

**LONSURF®**  
**trifluridina + cloridrato de tipiracila**

**Comprimidos Revestidos**

**15 mg + 7,065 mg**

(equivalente a 15 mg de trifluridina + 6,14 mg de tipiracila)

**20 mg + 9,420 mg**

(equivalente a 20 mg de trifluridina + 8,19 mg de tipiracila)

**Laboratórios Servier do Brasil Ltda.**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### LONSURF®

trifluridina + cloridrato de tipiracila

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos em embalagens com 20 ou 60 comprimidos, em duas concentrações:

- 15 mg + 7,065 mg de trifluridina e cloridrato de tipiracila (correspondente à 15 mg + 6,14 mg de trifluridina + tipiracila);

- 20 mg + 9,420 mg de trifluridina e cloridrato de tipiracila (correspondente à 20 mg + 8,19 mg de trifluridina + tipiracila).

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de LONSURF® 15 mg + 7,065 mg contém:

trifluridina..... 15 mg

cloridrato de tipiracila.....7,065 mg

(correspondente a 6,14 mg de tipiracila)

Excipientes\* q.s.p. ....1 comprimido revestido.

Cada comprimido de LONSURF® 20 mg + 9,420 mg contém:

trifluridina.....20 mg

cloridrato de tipiracila.....9,420 mg

(correspondente a 8,19 mg de tipiracila)

Excipientes\* q.s.p..... 1 comprimido revestido.

\*Excipientes: lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, ácido esteárico, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, estearato de magnésio, goma laca, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, laca de alumínio índigo carmim, cera carnaúba e talco.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

#### Câncer Colorretal

LONSURF®, em monoterapia ou em combinação com bevacizumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCR) que tenham sido tratados previamente com, ou não são considerados candidatos para, terapias disponíveis incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, terapia anti-VEGF e, se for RAS do tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR.

#### Câncer Gástrico

LONSURF® é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico metastático, incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica, que foram previamente tratados com pelo menos dois regimes anteriores de tratamento sistêmico para doença avançada.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Eficácia e segurança clínica

#### **Câncer colorretal metastático**

##### **Estudo randomizado de Fase III do LONSURF® como monoterapia versus placebo**

A segurança e eficácia clínica de LONSURF® foram avaliadas em um estudo internacional de fase III (RECOURSE), duplo-cego, controlado com placebo, randomizado, realizado em pacientes com câncer colorretal metastático previamente tratados. O desfecho primário foi a sobrevida global (*OS-overall survival*), e os desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão da doença (*PFS-progression free survival*), taxa de resposta global (*ORR-overall response rate*) e a taxa de controle da doença (*DCR-disease control rate*).

No total, 800 pacientes foram randomizados numa proporção de 2:1 e receberam LONSURF® (N = 534) associado aos melhores cuidados de suporte (BSC) ou placebo (N = 266) associado ao BSC. A dose de LONSURF® foi baseada na área de superfície corporal com uma dose inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose. Durante o estudo, o tratamento foi administrado por via oral duas vezes ao dia, após o café da manhã e o jantar durante 5 dias com intervalo de 2 dias sem terapia na semana, durante 2 semanas seguidas, seguido por um período de 14 dias sem terapia, este ciclo repetiu-se a cada 4 semanas. Os pacientes continuaram a terapia até a progressão da doença ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável (ver seção 8. Posologia e Modo de usar).

A idade mediana dos 800 pacientes randomizados era de 63 anos, sendo 61% do sexo masculino, 58% caucasianos/raça branca, 35% asiáticos/orientais, 1% negros/afro-americanos e todos os pacientes tinham, ao início do estudo, um *Performance Status* (PS)/ECOG de 0 ou 1. O sítio primário da doença era o cólon (62%) ou o reto (38%). No início do estudo o status KRAS era selvagem em 49% dos pacientes e mutante em 51%. O número mediano de linhas de tratamento prévio para a doença metastática foi 3. Todos os pacientes receberam tratamento prévio de quimioterapia com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano. Todos, com exceção de um paciente, receberam bevacizumabe, e todos, à exceção de 2 pacientes com tumores KRAS selvagem, receberam panitumumabe ou cetuximabe. Os dois grupos de tratamento foram comparáveis em relação às características demográficas e basais da doença.

Uma análise da sobrevida global (OS) do estudo, realizada como previsto em 72% (N = 574) dos eventos, demonstrou um benefício de sobrevida clínico e estatisticamente significativo de LONSURF® associado aos BSC, em comparação com placebo associado aos BSC (risco relativo [*HR-hazard ratio*]: 0,68; 95% intervalo de confiança [*IC*] [0,58 a 0,81]; p < 0,0001) e sobrevida global mediana de 7,1 meses vs 5,3 meses, respectivamente; com taxas de sobrevida em 1 ano de 26,6% e 17,6%, respectivamente. A PFS aumentou significativamente nos pacientes que receberam LONSURF® associado aos BSC (HR: 0,48; IC 95% [0,41 a 0,57]; p < 0,0001 (ver Tabela 1, Figura 1 e Figura 2).

**Tabela 1: Resultados de eficácia do estudo de Fase III (RECOURSE) em pacientes com câncer colorretal metastático**

	<b>LONSURF® associado aos BSC (N=534)</b>	<b>Placebo associado aos BSC (N=266)</b>
--	---	--

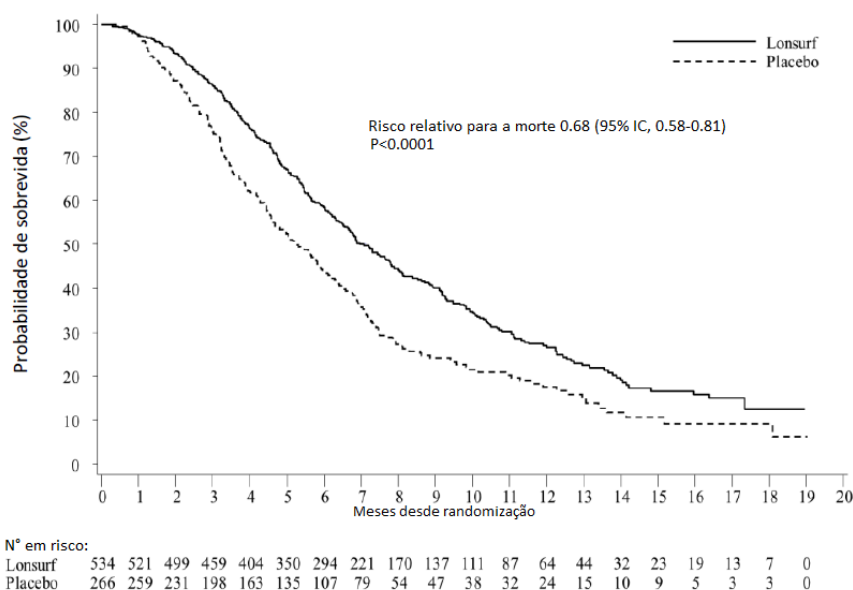
<b>Sobrevida global (OS)</b>		
Número de mortes, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Sobrevida global (OS) mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Risco Relativo [IC 95%]	0,68 [0,58; 0,81]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	< 0,0001 (unicaudado e bicaudado)	
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Número de progressão ou morte, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
PFS mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Risco Relativo [IC 95%]	0,48 [0,41; 0,57]	
Valor <i>P</i> <sup>c</sup>	<0,0001 (unicaudado e bicaudado)	

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

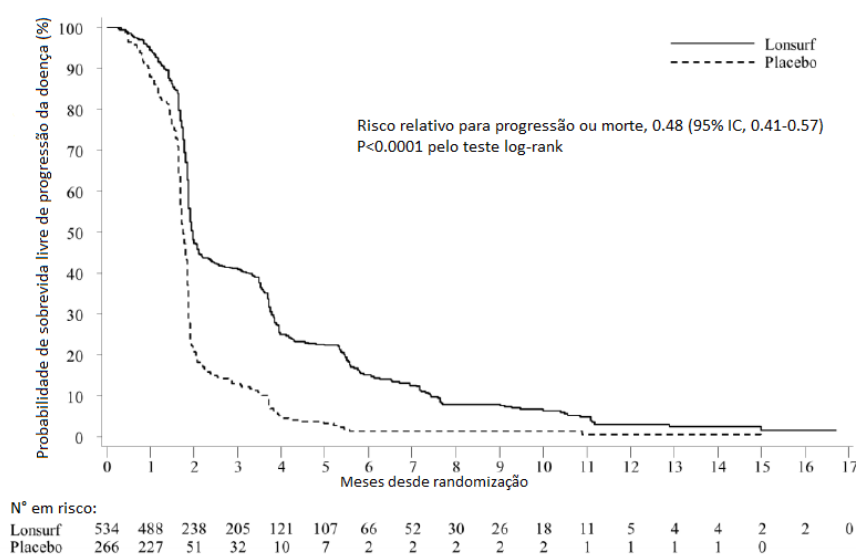
<sup>b</sup> Metodologia de Brookmeyer e Crowley

<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 sobrevida global em pacientes com câncer colorretal metastático (RECOURSE)**



**Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com câncer colorretal metastático (RECOURSE)**



Uma análise atualizada da OS, realizada em 89% (N = 712) dos eventos, confirmou o benefício clínico e estatisticamente significativo de LONSURF® associado aos BSC em comparação com placebo associado aos BSC (risco relativo: 0,69; IC 95% [0,59 a 0,81]; p < 0,0001) e a OS mediana foi de 7,2 meses vs 5,2 meses; com taxas de sobrevida em 1 ano de 27,1% e 16,6%, respectivamente.

Os benefícios de OS e PFS foram consistentemente observados, em todos os subgrupos relevantes pré-especificados, incluindo raça, região geográfica, idade (< 65 anos; ≥ 65 anos), gênero, ECOG PS, status da mutação de KRAS, o tempo desde o diagnóstico da primeira metástase até a randomização, o número de sítios metastáticos e local do tumor primário. O benefício de LONSURF® na sobrevida manteve-se após o ajuste de todos os fatores de prognóstico significativos, como o tempo desde o diagnóstico da primeira metástase até a randomização, ECOG PS e o número de sítios metastáticos locais metastizados (risco relativo: 0,69; IC 95% [0,58 a 0,81]).

Sessenta e um por cento (61%, N = 485) de todos os pacientes randomizados receberam fluoropirimidina como parte do seu último regime de tratamento antes da randomização, sendo que, desses 455 (94%) eram refratários à fluoropirimidina nessa altura. Nestes pacientes o benefício de OS com LONSURF® foi mantido (risco relativo: 0,75; IC 95% [0,59 a 0,94]).

Dezoito por cento (18%, N = 144) de todos os pacientes randomizados receberam regorafenibe anteriormente à randomização. Entre estes pacientes, o benefício OS com LONSURF® foi mantido (risco relativo: 0,69; IC 95% [0,45 a 1,05]). O benefício também se manteve nos pacientes que nunca receberam regorafenibe (risco relativo: 0,69; IC 95% [0,57 a 0,83]).

A DCR (resposta completa ou resposta parcial ou doença estável) foi significativamente mais elevada nos pacientes 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 a deterioração do PS para ≥ 2 para o grupo LONSURF® e para o grupo placebo foi 5,7 meses e 4,0 meses, respectivamente, com um risco relativo de 0,66 (IC 95%: [0,56; 0,78]), p < 0,0001.

### Estudo randomizado Fase III de LONSURF® em combinação com bevacizumabe *versus* LONSURF®

A eficácia clínica e a segurança do LONSURF® em combinação com bevacizumabe, *versus* a monoterapia com LONSURF®, foram avaliadas em um estudo de Fase III, internacional, randomizado e aberto, (SUNLIGHT) em pacientes com câncer colorretal metastático que haviam sido previamente tratados com no máximo dois regimes de tratamento sistêmico prévio para doenças avançadas, incluindo fluoropirimidina, irinotecano, oxaliplatina, um anticorpo monoclonal anti-VEGF e/ou um anticorpo monoclonal anti-EGFR para pacientes com tumor do tipo RAS selvagem. O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida global (OS), e os desfechos secundários de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (PFS), taxa de resposta global (ORR), taxa de controle de doenças (DCR), tempo de deterioração do status de desempenho (PS) ECOG para  $\geq 2$  e qualidade de vida (QoL).

No total, 492 pacientes foram randomizados (1:1) para receber LONSURF® com bevacizumabe (N = 246) ou monoterapia com LONSURF® (N = 246).

Os pacientes receberam LONSURF® (dose inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>) administrado oralmente duas vezes ao dia nos dias 1 a 5 e dias 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias sozinho ou combinado com bevacizumabe (5 mg/kg) administrado por via intravenosa a cada 2 semanas (nos dias 1 e 15) de cada ciclo de 4 semanas. Os pacientes continuaram a terapia até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver seção 8.Posologia e Modo de usar).

As características basais foram geralmente equilibradas entre os dois grupos. A idade mediana foi de 63 anos (intervalo: 20-90), com 44%  $\geq 65$  anos de idade e 12%  $\geq 75$  anos de idade; 52% dos pacientes eram do sexo masculino e 95% eram brancos; 46% tinham ECOG PS 0 e 54% tinham ECOG PS 1. O local primário da doença era o cólon (73%) ou reto (27%). No total, 71% dos pacientes apresentavam RAS mutado. A duração mediana do tratamento foi de 5 meses no grupo LONSURF®-bevacizumabe e 2 meses no grupo LONSURF®. 92% dos pacientes receberam dois regimes anteriores de tratamento anti-câncer para CCR avançado, 5% receberam um e 3% receberam mais de dois. Todos os pacientes receberam previamente fluoropirimidina, quase todos receberam irinotecano e oxaliplatina, 72% receberam previamente anticorpo monoclonal anti-VEGF e 94% dos pacientes RAS do tipo selvagem receberam previamente anticorpo monoclonal anti-EGFR.

LONSURF® em combinação com bevacizumabe resultou em uma melhora estatisticamente significativa na OS em comparação com LONSURF® em monoterapia (risco relativo: 0,61; 95% IC [0,49 a 0,77];  $p < 0,001$ ) com uma OS mediana de 10,8 meses vs 7,5 meses, respectivamente) e, em PFS (risco relativo: 0,44; 95% IC [0,36 a 0,54];  $p < 0,001$  com uma PFS mediana de 5,6 meses vs 2,4 meses, respectivamente). ORR, DCR e tempo para deterioração do status de desempenho ECOG para  $\geq 2$  também apresentaram resultados favoráveis à combinação de LONSURF® com bevacizumabe como resumido na Tabela 2 e nas Figuras 3 e 4.

**Tabela 2 - A eficácia resulta do estudo clínico da Fase III (SUNLIGHT) em pacientes com câncer colorretal metastático**

	LONSURF® + bevacizumabe (N=246)	LONSURF® (N=246)
<b>Sobrevida Global (OS)</b>		
Número de mortes, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Sobrevida global (OS) mediana(meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	10,8 [9,4, 11.8]	7,5 [6,3; 8,6]
Risco relativo [IC 95%]	0,61 [0,49; 0,77]	
P-valor <sup>c</sup>	< 0,001 (unicaudado)	

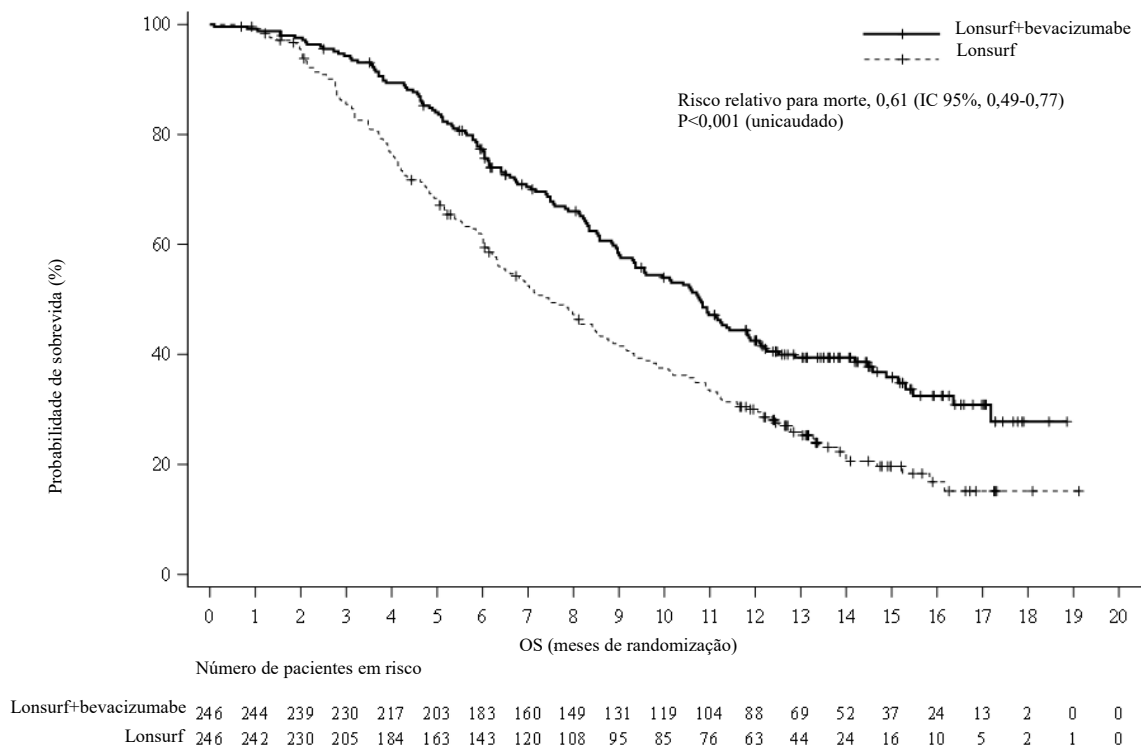
	<b>LONSURF® + bevacizumabe (N=246)</b>	<b>LONSURF® (N=246)</b>
Taxa de sobrevida em 12 meses <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>d</sup>	0,43 [0,36; 0,49]	0,30 [0,24; 0,36]
<b>Sobrevida livre de progressão (pelo investigador)</b>		
Número de progressão ou morte, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Sobrevida Livre de Progressão (PFS) mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Risco relativo [IC 95%]	0,44 [0,36; 0,54]	
P-valor <sup>c</sup>	< 0,001 (unicaudado)	
Taxa de sobrevida em 6 meses <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>d</sup>	0,43 [0,37; 0,49]	0,16 [0,11; 0,21]
Taxa de sobrevida em 12 meses <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>d</sup>	0,16 [0,12; 0,21]	0,01 [0,00; 0,03]
<b>Melhor resposta objetiva</b>		
Taxa de resposta global (ORR), N (%) [IC 95% ]	15 (6,1) [3,5; 9,9]	3 (1,2) [0,3; 3,5]
Resposta completa, N (%)	-	1 (0,4)
Resposta parcial, N (%)	15 (6,1)	2 (0,8)
Taxa de controle de doenças (DCR), N (%) [IC 95% ]	171 (69,5) [63,4; 75,2]	103 (41,9) [35,6; 48,3]
<b>Tempo para a deterioração do status de desempenho ECOG para ≥ 2</b>		
Mediana (meses) [IC 95%]	9,3 [8,3; 10,6]	6,3 [5,6; 7,2]

a Estimativa Kaplan-Meier.

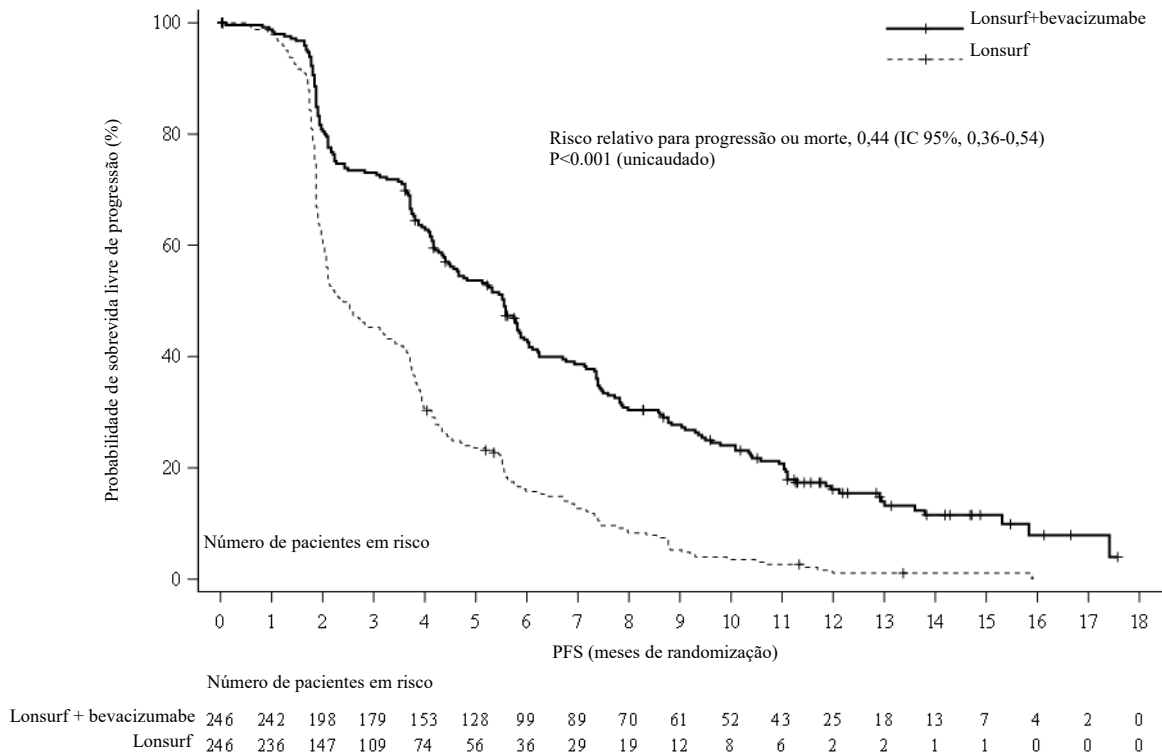
b Metodologia de Brookmeyer e Crowley

c Teste log-rank estratificado (estratos: região, tempo desde o diagnóstico da primeira metástase, status RAS)

**Figura 3- Kaplan-Meier de sobrevida global em pacientes com câncer colorretal metastático (SUNLIGHT)**



**Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer colorretal metastático (SUNLIGHT)**



O benefício em OS e PFS foi observado, consistentemente, em todos os estratos de randomização e subgrupos pré-especificados, incluindo gênero, idade (< 65, ≥ 65 anos), localização da doença primária (direita, esquerda), status de desempenho ECOG (0, ≥1), número de ressecções cirúrgicas prévias e de sítios metastáticos (1-2, ≥ 3), relação neutrófilos/linfócitos (NLR < 3, NLR



≥ 3), número de regimes prévios de tratamento de doença metastática (1, ≥ 2), status BRAF, status MSI, uso prévio de bevacizumabe e uso subsequente de regorafenibe.

A maioria dos pacientes permaneceu com ECOG PS 0 ou 1 na interrupção do tratamento: 91% dos pacientes tratados com LONSURF® em combinação com bevacizumabe e 85% dos pacientes tratados com LONSURF® em monoterapia.

A qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelos pacientes (HRQoL) foi avaliada utilizando o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30) e o EQ-5D-5L. Para a maioria dos parâmetros de qualidade de vida (QoL), não houve mudanças relevantes a partir da linha de base em cada grupo de tratamento, refletindo que a QoL foi mantida durante o tratamento.

### **Câncer gástrico metastático**

A eficácia clínica e a segurança do LONSURF® foram avaliadas em um estudo internacional de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (TAGS) em pacientes com câncer gástrico metastático (incluindo adenocarcinoma da junção gastroesofágica), que haviam sido previamente tratados com pelo menos dois regimes de tratamento sistêmico para doença avançada, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, platina e taxano ou irinotecano, além de, se apropriado, terapia direcionada ao receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2). O desfecho primário foi a sobrevida global (OS), e os desfechos de eficácia secundários foram sobrevida livre de progressão (PFS), taxa de resposta global (ORR), taxa de controle da doença (DCR), tempo de deterioração do status de desempenho ECOG para ≥ 2 e Qualidade de Vida (QoL). As avaliações do tumor, de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1, foram realizadas pelo pesquisador/radiologista local a cada 8 semanas.

No total, 507 pacientes foram randomizados numa proporção 2:1 para receber LONSURF® (N = 337) mais os melhores cuidados de suporte (BSC) ou placebo (N = 170) mais BSC. A dosagem de LONSURF® foi baseada na área de superfície corporal com uma dose inicial de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose. O tratamento foi administrado por via oral duas vezes ao dia após as refeições da manhã e da noite, durante 5 dias por semana, com 2 dias de descanso, por 2 semanas, seguidos por 14 dias de descanso, repetidos a cada 4 semanas. Os pacientes continuaram o tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver item 8 Posologia).

Dos 507 pacientes randomizados, a idade mediana foi de 63 anos, 73% eram do sexo masculino, 70% eram brancos, 16% eram asiáticos e <1% eram negros/afro-americanos, e todos os pacientes apresentavam o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Status de desempenho (PS) de 0 ou 1. O câncer primário foi o câncer gástrico (71,0%) ou da junção gastroesofágica (28,6%) ou ambos (0,4%). O número mediano de regimes anteriores para doença metastática foi 3. Quase todos (99,8%) pacientes receberam fluoropirimidina prévia, 100% receberam terapia prévia com platina e 90,5% receberam terapia prévia com taxano. Aproximadamente metade (55,4%) dos pacientes receberam irinotecano anteriormente, 33,3% receberam ramucirumabe e 16,6% receberam terapia prévia com HER2. Os 2 grupos de tratamento foram comparáveis em relação às características demográficas e basais da doença.

Uma análise de OS do estudo, realizada conforme planejado em 76% (N = 384) dos eventos, demonstrou que o LONSURF® mais o BSC resultou em uma melhora estatisticamente significativa na OS em comparação com o placebo mais o BSC, com um risco relativo (HR) de 0,69 (IC95%: 0,56, 0,85; valores de p unicaudado e bicaudado foram 0,0003 e 0,0006, respectivamente), correspondendo a uma redução de 31% no risco de óbito no grupo LONSURF®.

A OS mediana foi de 5,7 meses (IC 95%: 4,8, 6,2) para o grupo LONSURF® versus 3,6 meses (IC 95%: 3,1; 4,1) para o grupo placebo; com sobrevida em 1 ano de 21,2% e 13,0%, respectivamente.

A PFS foi significativamente maior em pacientes recebendo LONSURF® mais BSC em comparação com placebo mais BSC (HR de 0,57; IC 95% [0,47 a 0,70]; p <0,0001 (vide a Tabela 3, Figura 5 e Figura 6).

**Tabela 3: Resultados de eficácia do estudo de Fase III (TAGS) em pacientes com câncer gástrico metastático**

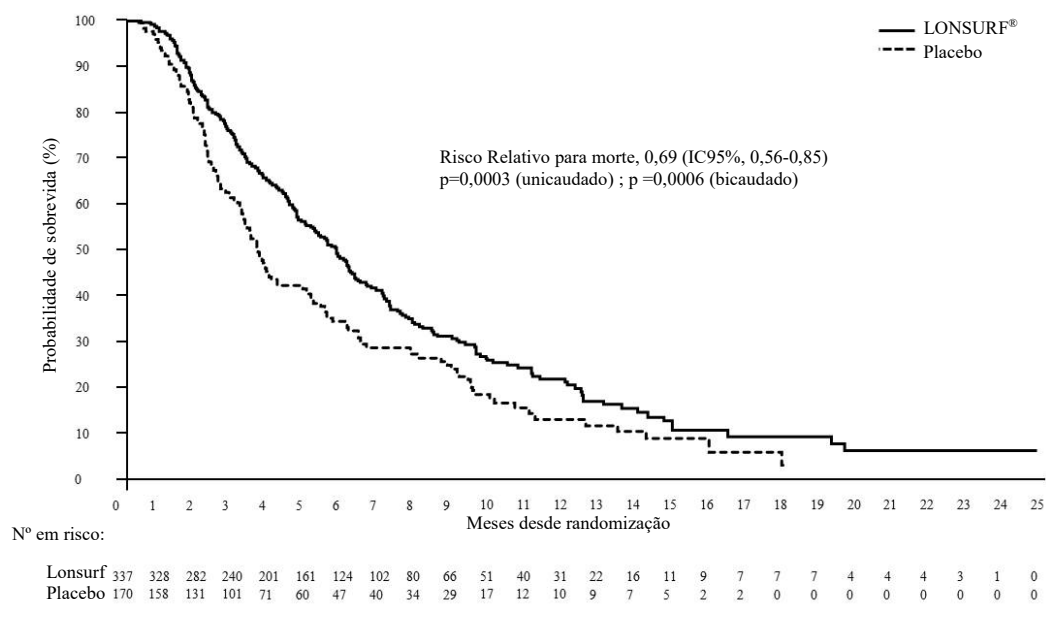
	<b>LONSURF® associado aos BSC (N=337)</b>	<b>Placebo associado aos BSC (N=170)</b>
<b>Sobrevida Global (OS)</b>		
Número de mortes, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Sobrevida global (OS) mediana(meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Risco relativo [IC 95%]	0,69 [0,56; 0,85]	
P-valor <sup>c</sup>	0,0003 (unicaudado); 0,0006 (bicaudado)	
<b>Sobrevida livre de progressão (PFS)</b>		
Número de progressão ou morte, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
PFS mediana (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Risco relativo [IC 95%]	0,57 [0,47; 0,70]	
Valor de p	<0,0001 (unicaudado e bicaudado)	

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

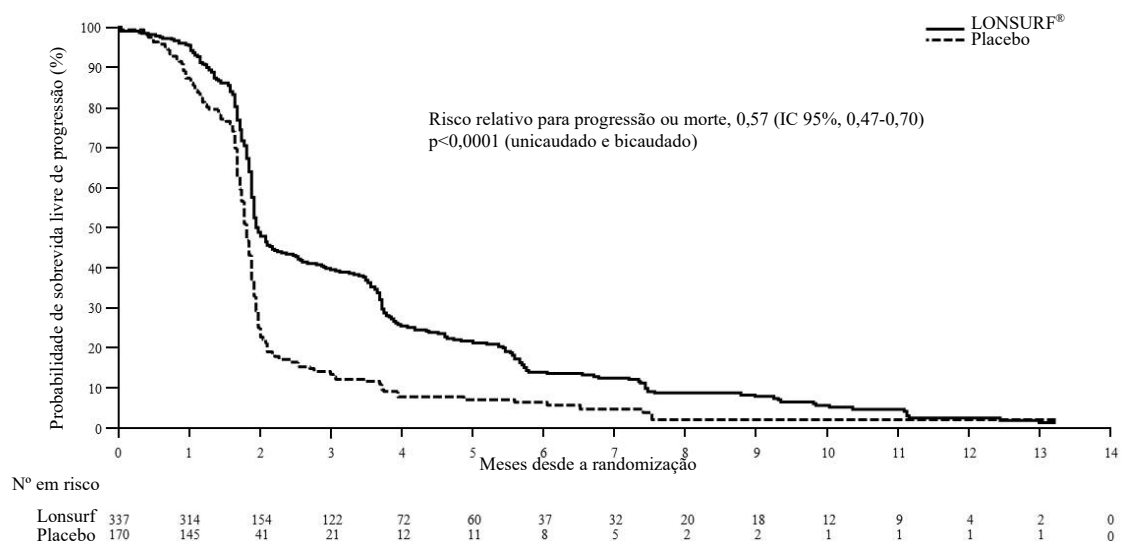
<sup>b</sup> Metodologia de Brookmeyer e Crowley

<sup>c</sup> Teste log-rank estratificado (estratos: região, status ECOG no baseline, tratamento anterior com ramucirumabe)

**Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global em pacientes com câncer gástrico metastático (TAGS)**



**Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer gástrico metastático (TAGS)**



Os benefícios na OS e na PFS foram observados consistentemente em todos os estratos de randomização e na maioria dos subgrupos pré-especificados, incluindo sexo, idade (<65; ≥ 65 anos), origem étnica, ECOG PS, tratamento prévio com ramucirumabe, tratamento prévio com irinotecano, número de regimes prévios (2; 3; ≥ 4), gastrectomia prévia, sítio primário do tumor (gástrico; junção gastroesofágica) e status HER2.

A ORR (resposta completa + resposta parcial) não foi significativamente maior nos pacientes tratados com LONSURF® (4,5% vs 2,1%, p valor = 0,2833), mas o DCR (resposta completa ou resposta parcial ou doença estável) foi significativamente maior nos pacientes tratados com LONSURF® (44,1% vs 14,5%, p <0,0001).

O tempo médio para deterioração do status de desempenho do ECOG para  $\geq 2$  foi de 4,3 meses para o grupo LONSURF<sup>®</sup> versus 2,3 meses para o grupo placebo com HR de 0,69 (IC 95%: 0,562, 0,854), p valor = 0,0005.

#### Idosos

Há dados limitados em pacientes tratados com LONSURF<sup>®</sup> com 75 anos ou mais 87 pacientes (10% em dados agrupados dos estudos RECOURSE e TAGS, dos quais 2 pacientes tinham 85 anos ou mais). O efeito do LONSURF<sup>®</sup> na sobrevida global foi semelhante em pacientes <65 anos e  $\geq 65$  anos de idade. 58 pacientes (12%) tinham 75 anos ou mais, dos quais 1 paciente tinha 85 anos ou mais no estudo SUNLIGHT. O efeito do Lonsurf em combinação com bevacizumabe na sobrevida global foi semelhante em pacientes < 65 anos e  $\geq 65$  anos de idade.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, antimetabólitos, Código ATC: L01BC59.

#### **Propriedades farmacodinâmicas:**

Mecanismo de ação:

LONSURF<sup>®</sup> é composto pela trifluridina, um antineoplásico análogo da timidina um nucleosídeo-base, e o cloridrato de tipiracila, um inibidor da timidina fosforilase (TPase), numa razão molar de 1:0,5 (relação peso, 1:0,471). Após ser captado pelas células cancerígenas, a trifluridina, é fosforilada pela timidina quinase, depois metabolizada nas células num substrato do ácido desoxirribonucleico (DNA), e incorporada diretamente no DNA, interferindo assim com a função do DNA na proliferação da célula. Contudo, como a trifluridina é rapidamente degradada pela TPase e prontamente metabolizada pelo efeito de primeira passagem após a administração oral, por esse motivo tem-se a inclusão de um inibidor de TPase, o cloridrato de tipiracila.

Em estudos não clínicos, a trifluridina e o cloridrato de tipiracila demonstraram uma ação antitumoral contra ambas as linhas celulares de câncer colorretal resistentes e sensíveis ao 5-Fluorouracil (5-FU).

A atividade citotóxica da trifluridina/cloridrato de tipiracila versus diversos xenoinxertos de tumor humano altamente correlacionados com a quantidade de trifluridina incorporada no DNA, sugere este como o mecanismo de ação primário.

Efeitos farmacodinâmicos:

LONSURF<sup>®</sup> não teve efeito clinicamente relevante no prolongamento do QT/QTc em comparação com o placebo num estudo aberto realizado em pacientes com tumores sólidos em estado avançado.

#### **Propriedades Farmacocinéticas:**

Absorção:

Após a administração oral de LONSURF<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> com [14C]-cloridrato de tipiracila, pelo menos 27% do cloridrato de tipiracila administrado foi absorvido e 50% da dose total radioativa foram quantificadas nas fezes, o que sugere a absorção gastrointestinal moderada do cloridrato de tipiracila.

Após a administração de uma dose única de LONSURF® (35 mg/m<sup>2</sup>) em pacientes com tumores sólidos em estágio avançado, o tempo médio para o pico de concentrações plasmáticas (t<sub>max</sub>) de trifluridina e cloridrato de tipiracila foi de cerca de 2 e 3 horas, respectivamente.

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 a cada 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) quando comparado a dose única (Dia 1 do Ciclo 1).

No entanto, não houve acúmulo de cloridrato de tipiracila, e nem acúmulo 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 pacientes com tumores sólidos em estágio avançado, o tempo médio para o pico de concentrações plasmáticas (t<sub>max</sub>) de trifluridina e cloridrato de tipiracila foi de cerca de 2 e 3 horas, respectivamente.

Contribuição do cloridrato de tipiracila:

A administração de uma dose única de LONSURF® (35 mg/m<sup>2</sup>/dose) aumentou a média ASC<sub>0-last</sub> de trifluridina 37 vezes e o 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® foi administrado na dose única de 35 mg/m<sup>2</sup> em 14 pacientes com tumores sólidos após uma refeição padronizada com elevado teor de gorduras e calorias, a área sob a curva de concentração (ASC) da trifluridina não se alterou, mas o C<sub>max</sub> de trifluridina e o C<sub>max</sub> e a ASC do cloridrato de tipiracila diminuíram aproximadamente 40% em comparação com os pacientes que estavam em jejum. Nos estudos clínicos LONSURF® foi administrado cerca de 1 hora após o café da manhã e o jantar (ver seção 8. Posologia e Modo de usar).

Distribuição:

A ligação da trifluridina às proteínas plasmáticas humanas foi superior a 96% e a trifluridina liga-se principalmente à albumina do soro humano. A ligação às proteínas do plasma do cloridrato de tipiracila foi inferior a 8%. Após uma dose única de LONSURF® (35 mg/m<sup>2</sup>) em pacientes com tumores sólidos em estágio avançado, o volume aparente de distribuição (V<sub>d/F</sub>) para a trifluridina e para o cloridrato de tipiracila foi de 21 L e 333 L, respectivamente.

Biotransformação:

A trifluridina foi eliminada principalmente pelo metabolismo via TPase para formar um metabólito inativo, o FTY. A trifluridina absorvida foi metabolizada e excretada na urina como FTY e isômeros glucoronídeos de trifluridina. Outros metabólitos menores, 5-carboxyuracil e 5-carboxy-2'-deoxyuridina, foram detectados, mas seus níveis no plasma e na urina foram baixos ou residuais.

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

#### Eliminação:

Após a administração de dose múltipla de LONSURF® na dose e regime recomendados, a meia-vida 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, respectivamente. Os valores médios de  $t_{1/2}$  para o cloridrato de tipiracila no Dia 1 do Ciclo 1 e no Dia 12 do Ciclo 1 foram 2,1 horas e 2,4 horas, respectivamente.

Após uma dose única de LONSURF® (35 mg/m<sup>2</sup>) em pacientes com tumores sólidos em estágio avançado, o 'clearance' oral (CL/F) para a trifluridina e para o cloridrato de tipiracila foi 10.5 L/hr e 109 L/h, respectivamente. 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 recuperada foi eliminada na urina (55% da dose) em 24 horas, e a excreção nas fezes e o ar expirado foi inferior a 3% para ambos. Após a administração oral da dose única de LONSURF® com [14C]-cloridrato de tipiracila, 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), o AUCASC de 0 a 10 horas (ASC<sub>0-10</sub>) da trifluridina tendeu a aumentar mais do que se esperava tendo por base o aumento da dose; no entanto, o 'clearance' oral (CL/F) e o volume aparente 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 tipiracila, estes pareceram ser proporcionais à dose.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### Idade, gênero e raça

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

##### Comprometimento renal

Dos 533 pacientes no estudo RECURSE que receberam LONSURF®, 306 (57%) pacientes tinham função renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min), 178 (33%) comprometimento renal leve (CrCl 60 a 89 mL/min) e 47 (9%) comprometimento renal moderado (CrCl 30 a 59 mL/min), estando em falta os dados relativos a 2 pacientes. Os pacientes com comprometimento renal grave não foram incluídos no estudo.

Tendo por base a análise farmacocinética da população, a exposição de LONSURF® nos pacientes com comprometimento renal leve (CrCl=60 a 89 mL/min) foi semelhante à dos pacientes com função renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min). Uma exposição maior de LONSURF® foi observada em pacientes com comprometimento renal moderado (CrCl=30 a 59 mL/min). A estimada (CrCl) foi uma co-variável significativa para a CL/F em ambos os modelos de trifluridina e cloridrato do tipiracila. A proporção relativa mediana da ASC em pacientes com comprometimento renal leve (n=38) e moderado (n=16) em comparação com os pacientes com função renal normal (n=84) foi 1,31 e 1,43 para a trifluridina, respectivamente, e 1,34 e 1,65 para o cloridrato de tipiracila, respectivamente.

Em um estudo dedicado, a farmacocinética da trifluridina e do cloridrato de tipiracila foi avaliada em pacientes com câncer com função renal normal (CrCl ≥ 90 mL/min, N=12), insuficiência renal leve (CrCl =60 a 89 mL/min, N=12), insuficiência renal moderada (CrCl=30 a 59 mL/min, N=11)

ou insuficiência renal grave ( $\text{CrCl} = 15$  a  $29$  mL/min,  $N = 8$ ). Os pacientes com insuficiência 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 individuais). O efeito da insuficiência renal após administração repetida foi um aumento de  $1,6$  e  $1,4$  vezes na exposição total à trifluridina em pacientes com insuficiência renal moderada e grave, respectivamente, em comparação com pacientes com função renal normal;  $C_{\text{max}}$  permaneceu semelhante. A exposição total do cloridrato de tipiracila em pacientes com insuficiência renal moderada e grave após administração repetida foi  $2,3$  e  $4,1$  vezes maior, respectivamente, em comparação com pacientes com função renal normal; isso está associado a uma depuração mais reduzida com aumento da insuficiência renal. A farmacocinética da trifluridina e do cloridrato de tipiracila não foi estudada em pacientes com doença renal em fase terminal ( $\text{ClCr} < 15$  mL/min ou necessitando de diálise) (ver seção 5. Advertências e Precauções e seção 8. Posologia).

#### Comprometimento 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 covariáveis significativas para os parâmetros farmacocinéticos da trifluridina ou do cloridrato de tipiracila. 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.

Em um estudo de farmacocinética de trifluridina e cloridrato de tipiracila foram avaliados pacientes com comprometimento hepático leve e moderado (*National Cancer Institute* [NCI] grupos de critério B e C, respectivamente) e pacientes com função hepática normal. Com base em dados limitados, com uma variabilidade considerável, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na farmacocinética dos pacientes com função hepática normal versus pacientes com comprometimento leve ou moderado. Nenhuma correlação foi observada para trifluridina ou cloridrato de tipiracila, entre os parâmetros de PK e AST e/ou total de bilirrubina sanguínea. A meia vida ( $t_{1/2}$ ) e a taxa de acúmulo de trifluridina e cloridrato de tipiracila foram muito similares entre pacientes com comprometimento hepático moderado, leve e função hepática normal. Não há necessidade para uma dose inicial de ajuste para os pacientes com comprometimento hepático leve (ver seção 8-Posologia).

#### Gastrectomia

A influência da gastrectomia sobre os parâmetros farmacocinéticos não foi possível ser avaliada na análise farmacocinética da população devido ao número reduzido de pacientes 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 tipiracila não é metabolizado nem na fração S9 no fígado humano nem nos hepatócitos criopreservados.

Estudos in vitro mostraram que a trifluridina, cloridrato de tipiracila e o FTY (metabólito inativo da trifluridina) não inibem a atividade das isoformas do CYP testadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). A avaliação in vitro mostrou que a trifluridina, cloridrato de tipiracila e FTY não induzem efeito nas isoformas do CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5. Assim, não se espera que a trifluridina e o cloridrato de

tipiracila causem ou sejam sujeitos a uma interação significativa do medicamento mediada pelo CYP.

A avaliação *in vitro* da trifluridina e do cloridrato de tipiracila foi realizada utilizando transportadores de absorção humana e efluentes (trifluridina com MDR1, OATP1B1, OATP1B3 e BCRP; cloridrato de tipiracila com OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 e BCRP). Nem a trifluridina nem o cloridrato de tipiracila foram inibidores ou substratos para transportadores de absorção humana e efluentes com base em estudos *in vitro*, com exceção de OCT2 e MATE1. O cloridrato de tipiracila foi um inibidor *in vitro* de OCT2 e MATE1, mas a concentrações substancialmente maiores do que a C<sub>max</sub> de plasma humano no estado de equilíbrio. Assim, é pouco provável que cause uma interação com outros medicamentos, em doses recomendadas, devido à inibição de OCT2 e MATE1. O transporte de cloridrato de tipiracila por OCT2 e MATE1 pode ser afetado quando o LONSURF<sup>®</sup> é administrado concomitantemente com inibidores de OCT2 e MATE1.

#### Relacionamento farmacocinético/farmacodinâmico

A eficácia e segurança do LONSURF<sup>®</sup> no câncer colorretal metastático foi comparada entre um grupo de alta exposição (> mediana) e um grupo de baixa exposição ( $\leq$  mediana) com base no valor médio de ASC da trifluridina. A sobrevida global (OS) pareceu mais favorável no grupo de ASC elevado em comparação com o grupo de ASC baixo (OS médio de 9,3 versus 8,1 meses, respectivamente). Todos os grupos de ASC apresentaram melhor desempenho do que o placebo ao longo do período de seguimento. As incidências de neutropenia Grau  $\geq$  3 foram maiores no grupo ASC de alta trifluridina (47,8%) em comparação com o grupo ASC de baixa trifluridina (30,4%).

#### Dados de segurança pré-clínica

##### Toxicidade por dose repetida

A avaliação toxicológica da trifluridina/cloridrato de tipiracila 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 o 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 o cloridrato de tipiracila, os quais são considerados roedores específicos e por isso não relevantes para o ser humano.

##### Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos a longo prazo para avaliar o potencial carcinogênico da trifluridina/cloridrato de tipiracila em animais. A trifluridina demonstrou ser genotóxica num ensaio de mutação reversa em bactérias, num ensaio de aberrações cromossômicas em células de mamíferos em cultura e num teste de micronúcleos em camundongos. Assim, LONSURF<sup>®</sup> deve ser considerado como potencialmente carcinogênico.

##### Toxicidade reprodutiva

Os resultados dos estudos em animais não demonstraram um efeito da trifluridina e do cloridrato de tipiracila sobre a fertilidade dos ratos machos e fêmeas. O aumento do corpo lúteo e dos



embriões implantados observados em ratos fêmea em doses elevadas não foi considerado adverso (ver seção 5. Advertências e Precauções).

LONSURF® mostrou causar letalidade e toxicidade fetal-embriônica em fêmeas de ratos grávidas quando administrado em doses inferiores às clinicamente utilizadas. Não foram efetuados estudos de toxicidade perinatais e pós-natais.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Supressão da medula óssea

LONSURF® provoca um aumento na incidência de mielosupressão incluindo anemia, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia.

Um hemograma deve ser realizado antes do início do tratamento, antes de cada ciclo de tratamento e sempre que for necessário monitorar a toxicidade.

O tratamento/novo ciclo 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 paciente mantiver toxicidade não hematológica de Grau 3 ou 4 clinicamente relevante advinda de terapias anteriores.

Foram notificadas infecções graves após o tratamento com LONSURF® (ver seção 9. Reações Adversas). Uma vez que a maioria foi notificada num contexto de supressão da função medular, a condição clínica do paciente deve ser monitorada frequentemente e tomadas medidas apropriadas, tais como a administração de antimicrobianos e de fatores de crescimento de granulócitos (G-CSF), como clinicamente indicadas. Nos estudos RECOURSE, TAGS e SUNLIGHT 9,4%, 17,3% e 19,5%, respectivamente, dos pacientes incluídos no grupo LONSURF® receberam G-CSF predominantemente para uso terapêutico. No estudo SUNLIGHT, 29,3% dos pacientes do grupo LONSURF® com bevacizumabe receberam G-CSF, incluindo 16,3% para uso terapêutico.

Toxicidade gastrointestinal

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

Pacientes com náuseas, vômitos, diarreia e outras toxicidades gastrointestinais devem ser cuidadosamente monitorados e devem ser medicados, conforme clinicamente indicado, com antieméticos, antidiarreicos e outras medidas tais como reposição de fluidos/eletrolitos. Se necessário, deve ser efetuada modificação da dose (atraso e/ou redução) (ver seção 8. Posologia).

Comprometimento da função renal

Não se recomenda o uso de LONSURF® em pacientes com doença renal em fase terminal (depuração da creatinina  $CrCl < 15$  ml/min ou que necessitem de diálises) uma vez que que LONSURF® não foi estudado nestes pacientes (ver seção 3. Características Farmacológicas).

A incidência global de eventos adversos (EAs) é semelhante nos subgrupos com função renal normal ( $CrCl \geq 90$  mL / min), leve ( $CrCl = 60$  a  $89$  mL/min) ou moderada ( $CrCl = 30$  a  $59$  mL/min). No entanto, a incidência de EA sérios, graves, levando à modificação da dose, tende a aumentar com o aumento do comprometimento renal.

Também foi observada uma maior exposição à trifluridina e cloridrato tipiracila em pacientes com comprometimento renal moderado, comparado com pacientes com função renal normal ou pacientes com comprometimento renal leve (ver seção 3. Características Farmacológicas).

Pacientes com insuficiência renal grave ( $CrCl = 15$  a  $29$  mL/min) e dose inicial ajustada de  $20$  mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia tinham um perfil de segurança consistente com o perfil de segurança de LONSURF® em pacientes com função renal normal ou insuficiência renal leve. A sua exposição à trifluridina foi semelhante à de pacientes com função renal normal e a sua exposição ao cloridrato de tipiracila foi aumentada em comparação com pacientes com função renal normal, comprometimento renal leve e moderado (ver seções 8 e 3).

Pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados de perto ao serem tratados com LONSURF®.

Pacientes com comprometimento renal moderado ou grave devem ser mais frequentemente monitorados no que se refere às toxicidades hematológicas.

#### Comprometimento hepático

Não se recomenda o uso de LONSURF® em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (*Nacional Cancer Institute [NCI] Critério de Grupo C e D* definido pela bilirrubina total  $> 1.5$  ULN), uma vez que uma maior incidência de hiperbilirrubinemia grau 3 ou 4 foi observada em pacientes com comprometimento hepático avançado no início do tratamento, contudo estes são baseados em dados muito limitados (ver seção 3. Características farmacológicas).

#### Proteinúria

É recomendada a monitoração da proteinúria por análise da urina através de uma fita de análise antes de iniciar e durante o tratamento (ver seção 9. Reações Adversas).

#### Intolerância à lactose

LONSURF® contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem receber este medicamento.

**Atenção: Este medicamento contém lactose (tipo de açúcar), portanto, não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

#### Fertilidade, Gravidez e Aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção em homens e mulheres

Baseado nos resultados em animais, a trifluridina pode causar danos fetais se for administrada em mulheres grávidas. As mulheres devem evitar engravidar enquanto utilizarem 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 descontinuação do tratamento. Não se sabe se o LONSURF® pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, portanto se a mulher utiliza um contraceptivo hormonal deve associá-lo a um método contraceptivo de barreira.

Homens com parceiras com potencial para engravidar têm que utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento com LONSURF® e até 6 meses após a descontinuação do tratamento.

#### Gravidez

Não existem dados disponíveis do uso do LONSURF® em mulheres grávidas. Com base no mecanismo de ação, deve considerar-se que a trifluridina pode provocar má formações congênicas quando administrada durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver seção 3. Características Farmacológicas). LONSURF® não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com LONSURF®.

**Categoria D: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### Amamentação

É desconhecido se LONSURF<sup>®</sup> ou os seus metabólitos são excretados no leite humano. Em estudos em animais encontrou-se trifluridina e cloridrato de tipiracila e/ou os seus metabólitos no leite (ver seção 3. Características Farmacológicas). O risco de passar para a criança pelo leite materno não pode ser excluído.

A amamentação deverá ser descontinuada durante o tratamento com LONSURF<sup>®</sup>.

#### Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

**Este medicamento não é recomendado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do LONSURF<sup>®</sup> na fertilidade humana. Resultados de estudos efetuados em animais não mostraram qualquer efeito do LONSURF<sup>®</sup> na fertilidade masculina ou feminina (ver seção 3. Características Farmacológicas). Os pacientes que desejam conceber uma criança devem ser orientados a procurar aconselhamento reprodutivo e crio-conservação/criopreservação do óvulo ou do esperma antes de iniciar o tratamento com LONSURF<sup>®</sup>.

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

LONSURF<sup>®</sup> tem leve influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Pode ocorrer fadiga, tonturas ou mal-estar durante o tratamento (ver seção 9. Reações Adversas).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos *in vitro* mostraram que a trifluridina, cloridrato de tipiracila e o 5-[trifluorometil] uracil (FTY) não inibem a atividade das isoformas do citocromo P450 (CYP). A avaliação *in vitro* mostrou que a trifluridina, cloridrato de tipiracila e FTY não induzem efeito nas isoformas do CYP (ver seção 3. Características Farmacológicas).

Estudos *in vitro* mostraram que a trifluridina é um substrato para os transportadores de nucleosídeos CNT1, ENT1 e ENT2. Contudo é necessária precaução quando se utilizam medicamentos que interagem com estes transportadores. O cloridrato de tipiracila foi um substrato para o OCT2 e MATE1, portanto a concentração pode ser aumentada quando o LONSURF<sup>®</sup> é administrado concomitantemente com inibidores do OCT2 ou MATE1.

#### Associações que necessitam de precauções de uso

Deve-se ter precaução quando se usam medicamentos que atuam como substratos da timidina quinase humana, por exemplo, a zidovudina. Tais medicamentos, se usados concomitantemente com LONSURF<sup>®</sup>, podem competir com a substância ativa, trifluridina, para ativação da via timidina quinase. Portanto, quando se usam medicamentos antivirais que são substratos da timidina quinase humana, deve-se monitorar uma possível diminuição da eficácia dos medicamentos antivirais, e considerar a substituição para um medicamento antiviral que não seja um substrato da timidina quinase humana, tal como a lamivudina, didanosina e abacavir (ver seção 3. Características Farmacológicas).

Não se conhece se LONSURF® pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais. Portanto, as mulheres que usam contraceptivos hormonais devem também usar um método anticonceptivo de barreira.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LONSURF® deve ser guardado na sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

## CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

LONSURF® 15 mg/7,065 mg apresenta-se sob forma de comprimidos revestidos redondos brancos, com diâmetro de 7.1 mm e espessura de 2.7 mm, gravados “15” em uma face, e “102” e “15 mg” na outra face na cor acinzentada.

LONSURF® 20 mg/9,420 mg apresenta-se sob forma de comprimidos revestidos redondos de cor vermelho claro, com diâmetro de 7.6 mm e espessura de 3.2 mm, gravados “20” em uma face, e “102” e “20 mg” na outra face na cor acinzentada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso Oral

LONSURF® deve ser prescrito por médicos com experiência na utilização de medicamentos anticâncer.

Posologia

A dose inicial recomendada de LONSURF® em adultos, como monoterapia ou em combinação com bevacizumabe, é de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose (com base no ativo trifluridina), administrada oralmente duas vezes ao dia (ou seja, a dose total diária é de 70 mg/m<sup>2</sup> [com base no ativo trifluridina]), nos dias 1 a 5 e nos dias 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias, até que ocorra toxicidade inaceitável (ver seção 5. Advertências e Precauções).

Quando LONSURF® é usado em combinação com bevacizumabe para o tratamento de CCR metastático, a dose de bevacizumabe é de 5 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 2 semanas.

A dose é calculada de acordo com a área de superfície corporal (ASC) (ver Tabela 3). Cada administração não deve exceder 80 mg/dose.

Se as doses forem esquecidas ou suspensas o paciente não deve compensar as doses esquecidas.

**Tabela 4 – Cálculo da dose inicial de acordo com a área de superfície corporal (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/7,065 mg	20 mg/9,420 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	

Recomendações para o ajuste de dose

Podem ser necessários ajustes da dose baseados na segurança e tolerabilidade individual. No máximo, são permitidas 3 reduções de dose até a 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 tabela 5, 6 e 7.

**Tabela 5 – Critérios para interrupção e recomeço da dose devido a toxicidade hematológica relacionada com mielossupressão**

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

<sup>a</sup> Critérios de recomeço devem ser aplicados no início de todos os ciclos para todos os pacientes independentemente de terem existido ou não critérios de interrupção.

**Tabela 6 – Recomendações para modificações das doses de LONSURF<sup>®</sup> em caso de reações adversas hematológicas e não hematológicas**

Reação adversa	Recomendação para redução da dose
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia febril</li> <li>• CTCAE* Grau 4 neutropenia (&lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) ou trombocitopenia (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L) que resulta em mais de 1 semana de atraso no início do próximo ciclo</li> <li>• CTCAE* reação adversa não-hematológica de Grau 3 ou Grau 4; exceto para náuseas e/ou vômitos de Grau 3 controlados através de terapia antiemética ou diarreia que responde aos medicamentos antidiarreicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interromper a dose até se retornar ao Grau 1 da toxicidade ou ao nível basal</li> <li>• Quando retomar a dose, diminuir a dose em 5 mg/m<sup>2</sup>/dose em relação à dose anterior (Tabela 7).</li> <li>• As reduções da dose são permitidas até a dose mínima dose de 20 mg/m<sup>2</sup>/dose duas vezes ao dia (ou 15mg/m<sup>2</sup>/dose duas vezes ao dia em insuficiência renal grave).</li> <li>• Não aumentar a dose de LONSURF<sup>®</sup> após esta ter sido reduzida.</li> </ul>

\*Terminologia dos critérios comuns para eventos adversos

\*\* Se a melhora nos parâmetros hematológicos, a valores acima dos critérios estabelecidos de recomeço, ocorrer em  $\leq 1$  semana, a dose do próximo ciclo deverá ser mantida de acordo com os valores do ciclo anterior.

Em casos de eventos adversos Grau 2 ou Grau 3 o ciclo seguinte não deve ser iniciado até que os critérios de recomeço sejam atingidos.

**Tabela 7 – Reduções da dose de acordo com a área de superfície corporal (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/7,065mg	20 mg/9,420mg	
<b>Redução da dose de nível 1: De 35 mg/m<sup>2</sup> para 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
<b>Redução da dose de nível 2: De 30 mg/m<sup>2</sup> para 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	$\geq 2,30$	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
	$\geq 2,35$	50	2	1	100

<sup>a</sup> Para uma dose total diária de 50 mg, os pacientes devem administrar 1 comprimido de 20 mg/9,420mg de manhã e 2 comprimidos de 15 mg/7,065mg à noite.

Populações especiais

Comprometimento renal

- Comprometimento renal leve (Depuração de creatinina de 60 a 89 ml/min) ou comprometimento renal moderado ( Depuração de creatinina de 30 a 59 ml/min)

Nenhum ajuste de dose é recomendado na dose inicial em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (ver seções 3. Características Farmacológicas e 5. Advertências e Precauções)

- Comprometimento renal grave (Depuração da creatinina CrCl entre 15 a 29 mL/min)

Para pacientes com insuficiência renal grave, recomenda-se uma dose inicial de 20 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por dia (ver seção 5. Advertências e seção 3. Propriedades Farmacocinéticas). 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 individuais (consulte a Tabela 7). O escalonamento da dose não é permitido depois da redução.

No caso de toxicidade hematológica e/ou não hematológica, os pacientes devem seguir os critérios de interrupção, retomada e redução da dose, apresentados na Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 7.

**Tabela 8 - Dose inicial e redução da dose em pacientes com insuficiência renal grave de acordo com a área de superfície corporal (ASC)**

Dose Reduzida	ASC (m <sup>2</sup> )	Dose em mg (2x dia)	Comprimidos por dose (2x dia)		Dose diária total (mg)
			15 mg/7,065 mg	20 mg/9,420 mg	
Dose Inicial					
20 mg/m <sup>2</sup>	< 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
Redução da dose: De 20 mg/m <sup>2</sup> para 15 mg/m <sup>2</sup>					
15 mg/m <sup>2</sup>	< 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>. Em uma dose diária total de 50 mg, os pacientes devem tomar 1 comprimido de 20 mg/9.420 mg de manhã e 2 comprimidos de 15 mg/7.065 mg à noite

Doença renal em estágio terminal (ClCr abaixo de 15 mL/min ou necessitando de diálise)

Não se recomenda a administração em pacientes com doença renal em fase terminal uma vez que não existem dados disponíveis para estes pacientes (ver seção 5. Advertências e Precauções).

Comprometimento hepático

- Comprometimento hepático leve

Não se recomenda ajuste da dose inicial em pacientes com comprometimento hepático leve (ver seção 3. Características Farmacológicas).

- Comprometimento hepático moderado ou grave

A administração não é recomendada em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (*National Cancer Institute* [NCI] grupos de critério C e D definido pelo total de bilirrubina > 1.5 ULN) uma vez que uma maior incidência de hiperbilirrubinemia grau 3 e 4 é observada em pacientes com comprometimento hepático moderado. Contudo, isto é baseado em dados limitados (ver seções 3. Características Farmacológicas e 5. Advertências e Precauções)

#### Idosos

Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com idade  $\geq 65$  anos (ver seções 3. Características Farmacológicas e 9. Reações Adversas).

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

#### População pediátrica

Não existe utilização relevante de LONSURF<sup>®</sup> na população pediátrica para a indicação de câncer colorretal metastático e câncer gástrico metastático.

#### Raça

Não é necessário ajuste da dose inicial baseado na raça do paciente (ver seções 3. Características Farmacológicas). Os dados em pacientes 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<sup>®</sup> é administrado por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água no espaço de até 1 hora após a refeição da manhã e da noite.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves observadas em pacientes que receberam LONSURF<sup>®</sup> são supressão da medula óssea e toxicidade gastrointestinal (ver seção 5. Advertências e Precauções).

### LONSURF<sup>®</sup> como monoterapia

O perfil de segurança de LONSURF<sup>®</sup> como monoterapia é baseado nos dados combinados de 1.114 pacientes com câncer colorretal metastático ou gástrico metastático em estudos clínicos controlados de Fase III.

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

As reações adversas mais comuns ( $\geq 2\%$ ) que resultaram em interrupção do tratamento, redução da dose, atraso na dose ou interrupção da dose foram neutropenia, anemia, leucopenia, fadiga, trombocitopenia, diarreia e náusea.

### LONSURF<sup>®</sup> em combinação com bevacizumabe

O perfil de segurança de LONSURF<sup>®</sup> em combinação com bevacizumabe baseia-se nos dados de 246 pacientes com câncer colorretal metastático no estudo clínico controlado de Fase 3 (SUNLIGHT).

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

As reações adversas mais comuns ( $\geq 2\%$ ) que resultaram em interrupção do tratamento, redução da dose, atraso na dose ou interrupção da dose de LONSURF<sup>®</sup> quando usado em combinação com bevacizumabe foram neutropenia, fadiga, trombocitopenia, náusea e anemia.

Quando LONSURF<sup>®</sup> foi usado em combinação com bevacizumabe, a frequência das seguintes reações adversas foi maior em comparação com LONSURF<sup>®</sup> em monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia grave (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%) e estomatite (11% vs 6%).



Tabela com lista das reações adversas:

As reações adversas observadas a partir dos 533 pacientes com câncer colorretal metastático, no estudo clínico de Fase III, (RECOURSE), nos 335 pacientes tratados com câncer gástrico metastático no ensaio clínico de Fase III (TAGS), nos 246 pacientes tratados com LONSURF® em monoterapia e nos 246 pacientes tratados com LONSURF® em combinação com bevacizumabe para câncer colorretal metastático no estudo clínico de Fase III (SUNLIGHT) são apresentados na Tabela 9. As reações adversas 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 adversa e os seus sinônimos e condições relacionadas.

Reações adversas conhecidas por ocorrer com LONSURF® em monoterapia ou com bevacizumabe podem ocorrer durante o tratamento com estes medicamentos em combinação, mesmo que estas reações não tenham sido relatadas em ensaios clínicos com a terapia de combinação.

As reações adversas são agrupadas de acordo com as suas frequências. Muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) e raros ( $\geq 1/10.000$  para  $< 1/1.000$ ). As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 9 - Reações adversas notificadas em pacientes tratados com LONSURF® nos estudos clínicos**

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA) <sup>a</sup>	Reações Adversas	Frequência Monoterapia	Frequência Combinação com bevacizumabe
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório inferior	Comum	-
	Sepse neutropênica	Incomum	-
	Infecção do trato biliar	Incomum	-
	Infecção	Incomum	Comum
	Infecção do trato urinário	Incomum	Incomum
	Infecção bacteriana	Incomum	-
	Infecção por cândida	Incomum	-
	Conjuntivite	Incomum	-
	Herpes zóster	Incomum	-
	Gripe	Incomum	-
	Infecção do trato respiratório superior	Incomum	-
	Enterite infecciosa	Raro	-
	Choque séptico <sup>b</sup>	Raro	-
	Gengivite	Raro	Incomum
Tinea pedis	Raro	-	

Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Dor causada pelo câncer	Incomum	-
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito comum	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum	Muito comum
	Leucopenia	Muito comum	Comum
	Trombocitopenia	Muito comum	Muito comum
	Neutropenia febril	Comum	Incomum
	Linfopenia	Comum	Comum
	Pancitopenia	Incomum	Incomum
	Eritropenia	Incomum	-
	Leucocitose	Incomum	-
	Monocitopenia	Incomum	-
	Monocitose	Incomum	-
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição	Granulocitopenia	Raro	-
	Diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum
	Hipoalbuminemia	Comum	Incomum
	Desidratação	Comum	-
	Hiperglicemia	Incomum	Incomum
	Hipercalcemia	Incomum	-
	Hipocalcemia	Incomum	-
	Hipocalcemia	Incomum	-
	Hiponatremia	Incomum	-
	Hipofosfatemia	Incomum	-
	Gota	Incomum	-
Hipernatremia	Raro	-	
Perturbações de ordem psiquiátrica	Ansiedade	Incomum	-
	Insônia	Incomum	-
Distúrbios do Sistema Nervoso	Disgeusia	Comum	Comum
	Tontura	Incomum	Comum
	Dor de cabeça	Incomum	Comum
	Neuropatia periférica	Incomum	Incomum
	Parestesia	Incomum	Incomum
	Letargia	Incomum	-
	Neurotoxicidade	Incomum	-
	Sensação de queimação	Raro	-
	Disestesia	Raro	-
	Hiperestesia	Raro	-
	Hipoestesia	Raro	-
Síncope	Raro	-	
Distúrbios oculares	Catarata	Raro	-
	Diplopia	Raro	-
	Olho seco	Raro	-
	Visão embaçada	Raro	-

	Acuidade visual reduzida	Raro	-
Distúrbios do ouvido e do labirinto	Vertigem	Incomum	-
	Desconforto no ouvido	Raro	-
Cardiopatias	Angina pectoris	Incomum	-
	Arritmia	Incomum	-
	Palpitações	Incomum	-
Vasculopatias	Hipertensão arterial	Incomum	-
	Rubor	Incomum	-
	Hipotensão	Incomum	-
	Embolia	Raro	-
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Comum	Comum
	Embolia pulmonar <sup>b</sup>	Incomum	-
	Disfonia	Incomum	Incomum
	Tosse	Incomum	-
	Epistaxe	Incomum	-
	Rinorréia	Raro	Incomum
	Dor orofaríngea	Raro	-
Efusão pleural	Raro	-	
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito comum	Muito comum
	Vômito	comum	Muito comum
	Náusea	Muito comum	Muito comum
	Dores abdominais	comum	Comum
	Estomatite	Muito comum	Muito comum
	Constipação	comum	Comum
	Íleo	Comum	-
	Hemorragia gastrintestinal	Comum	-
	Colite	Comum	Incomum
	Ulceração da boca	Incomum	Comum
	Distúrbio da cavidade oral	Incomum	Comum
	Distensão abdominal	Incomum	Incomum
	Inflamação anal	Incomum	Incomum
	Dispepsia	Incomum	Incomum
	Flatulência	Incomum	Incomum
	Gastrite	Incomum	-
	Doença do refluxo gastroesofágico	Incomum	-
	Glossite	Incomum	-
	Esvaziamento gástrico deficiente	Incomum	-
	Ânsia de vômito	Incomum	-
	Problemas dentários	Incomum	-
	Ascite	Incomum	-
	Pancreatite aguda	Raro	-
	Suboclusão intestinal	Raro	-
	Mau hálito	Raro	-
	Pólipo Bucal	Raro	-
	Enterocolite hemorrágica	Raro	-
	Sangramento gengival	Raro	-
	Esofagite	Raro	-
	Doença periodontal	Raro	-
	Proctalgia	Raro	-
Gastrite por refluxo	Raro	-	

Distúrbios hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia Hepatotoxicidade Dilatação biliar	Comum Incomum Raro	Comum - -
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia Pele seca Prurido Erupção cutânea Alterações ungueais Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar <sup>c</sup> Acne Hiperhidrose Urticária Blister Eritema Reação de fotossensibilidade Descamação da pele	Comum Comum Comum Comum Incomum Incomum Incomum Incomum Raro Raro Raro Raro Raro	Comum Comum Incomum Incomum Incomum Incomum - - - - - - -
Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Mialgia Fraqueza muscular Dor nas extremidades Dor óssea Desconforto nos membros Espasmos musculares Inchaço das articulações	Incomum Incomum Incomum Incomum Incomum Incomum Incomum Raro	Comum Comum Incomum Incomum - - - -
Doenças renais e urinárias	Proteinúria Insuficiência renal Hematúria Distúrbio da micção Cistite não infecciosa Leucocitúria	Comum Incomum Incomum Incomum Raro Raro	Incomum - - - - -
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Desordem menstrual	Raro	Incomum
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Pirexia Inflamação da mucosa Mal-estar Edema Deterioração geral da saúde física Dor Sensação de mudança de temperatura corporal Xerose	Muito comum comum Comum Comum Comum Comum Incomum Incomum Incomum Raro	Muito comum Incomum Incomum - - - Incomum - -
Investigacionais	Diminuição de peso	Comum	Comum
	Enzima hepática aumentada	Comum	Comum
	Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	Comum	Incomum
	Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	Incomum	-
	Proteína C-reativa aumentada	Incomum	-

	Aumento da creatinina sanguínea	Incomum	-
	Uréia sanguínea aumentada	Incomum	-
	Hematócrito diminuído	Incomum	-
	Razão normalizada internacional (RNI) aumentada	Incomum	-
	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) prolongado	Raro	-
	Prolongamento do intervalo QT no Eletrocardiograma	Raro	-
	Proteína total diminuída	Raro	-

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

#### Idosos

Pacientes com 65 anos de idade ou mais que receberam LONSURF® como monoterapia tiveram uma maior incidência ( $\geq 5\%$ ) dos seguintes eventos adversos relacionados ao tratamento, em comparação com os pacientes 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%), diminuição do apetite (22,6% vs 17,4%), e trombocitopenia (21,4% vs 12,1%).

Quando LONSURF® é usado em combinação com bevacizumabe, pacientes com 65 anos de idade ou mais tiveram uma maior incidência ( $\geq 5\%$ ) dos seguintes eventos adversos relacionados ao tratamento em comparação com pacientes menores de 65 anos: neutropenia (75,0% vs 65,1%), neutropenia grave (57,0% vs 41,8%), fadiga (39,0% vs 32,2%), trombocitopenia (28,0% vs 20,5%) e estomatite (14,0% vs 8,9%).

#### Infecções

Nos estudos clínicos de Fase III controlados com placebo as infecções associadas ao tratamento ocorreram mais frequentemente em pacientes tratados com LONSURF® (5,8%) comparativamente com os pacientes que receberam placebo (1,8%).

No estudo clínico em associação com bevacizumabe, as infecções relacionadas com tratamento ocorrem de forma semelhante em pacientes que recebem LONSURF® com bevacizumabe (2,8%) em comparação com pacientes tratados com LONSURF® em monoterapia (2,4%).

#### Proteinúria

Nos estudos clínicos Fase III, controlados com placebo, a proteinúria relacionada ao tratamento ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com LONSURF® (1,8%) em comparação com aqueles que receberam placebo (0,9%), todos com Grau 1 ou 2 em gravidade (ver seção 5. Advertências e Precauções).

No estudo clínico de LONSURF® em combinação com bevacizumabe, um paciente que recebeu a combinação medicamentosa (0,4%) relatou uma proteinúria Grau 2 relacionada ao tratamento, enquanto não houve nenhum relato entre os pacientes tratados com LONSURF® em monoterapia (ver seção 5. Advertências e Precauções).

#### Radioterapia

Houve uma incidência ligeiramente maior de reações adversas hematológicas e relacionadas com a mielosupressão nos pacientes que fizeram radioterapia prévia, comparativamente aos pacientes sem radioterapia no ensaio clínico RECOURSE (54,6% versus 49,2% respectivamente). A ocorrência de neutropenia febril foi maior nos pacientes que fizeram radioterapia prévia versus os pacientes que não fizeram.

No estudo clínico em combinação com bevacizumabe, não foi observado aumento da incidência geral de reações adversas hematológicas e mielossupressão em pacientes que receberam radioterapia prévia em comparação com pacientes sem radioterapia prévia em ambos os braços: LONSURF® com bevacizumabe (73,7% versus 77,4%) e em pacientes tratados com LONSURF® em monoterapia (64,7% versus 67,7%).

Experiência pós-comercialização em pacientes com câncer colorretal avançado irresssecável ou recorrente

Tem havido relatos de doença intersticial pulmonar em pacientes que recebem LONSURF® após a aprovação de utilização do medicamento.

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 NOTIVISA.

**Atenção: este produto é um medicamento novo que possui nova indicação terapêutica e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10.SUPERDOSE

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

As reações adversas notificadas associadas a superdosagem foram consistentes com o perfil de segurança estabelecido.

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

Não se conhece nenhum antídoto para uma superdosagem de LONSURF®.

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

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0083

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

### Produzido por:

Taiho Pharmaceuticals Co., Ltd  
Tokushima, Japão

### Registrado e importado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.  
Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá  
Rio de Janeiro - RJ  
C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)  
0800 - 703 - 3431



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/02/2024.**

BU\_PS\_LONSURF\_COM\_REV\_OR

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/05/2020	1695061/20-5	Inclusão inicial de texto de bula	NA	NA	NA	NA	<p><u>VPS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Composição</li> <li>• Resultados de Eficácia (Item 2)</li> <li>• Características farmacológicas (Item 3)</li> <li>• Advertências e Precauções (item 5)</li> <li>• Interações medicamentosas (Item 6)</li> <li>• Reações adversas (Item 9)</li> </ul> <p><u>VP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Composição</li> <li>• Item 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar esse medicamento?</li> <li>• Item 8. Reações adversas</li> </ul>	VPS e VP	<p>15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20</p> <p>15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60</p> <p>20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20</p> <p>20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60</p>



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/06/2020	1730511/20-0	10451- Notificação de Alteração de texto de bula	NA	NA	NA	NA	<u>VPS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Características farmacológicas (Item 3)</li> <li>• Advertências e Precauções (item 5)</li> <li>• Posologia (Item 8)</li> </ul> <u>VP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como devo usar este medicamento (item 6)</li> </ul>	VPS e VP	15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20  15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/10/2020	3642832/20-9	10451- Notificação de Alteração de texto de bula	N/A	N/A	N/A	N/A	<u>VPS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adequação de informações da frase de alerta, conforme RDC 406/2020 (Item 9)</li> </ul>	VPS	15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20  15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60
06/09/2021	3517540/21-8	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	06/09/2021	1950137/20-4	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	06/09/2021	<u>VPS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.Indicações</li> <li>2.Resultados de eficácia</li> <li>5.Advertências e precauções</li> <li>9.Reações adversas</li> </ul> <u>VP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Para que este medicamento é indicado?</li> <li>Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VPS e VP	15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20  15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/07/2023	0737776/23-4	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	17/07/2023	0737776/23-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/07/2023	<u>VPS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5. Advertências e precauções</li> <li>• Dizeres legais</li> </ul> <u>VP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>• Dizeres legais</li> </ul>	VPS e VP	15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20  15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60
13/09/2023	0973350/23-7	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	19/01/2023	0059256/23-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	11/09/2023	<u>VPS</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. Contraindicações</li> <li>• 5. Advertências e precauções</li> <li>• 7. Cuidados de armazenamento do medicamento</li> </ul> <u>VP</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>• 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</li> </ul>	VPS e VP	15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20  15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/02/2024	0191896/24-1	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	26/04/2023	0417009/23-1	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	14/02/2024	<p><u>VPS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentações</li> <li>• 1.Indicações</li> <li>• 2.Resultados de eficácia</li> <li>• 5.Advertências e precauções</li> <li>• 8.Posologia e modo de usar</li> <li>• 9.Reações adversas</li> </ul> <p><u>VP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentações</li> <li>• 1. Para que este medicamento é indicado?</li> <li>• 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</li> <li>• 6. Como devo usar este medicamento?</li> <li>• 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</li> </ul>	VPS e VP	<p>15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20</p> <p>15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60</p> <p>20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20</p> <p>20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60</p>

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/02/2024	NA	10451 – MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2023	0191896/24-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2024	<u>VPS</u> • Apresentações  <u>VP</u> • Apresentações	VPS e VP	15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 20  15 MG + 7,065 MG COM REV CT BL AL AL X 60  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 20  20 MG + 9,420 MG COM REV CT BL AL AL X 60