N=246).

Os doentes receberam Lonsurf (dose inicial de 35 mg/ m<sup>2</sup>) administrado por via oral duas vezes por dia nos Dias 1 a 5 e Dias 8 a 12 em cada ciclo de 28 dias em monoterapia ou em combinação com bevacizumab (5 mg/kg) administrado por via intravenosa a cada 2 semanas (nos dias 1 e 15) em cada ciclo de 4 semanas. Os doentes continuaram a terapêutica até à progressão da doença ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável (ver secção 4.2). Não foi permitido bevacizumab em monoterapia.

As características no início do estudo estavam no geral equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana era 63 anos (intervalo: 20-90), com 44%  $\geq 65$  anos de idade e 12%  $\geq 75$  anos de idade, 52% dos doentes do sexo masculino e 95% caucasianos/raça branca, 46% tinham uma PS segundo o ECOG de 0 e 54% tinham uma PS segundo o ECOG de 1. O local primário da doença foi o colon (73%) ou o reto (27%). No total, 71% dos doentes tinham um tumor mutante RAS. A duração mediana do tratamento foi de 5 meses no grupo Lonsurf-bevacizumab e 2 meses no grupo Lonsurf. Um total de 92% dos doentes receberam dois regimes de tratamento antineoplásico prévio para CCR avançado, 5% receberam um e 3% receberam mais de dois. Todos os doentes receberam tratamento prévio com fluoropirimidina, irinotecano e oxaliplatina, 72% receberam previamente anticorpo monoclonal anti-VEGF e 94% dos doentes com tumor RAS tipo selvagem receberam previamente anticorpo monoclonal anti-EGFR.

Lonsurf em combinação com bevacizumab resultou numa melhoria estatisticamente significativa na OS e PFS em comparação com Lonsurf em monoterapia (ver Tabela 8 e Figuras 3 e 4).

**Tabela 8: Resultados de eficácia do estudo clínico de Fase III (SUNLIGHT) em doentes com cancro colo-rectal metastático**

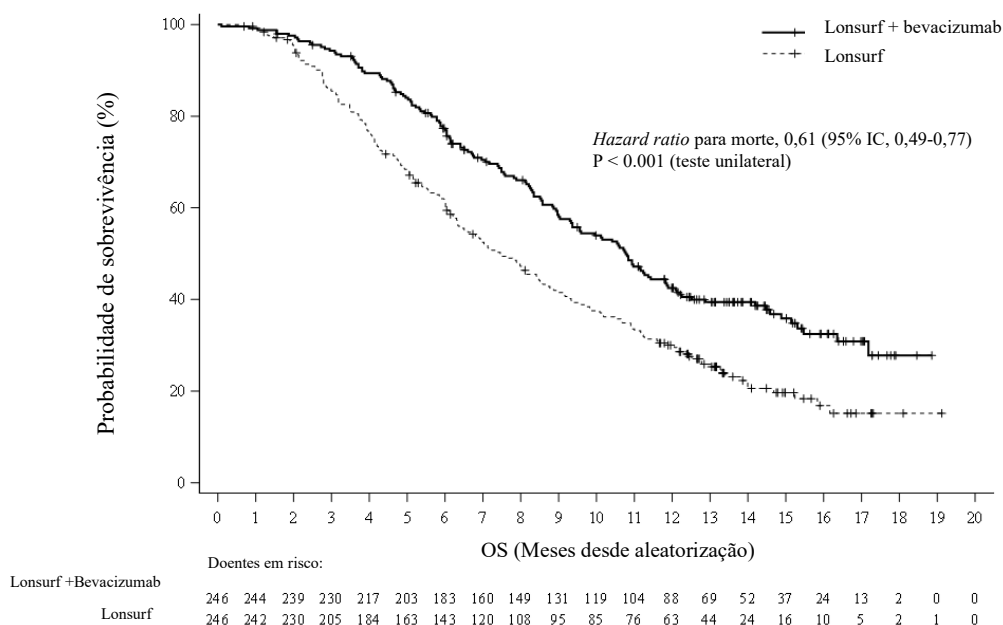
	<b>Lonsurf mais bevacizumab (N=246)</b>	<b>Lonsurf (N=246)</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
Número de mortes, N (%)	148 (60.2)	183 (74.4)
Sobrevivência global mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	10.8 [9.4, 11.8]	7.5 [6.3, 8.6]
<i>hazard ratio</i> [IC 95%]	0.61 [0.49, 0.77]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	< 0.001 (teste unilateral)	
<b>Sobrevivência livre de progressão da doença (por investigador)</b>		
Número de progressões ou mortes, N (%)	206 (83.7)	236 (95.9)
PFS mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5.6 [4.5, 5.9]	2.4 [2.1, 3.2]
<i>Hazard ratio</i> [IC 95%]	0.44 [0.36, 0.54]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	< 0.001 (teste unilateral)	

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

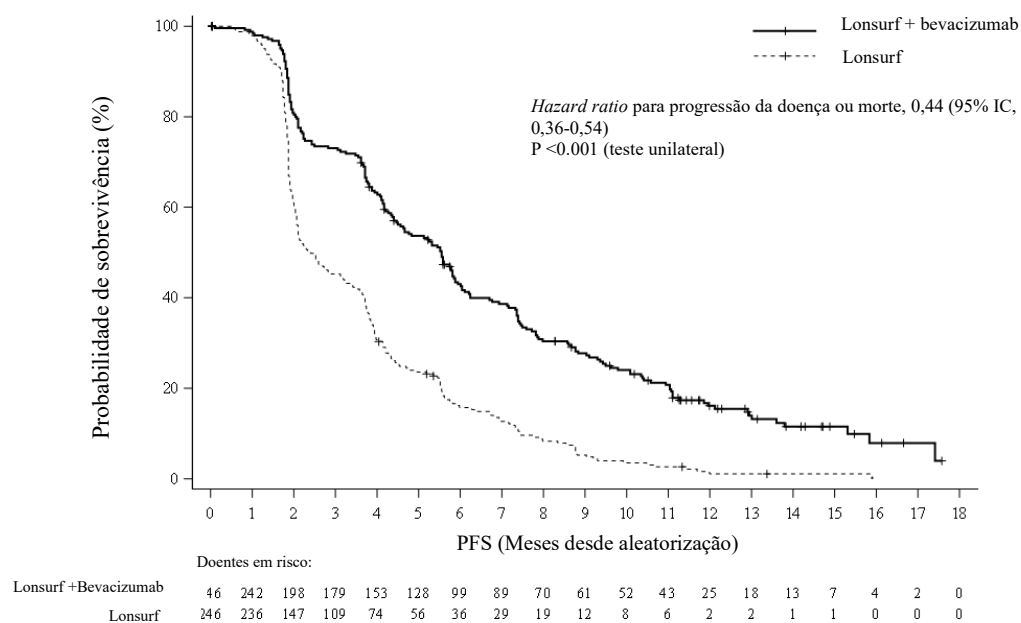
<sup>b</sup> Metodologia de *Brookmeyer e Crowley*

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

**Figura 3: Curvas de *Kaplan-Meier* da sobrevivência global em doentes com cancro colo-rectal metastático (SUNLIGHT)**



**Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão da doença em doentes com cancro colo-rectal metastático (SUNLIGHT)**



Os benefícios da OS e PFS foram observados de forma consistente, em todos os estratos aleatorizados e subgrupos relevantes pré-especificados, incluindo género, idade (< 65, ≥ 65 anos), localização da doença primária (direita, esquerda), PS ECOG (0, ≥1), resseção cirúrgica prévia, número de locais metastáticos (1-2, ≥ 3), razão de neutrófilos para linfócitos (NLR < 3, NLR ≥ 3), número de regimes terapêuticos metastáticas anteriores (1, ≥ 2), estados BRAF, estados MSI, bevacizumab anterior e regorafenib subsequente.

### *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 ≥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 9, Figura 5 e Figura 6).

**Tabela 9: Resultados de eficácia do estudo de Fase III (TAGS) em doentes com cancro gástrico metastático**

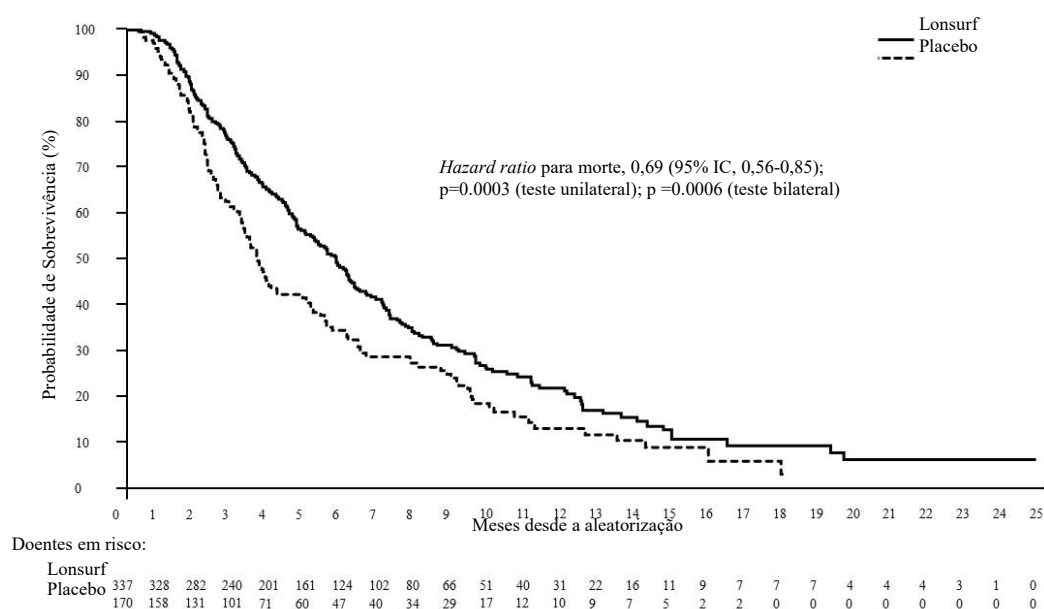
	<b>Lonsurf associado aos BSC (N=337)</b>	<b>Placebo associado aos BSC (N=170)</b>
<b>Sobrevivência global</b>		
Número de mortes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Sobrevivência mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5,7 [4,8 a 6,2]	3,6 [3,1 a 4,1]
<i>hazard ratio</i> [IC 95%]	0,69 [0,56 a 0,85]	
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*.

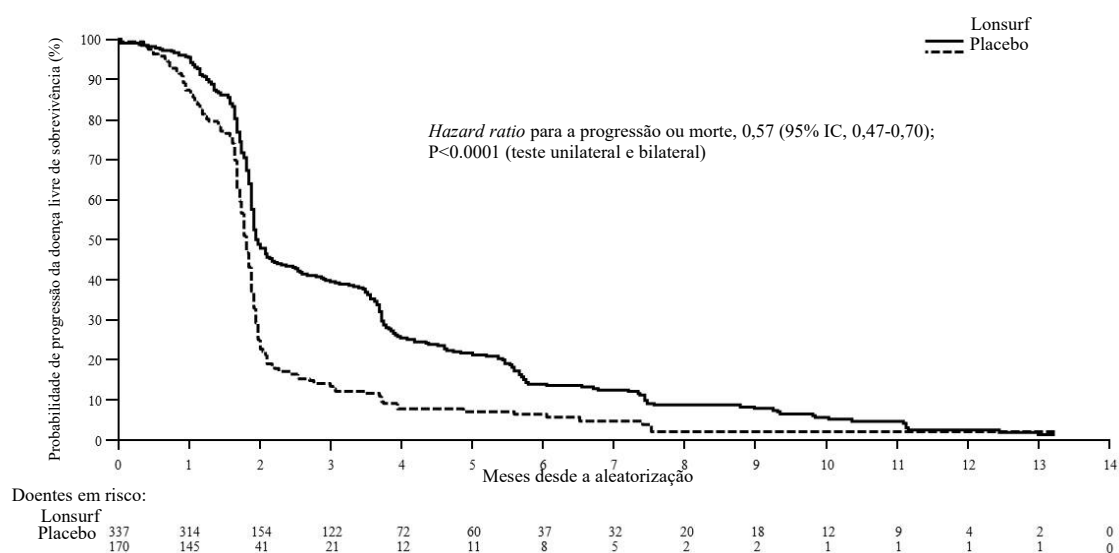
<sup>b</sup> Metodologia de *Brookmeyer e Crowley*

<sup>c</sup> Teste *log-rank* estratificado (estratos: região, estado ECOG no início do estudo, tratamento prévio com ramucirumab)

**Figure 5 : Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global em doentes com cancro gástrico metastático (TAGS)**



**Figure 6: Curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão da doença em doentes com cancro gástrico metastático (TAGS)**



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 ≥ 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 ≥65 anos de idade.
- 58 doentes (12%) tinham 75 anos ou mais, dos quais 1 dos doentes tinha 85 anos ou mais no estudo SUNLIGHT. O efeito de Lonsurf em combinação com bevacizumab na sobrevivência global foi similar em doentes < 65 anos e ≥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 mg/m<sup>2</sup>) em doentes com tumores sólidos em estadió avançado, o tempo médio para o pico de concentrações plasmáticas (t<sub>max</sub>) 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 mg/m<sup>2</sup>/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 (AUC<sub>0-last</sub>) foi aproximadamente 3 vezes superior e a concentração máxima (C<sub>max</sub>) 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 mg/m<sup>2</sup>/dose duas vezes por dia) em doentes com tumores sólidos em estadió avançado, o tempo médio para o pico de concentrações plasmáticas (t<sub>max</sub>) 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 mg/m<sup>2</sup>/dose) aumentou a média AUC<sub>0-last</sub> de trifluridina 37 vezes e a C<sub>max</sub> 22 vezes com uma variabilidade reduzida em comparação com a trifluridina administrada isoladamente (35 mg/m<sup>2</sup>/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 ( $t_{1/2}$ ) 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  $t_{1/2}$  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 (CrCl  $\geq$ 90 ml/min), 178 (33%) compromisso renal ligeiro (CrCl 60 a 89 ml/min) e 47 (9%)

compromisso renal moderado (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 (CrCl = 60 a 89 ml/min) foi semelhante à dos doentes com função renal normal (CrCl  $\geq$  90 ml/min). Uma elevada exposição de Lonsurf foi observada em doentes com compromisso renal moderado (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 (CrCl  $\geq$  90 mL/min, N = 12), compromisso renal ligeiro (CrCl = 60 a 89 mL/min, N = 12), compromisso renal moderado (CrCl = 30 a 59 mL/min, N = 11) ou compromisso renal grave (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<sub>max</sub> 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 (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<sub>1/2</sub>) 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 exsiccante (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: 14 de dezembro de 2020

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela liberação do lote

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
França

Servier (Ireland) Industries Limited  
Gorey Road,  
Arklow,  
Co. Wicklow,  
Y14 E284,  
Irlanda

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg comprimidos revestidos por película  
trifluridina/tipiracilo

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Ver o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos revestidos por película.  
40 comprimidos revestidos por película.  
60 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
França

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

EU/1/16/1096/001 20 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1096/002 40 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1096/003 60 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

lonsurf 15 mg/6,14 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg comprimidos  
trifluridina/tipiracilo

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Les Laboratoires Servier

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lonsurf 20 mg / 8,19 mg comprimidos revestidos por película  
trifluridina/tipiracilo

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada.  
Ver o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos revestidos por película.  
40 comprimidos revestidos por película.  
60 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP (MM/AAAA)

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
França

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

EU/1/16/1096/004 20 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1096/005 40 comprimidos revestidos por película  
EU/1/16/1096/006 60 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

lonsurf 20 mg/8,19 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lonsurf 20 mg / 8,19 mg comprimidos  
trifluridina/tipiracilo

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Les Laboratoires Servier

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

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

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Lonsurf e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lonsurf
3. Como tomar Lonsurf
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lonsurf
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Lonsurf e para que é utilizado**

Lonsurf é um tipo de quimioterapia para o cancro que pertence ao grupo de fármacos designados “medicamentos citostáticos antimetabolitos”.

Lonsurf contém duas substâncias ativas diferentes: trifluridina e tipiracilo.

- A trifluridina impede o crescimento das células cancerígenas.
- O tipiracilo impede que a trifluridina seja degradada pelo organismo ajudando a trifluridina a prolongar o seu efeito.

Lonsurf é utilizado no tratamento de adultos com cancro do cólon ou do reto – muitas vezes chamado cancro “colo-rectal” – e cancro do estômago (incluindo cancro da junção entre o esófago e o estômago).

- É utilizado quando o cancro se disseminou para outras partes do organismo (metástases).
- É utilizado quando outros tratamentos não resultaram ou quando outros tratamentos não estão indicados para si.

Lonsurf pode ser administrado em combinação com bevacizumab. É importante que leia também o folheto informativo de bevacizumab. Se tiver alguma dúvida sobre este medicamento pergunte ao seu médico.

### **2. O que precisa saber antes de tomar Lonsurf**

#### **Não tome Lonsurf**

- se tem alergia à trifluridina ou ao tipiracilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não tome Lonsurf se o descrito acima se aplicar a si. Se não tem a certeza, fale com o seu médico antes de tomar Lonsurf.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lonsurf, se:

- tem problemas renais
- tem problemas no fígado

Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lonsurf.

O tratamento pode levar aos seguintes efeitos indesejáveis (ver secção 4):

- Redução do número de certos tipos de glóbulos brancos (neutropenia) que são importantes para proteger o seu organismo das infeções bacterianas e fúngicas. Como consequência da neutropenia pode aparecer febre (neutropenia febril) e infeção no sangue (choque séptico)
- Redução do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- Redução do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia) que são importantes por impedir a hemorragia e por promover a formação de trombo nos vasos sanguíneos lesados parando a hemorragia
- Problemas gastrointestinais

### **Exames complementares e avaliações clínicas**

O seu médico irá solicitar-lhe análises ao sangue antes de cada ciclo de Lonsurf. Vai fazer um novo ciclo a cada 4 semanas. As análises são necessárias, porque por vezes Lonsurf afeta as suas células sanguíneas.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não está indicado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, porque pode não ser eficaz ou seguro.

### **Outros medicamentos e Lonsurf**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas, pois Lonsurf pode afetar o modo como atuam outros medicamentos, assim como outros medicamentos podem afetar o modo como Lonsurf atua.

Em especial fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar medicamentos utilizados para o tratamento do VIH, tal como a zidovudina. Isto porque o efeito da zidovudina pode não ser tão eficaz se estiver a tomar Lonsurf. Fale com o seu médico sobre a possibilidade de mudar para um medicamento diferente para o VIH.

Se o acima referido se aplicar a si (ou não tem a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lonsurf.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, ou se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou o seu farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Lonsurf pode prejudicar o seu futuro bebé.

Se engravidar, deve decidir com o seu médico se os benefícios de Lonsurf são superiores ao risco de lesões para o bebé.

Não amamente se está a tomar Lonsurf, pois não se sabe se Lonsurf passa para o leite materno.

### **Contraceção**

Não deve engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pois pode prejudicar o seu futuro bebé. Durante o tratamento com este medicamento e em colaboração com o seu parceiro devem ser utilizados métodos efetivos de contraceção, bem como durante os 6 meses seguintes à cessação do tratamento. Se durante este período ocorrer uma gravidez deve falar imediatamente com o seu médico ou farmacêutico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Desconhece-se se Lonsurf altera a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza ou utilize nenhum equipamento ou máquinas se sentir sintomas que afetem a sua capacidade de concentração e reação.

### **Fertilidade**

Lonsurf pode afetar a sua capacidade de engravidar. Fale com o seu médico antes de o usar.

### **Lonsurf contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar Lonsurf**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Que dose tomar**

- O seu médico decidirá a dose correta para si – a dose depende do seu peso e altura e se tem problemas nos rins.
- Lonsurf está disponível em duas dosagens. O seu médico pode prescrever-lhe as duas dosagens para perfazer a sua dose.
- O seu médico dirá quantos comprimidos deve tomar de cada vez.
- Deverá tomar uma dose 2 vezes por dia.

#### **Quando tomar o Lonsurf**

Irá tomar Lonsurf durante 10 dias nas primeiras 2 semanas seguido de 2 semanas de intervalo. Este período de 4 semanas é chamado um “ciclo”. O esquema de tratamento é o seguinte:

- **1ª semana**
  - tome a dose 2 vezes por dia durante 5 dias
  - depois faça um intervalo de 2 dias sem medicamento
- **2ª semana**
  - tome a dose 2 vezes por dia durante 5 dias
  - depois faça um intervalo de 2 dias sem medicamento
- **3ª semana**
  - sem medicamento
- **4ª semana**
  - sem medicamento

Começará então um novo ciclo de tratamento de 4 semanas seguindo o padrão acima.

#### **Como tomar**

- Tome o medicamento por via oral.
- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água.
- Tome no espaço de 1 hora depois do pequeno almoço e do jantar.
- Lave as mãos depois de ter mexido no medicamento.

#### **Se tomar mais Lonsurf do que deveria**

No caso de ter tomado comprimidos a mais deve contactar o seu médico ou ir a um hospital imediatamente. Leve a(s) sua(s) embalagem(ns) do medicamento consigo.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Lonsurf**

- Se esqueceu uma dose, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem surgir os seguintes efeitos indesejáveis com este medicamento quando tomado sozinho ou em combinação com bevacizumab:

### **Efeitos indesejáveis graves**

**Contacte imediatamente com o seu médico**, se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves: (muitos dos efeitos indesejáveis são observados em análises laboratoriais - por exemplo aqueles que afetam as células do sangue)

- Neutropenia (*muito frequente*), neutropenia febril (*frequente*) e choque séptico (*raro*). Os sintomas incluem arrepios, febre, suores e outros sinais de infeção bacteriana ou fúngica (ver secção 2).
- Anemia (*muito frequente*). Os sintomas incluem sentir falta de ar, cansaço e palidez (ver secção 2).
- Vômitos (*muito frequente*) e diarreia (*muito frequente*) que podem levar à desidratação, se grave e persistente.
- Problemas gastrointestinais graves: dor abdominal (dor de barriga) (*frequente*), ascite (acumulação de líquido na zona da barriga) (*raro*), colite (inflamação do intestino) (*pouco frequente*), pancreatite aguda (inflamação aguda do pâncreas) (*raro*), íleos (obstrução física, ou paralisação dos movimentos de contração normais do intestino) (*pouco frequente*), subíleus (obstrução parcial física, ou paralisação dos movimentos de contração normais do intestino) (*raro*). Os sintomas incluem dores de estômago ou abdominais intensas que podem estar associadas a vômitos oclusão ou subocclusão intestinal (obstrução parcial física ou paralisação dos movimentos de contração normais do intestino), febre ou aumento do volume do abdómen.
- Trombocitopenia (*muito frequente*). Os sinais incluem hematoma (nódoa negra) ou hemorragia não usual (ver secção 2).
- Embolia pulmonar (*pouco frequente*): coágulos sanguíneos nos pulmões. Os sintomas incluem falta de ar e dor no peito ou nas pernas.
- A doença pulmonar intersticial tem sido reportada em doentes que estão a ser tratados com este medicamento. Os sinais incluem dificuldade em respirar, falta de ar, com tosse ou febre.

Alguns destes efeitos graves podem conduzir à morte.

### **Outros efeitos indesejáveis**

Fale com o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis. Muitos dos efeitos indesejáveis são encontrados nas análises laboratoriais – por exemplo aqueles que afetam as suas células sanguíneas. O seu médico procurará estes efeitos indesejáveis nos resultados das suas análises.

### **Muito Frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):**

- diminuição do apetite
- sensação de muito cansaço (fadiga)
- sentir-se indisposto (náuseas)
- redução dos glóbulos brancos chamados leucócitos - pode aumentar o risco de infeção
- inchaço das membranas mucosas da boca

### **Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- febre
- queda de cabelo
- perda de peso
- alterações do paladar
- obstipação (prisão de ventre)
- sensação geral de mal-estar,
- baixos níveis de albumina no sangue
- aumento da bilirrubina no sangue – pode provocar pele e olhos amarelados
- diminuição do número de glóbulos brancos chamados linfócitos – pode aumentar o risco para infeções
- inchaço das mãos, pernas ou pés

- problemas ou dor na boca
- inchaço das membranas mucosas – pode ser dentro do nariz, garganta, olhos, vagina, pulmões ou intestino
- aumento das enzimas hepáticas (do fígado)
- proteínas na urina
- erupção na pele, comichão ou pele seca
- sensação de falta de ar, infecções das vias aéreas baixas (peito, pulmões)
- infecção viral
- dor nas articulações
- sensação de tontura, dor de cabeça
- pressão arterial alta
- feridas na boca
- dor muscular

**Pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):**

- pressão arterial baixa
- análises de sangue indicando problemas de coagulação o que faz com que sangue mais facilmente
- batimentos cardíacos mais perceptíveis, dor no peito
- aumento ou diminuição anormal dos batimentos cardíacos
- aumento dos glóbulos brancos
- aumento do número de glóbulos brancos conhecidos como monócitos
- aumento da desidrogenase láctica (LDH) no sangue
- baixos níveis de fosfatos, sódio, potássio ou cálcio no sangue
- diminuição dos glóbulos brancos chamados “monócitos” – pode aumentar o risco para infecções
- aumento do açúcar no sangue (hiperglicemia), aumento da ureia, creatinina e potássio no seu sangue
- análises indicando inflamação (aumento da proteína C reativa)
- sensação de “rodopiar” (vertigem)
- corrimento ou hemorragia do nariz, problemas de sinusite
- dor de garganta, rouquidão, problemas na sua voz
- vermelhidão, comichão nos olhos, infecções nos olhos, lacrimejo
- desidratação
- distensão abdominal, gases, indigestão
- inflamação na parte baixa do trato digestivo
- inchaço ou hemorragia no seu intestino
- inflamação ou aumento da acidez no estômago ou esófago, refluxo
- língua dorida, vômitos
- cárie dentária, problemas dentários, infecções nas gengivas
- vermelhidão na pele
- dor ou desconforto nos braços ou pernas
- dor, incluindo dor provocada pelo tumor
- dor nos ossos, fraqueza muscular ou espasmos
- sensação de frio
- “zona” (dores e erupções vesiculares na pele ao longo dos trajetos dos nervos afetados devido à inflamação dos nervos pelo vírus herpes zóster)
- alterações no fígado
- inflamação ou infecção dos canais biliares
- insuficiência renal
- tosse, infecção dos seios nasais, infecção da garganta,
- infecção da bexiga
- sangue na urina
- problemas em urinar (retenção da urina), perda da capacidade de controlar a saída da urina (incontinência)

- alterações no ciclo menstrual
- ansiedade
- alterações neurológicas não graves
- erupção cutânea com comichão, urticária, acne
- mais transpiração que o normal, problemas nas unhas
- dificuldades em dormir ou para adormecer
- sensação de adormecimento ou formiguento e picadas nas mãos ou pés
- vermelhidão, inchaço, dor nas palmas das mãos e plantas dos seus pés (síndrome pés-mãos)

**Raros** (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- inflamação no estômago, infecção no intestino
- pé de atleta – infecção fúngica dos pés, infecções microbianas
- diminuição dos glóbulos brancos chamados “granulócitos” – pode aumentar o risco para infecções
- inchaço ou dor nos dedos grandes dos pés
- inchaço nas articulações
- aumento de sódio no sangue
- sensação de queimadura, desagradável, aumento ou diminuição do sentido de toque
- desmaio (síncope)
- problemas na visão como visão turva, visão dupla, diminuição da visão, cataratas
- olho seco
- dor de ouvido
- inflamação na parte alta do trato digestivo
- dor na parte alta ou baixa do trato digestivo
- acumulação de líquido nos pulmões
- mau hálito, problemas nas gengivas, sangramento das gengivas
- pólipos dentro da boca
- inflamação ou hemorragia no seu intestino
- aumento de diâmetro do canal biliar
- erupção com pele avermelhada, bolhas, pele esfolada
- sensibilidade à luz
- inflamação na sua bexiga
- alterações nas análises da urina
- coágulos sanguíneos, por exemplo no cérebro ou nas pernas
- alteração no seu traçado cardíaco (ECG – eletrocardiograma)
- baixos níveis de proteína total no sangue

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V\\*](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento

**5. Como conservar Lonsurf**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou no blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Lonsurf**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimido revestido por película

- As substâncias ativas são trifluridina e tipiracilo. Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de trifluridina e 6,14 mg de tipiracilo
- Os outros componentes no comprimido são:
  - Núcleo do comprimido - lactose mono-hidratada, amido pré-gelificado e ácido esteárico (ver secção 2 “Lonsurf contém lactose”).
  - Revestimento - hipromelose, macrogol (8000), dióxido de titânio (E171) e estearato de magnésio.
  - Tinta de impressão – shellac, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), laca de alumínio índigo carmim (E132), cera de carnauba e talco.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimido revestido por película

- As substâncias ativas são trifluridina e tipiracilo. Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de trifluridina e 8,19 mg de tipiracilo
- Os outros componentes no comprimido são:
  - Núcleo do comprimido - lactose mono-hidratada, amido pré-gelificado e ácido esteárico (ver secção 2 “Lonsurf contém lactose”).
  - Revestimento - hipromelose, macrogol (8000), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172) e estearato de magnésio.
  - Tinta de impressão – shellac, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), laca de alumínio índigo carmim (E132), cera de carnauba e talco.

### **Qual o aspeto de Lonsurf e conteúdo da embalagem**

- Os comprimidos revestidos por película de Lonsurf 15 mg/6,14 mg são brancos, biconvexos, redondos gravados com “15” numa face e “102” e “15 mg” na outra face, em cinzento.
- Os comprimidos revestidos por película de Lonsurf 20 mg/8,19 mg são vermelho claro, biconvexos, redondos gravados com “20” numa face e “102” e “20 mg” na outra face, em cinzento.

Cada embalagem contém 20 comprimidos revestidos por película (2 blisteres de 10 comprimidos cada), ou 40 comprimidos revestidos por película (4 blisteres de 10 comprimidos cada), ou 60 comprimidos revestidos por película (6 blisteres de 10 comprimidos cada). Cada blister alumínio/alumínio tem incorporado um excipiente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricantes**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
França

### **Fabricantes**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
França



Servier (Ireland) Industries Limited  
Gorey Road,  
Arklow,  
Co. Wicklow,  
Y14 E284,  
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

**Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

**Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel.: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf

**Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: +356 21 22 01 74

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

**Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda.  
Tel.: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.  
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel : +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)1753 666409

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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