



**LONSURF**

**Laboratórios Servier do Brasil**

**Comprimidos Revestidos**

**15 mg/7,065 mg**

**20 mg/9,420 mg**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### LONSURF®

trifluridina + cloridrato de tipiracila

### APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos em embalagem com 20 ou 60 comprimidos, contendo 15mg/7,065mg e 20mg/9,420mg de trifluridina + cloridrato de tipiracila.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

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

trifluridina.....15mg

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

Correspondente a 6,14 mg de tipiracila.

Excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido.

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

trifluridina.....20mg

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

Correspondente a 8,19 mg de tipiracila.

Excipiente 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® 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 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

A segurança e eficácia clínica de LONSURF® foram avaliadas num 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 terapêutica na semana, durante 2 semanas seguidas, seguido por um período de 14 dias sem terapêutica, este ciclo repetiu-se a cada 4 semanas. Os pacientes continuaram a terapêutica 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 médio de linhas de tratamento prévio para a doença metastásica 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 casos, demonstrou um benefício de sobrevida clínico e estatisticamente significativo de LONSURF® associado aos BSC, em comparação com placebo associado aos BSC (risco relativo [HR]: 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 a 1 ano de 26,6% e 17,6%, respectivamente. A PFS melhorou significativamente nos pacientes que receberam LONSURF® associado aos BSC (HR: 0,48; IC 95% [0,41 to 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**

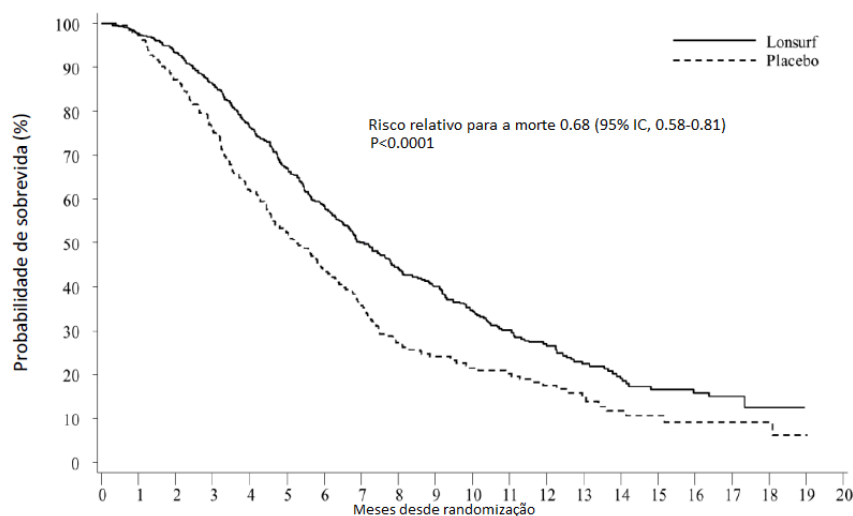
	<b>LONSURF® associado aos BSC (N=534)</b>	<b>Placebo associado aos BSC (N=266)</b>
<b>Sobrevida global (OS)</b>		
Número de mortes, N (%)	364 (68.2)	210 (78.9)
Sobrevida global (OS) média (meses) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	7.1 [6.5, 7.8]	5.3 [4.6, 6.0]
hazard ratio [IC 95%]	0.68 [0.58, 0.81]	
Valor P <sup>c</sup>	< 0.0001 (1-sided and 2-sided)	
<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]
Hazard ratio [IC 95%]	0.48 [0.41, 0.57]	
Valor P <sup>c</sup>	<0.0001 (1-sided e 2-sided)	

<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)

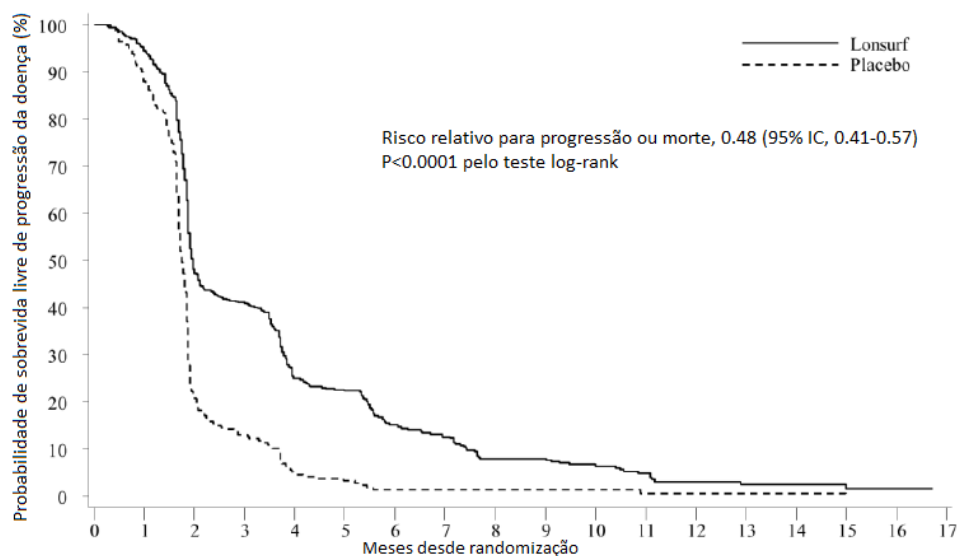
**Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global em pacientes com câncer colorretal metastático**



N° em risco:

Lonsurf	534	521	499	459	404	350	294	221	170	137	111	87	64	44	32	23	19	13	7	0
Placebo	266	259	231	198	163	135	107	79	54	47	38	32	24	15	10	9	5	3	3	0

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



N° em risco:

Lonsurf	534	488	238	205	121	107	66	52	30	26	18	11	5	4	4	2	2	0
Placebo	266	227	51	32	10	7	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0		

Uma análise atualizada da OS, realizada em 89% (N = 712) dos casos, confirmou o benefício clínico e estatisticamente significativo 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 sobrevida a 1 ano de 27.1% e 16.6%, respectivamente.

Os benefícios do 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, a mutação de KRAS, o tempo desde o diagnóstico da primeira metástase, o número de locais metastizados 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, ECOG PS 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 pacientes randomizados receberam fluoropirimidina como parte do seu último regime de tratamento antes da randomização, dos quais 455 (94%) eram refratários à fluoropirimidina nessa altura. Nestes pacientes o benefício de OS com LONSURF® foi mantido (hazard ratio: 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 (hazard ratio: 0,69, 95% IC [0,45 a 1,05]). O benefício também se manteve nos pacientes que nunca receberam regorafenibe (hazard ratio: 0,69, 95% IC [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 o PS  $\geq 2$  para o grupo LONSURF® e para o grupo placebo foi 5.7 meses e 4.0 meses, respectivamente, com uma hazard ratio de 0,66 (95% IC: [0,56, 0,78]),  $p < 0,0001$ .

#### 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  $\geq 2$  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 a terapêutica até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ver item 8 Posologia).

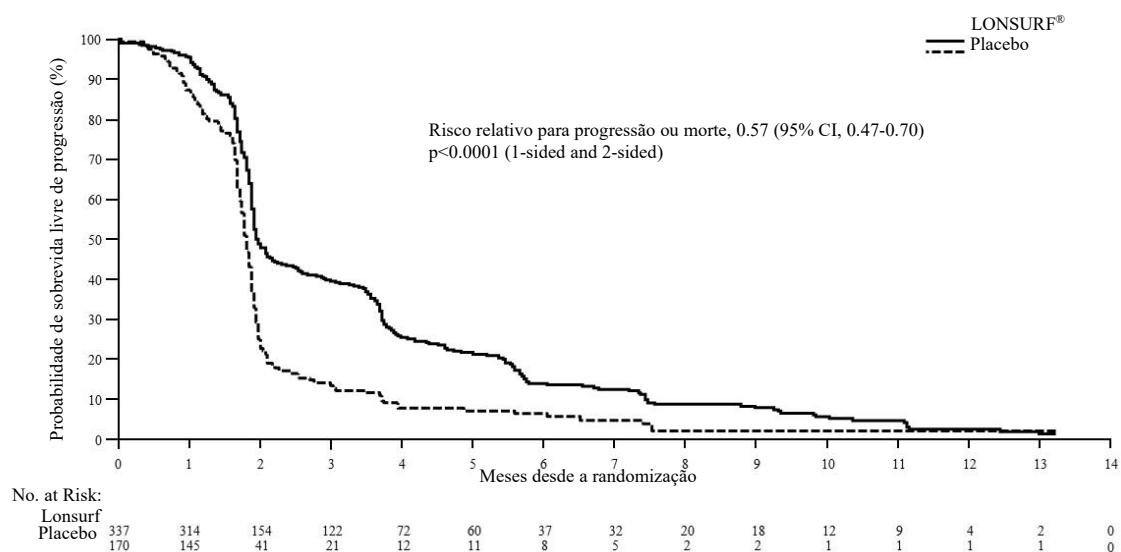
Dos 507 pacientes randomizados, a idade mediana foi de 63 anos, 73% eram do sexo masculino, 70% eram brancos, 16% eram asiáticos e  $< 1\%$  eram negros/afro-americanos, e todos os pacientes apresentavam o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status de desempenho (PS) de 0 ou 1. O câncer primário foi o câncer gástrico (71,0%) ou da junção gastroesofágica (28,6%) ou ambos (0,4%). O número médio 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 uma taxa de risco (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 2, Figura 3 e Figura 4).



**Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão em pacientes com câncer gástrico metastático**



Os benefícios na OS e do 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 ≥2 foi de 4,3 meses para o grupo LONSURF® 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® 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® na sobrevida global foi semelhante em pacientes <65 anos e ≥ 65 anos de idade.

Referências Bibliográficas: Mayer RJ, Van CE, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Taberner J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A. *Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2015 ; 372(20) : 1909-19

Referência Bibliográfica: Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H. T., Prokharau, A., ... & Zhavrid, E. (2018). *Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Oncology, 19(11), 1437-1448.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, antimetabolitos.

#### Propriedades farmacodinâmicas:

Mecanismo de ação:

LONSURF® 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® 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® com [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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 AUC<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 (AUC) da trifluridina não se alterou, mas o C<sub>max</sub> de trifluridina e o C<sub>max</sub> e a AUC 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 (Vd/F) 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-hidroximetiluracilo 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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 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, 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 35mg/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 ≥ 90mL/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 AUC 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 (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<sub>max</sub> 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 (Cl<sub>Cr</sub> <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 co-variáveis 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 3,5g/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<sub>1/2</sub>) 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® é administrado concomitantemente com inibidores de OCT2 e MATE1.

#### Relacionamento farmacocinético/farmacodinâmico

A eficácia e segurança do LONSURF® no câncer colorretal metastático foi comparada entre um grupo de alta exposição (> mediana) e um grupo de baixa exposição (≤ mediana) com base no valor médio de AUC da trifluridina. A sobrevida global (OS) pareceu mais favorável no grupo de AUC elevado em comparação com o grupo de AUC baixo (OS médio de 9,3 versus 8,1 meses, respectivamente). Todos os grupos de AUC apresentaram melhor desempenho do que o placebo ao longo do período de seguimento. As

incidências de neutropenia Grau  $\geq 3$  foram maiores no grupo AUC de alta trifluridina (47,8%) em comparação com o grupo AUC de baixa trifluridina (30,4%).

### Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicidade por dose repetida

A avaliação toxicológica da trifluridina/cloridrato do 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® 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.**

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Supressão da medula óssea

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

Antes do início do tratamento um hemograma completo deve ser realizado e sempre que for necessário monitorar a toxicidade, mas no mínimo 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 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 da medula, a situação 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. No estudo RECURSE e TAGS, 9,4% e 17,3%, respectivamente, dos pacientes incluídos no grupo LONSURF® receberam G-CSF predominantemente 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 de 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 dos níveis de insuficiência 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 de lactase total ou má absorção de glucose-galactose não devem receber este medicamento.

**Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

#### 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 congênitas 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®.

#### Amamentação

É desconhecido se LONSURF® 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®.

#### Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do LONSURF® na fertilidade humana. Resultados de estudos efetuados em animais não mostraram qualquer efeito do LONSURF® na fertilidade masculina ou feminina (ver seção 3. Características Farmacológicas).

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

LONSURF® 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® é administrado concomitantemente com inibidores do OCT2 ou MATE1.

Associações que necessitam de precauções de uso

Deve ter-se precaução quando se usam medicamentos que atuam como substratos da timidina quinase humana, por exemplo, a zidovudina. Tais medicamentos, se usados concomitantemente com LONSURF®, 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 anticoncepcivo 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 24 (vinte e quatro) 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® 15mg/7,065mg apresenta-se sob forma de comprimidos revestidos redondos brancos, com diâmetro de 7.1mm e espessura de 2.7mm, gravados “15” em uma face, e “102” e “15mg” na outra face na cor acinzentada.

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

Posologia

A dose inicial recomendada de LONSURF® em adultos é de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose (com base no ativo trifluridina), administrada oralmente duas vezes ao dia, nos dias 1 a 5 e nos dias 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias, desde que se observe benefício ou até que ocorra toxicidade inaceitável (ver seção 5. Advertências e Precauções).

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 3 – 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/7,065mg	20 mg/9,420mg	
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 4, 5 e 6.

**Tabela 4 – Critérios para interrupção e recomeço da dose devido a toxicidade hematológica relacionada com mielossupressão**

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

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

**Tabela 5 – Recomendações para modificações das doses de LONSURF<sup>®</sup> em caso de reações adversas hematológicas e não hematológicas**

Reação adversa	Recomendação para modificação da dose
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutropenia febril               <ul style="list-style-type: none"> <li>CTCAE* Grau 4 neutropenia (&lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L) ou trombocitopenia (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L) que resulta em mais de 1 semana de atraso no início do próximo ciclo</li> <li>CTCAE* reação adversa não-hematológica de Grau 3 ou Grau 4; exceto para náuseas e/ou vômitos de Grau 3 controlados através de terapêutica antieméticos 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 Grau 1 da toxicidade ou ao nível basal</li> <li>Quando retomar a dose, diminuir o nível da dose em 5 mg/m<sup>2</sup>/dose em relação ao nível da dose anterior (Tabela 6).</li> <li>As reduções da dose são permitidas até um mínimo 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

**Tabela 6 – 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
	≥ 2,29	70	2	2	140
<b>Redução da dose de nível 2: De 30 mg/m<sup>2</sup> para 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>Redução da dose de nível 3: De 25 mg/m<sup>2</sup> para 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

<sup>a</sup> Para uma dose total diária de 50 mg, os 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 Tabela7). 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 7 - 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	
<b>Dose Inicial</b>					
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
<b>Redução da dose: De 20 mg/m<sup>2</sup> para 15 mg/m<sup>2</sup></b>					
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 ≥ 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® 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® é administrado por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água no espaço de 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® são supressão da medula óssea e toxicidade gastrointestinal (ver seção 5. Advertências e Precauções).

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente observadas ( $\geq 30\%$ ) em pacientes recebendo LONSURF® são neutropenia (53% [34%  $\geq$  Grau 3]), náusea (34% [1%  $\geq$  Grau 3]), fadiga (32% [4%  $\geq$  Grau 3]) e anemia (32% [12%  $\geq$  Grau 3]).

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

Tabela com lista das reações adversas:

As reações adversas observadas a partir dos 533 pacientes com câncer colorretal metastático, , no ensaio clínico controlado por placebo de fase III (RECOURSE) e nos 335 pacientes tratados com câncer gástrico metastático no ensaio clínico de Fase III (TAGS) controlado por placebo, são apresentados na Tabela 8. 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. As reações adversas são agrupadas de acordo com as suas frequências. Muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); e incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ). As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 8 - Reações adversas notificadas em pacientes c tratados com LONSURF® nos ensaio clínicos**

Classes de sistemas de órgãos (MedDRA) <sup>a</sup>	Muito comum	Comum	Incomum
Infecções e infestações		Infecção das vias respiratórias baixas	Choque séptico <sup>b</sup> Infecção intestinal Infecção pulmonar Infecção no trato biliar Gripe Infecção urinária Infecção gengival Herpes Zoster Tinea pedis (pé de atleta) Candidíase Infecção bacteriana Infecção Infecção das vias respiratórias altas

			Sepse neutropênica Conjuntivite
Neoplasias benignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)			Dor oncológica
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Neutropenia febril Linfopenia	Pancitopenia Granulocitopenia Monocitopenia Eritropenia Leucocitose Monocitose
Distúrbios do Metabolismo e da Nutrição	Diminuição do apetite	Hipoalbuminemia	Desidratação Hiperglicemia Hipercalemia Hipocalemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipocalcemia Gota
Perturbações de ordem psiquiátrica			Ansiedade Insônia
Distúrbios do Sistema Nervoso		Disgeusia Neuropatia Periférica	Neurotoxicidade Disestesia Hiperestesia Hipoestesia Síncope Parestesia Sensação de queimadura Letargia Tonturas Cefaleia
Distúrbios oculares			Diminuição da acuidade visual Visão turva Diplopia Catarata  Olho seco
			Vertigem

Distúrbios do ouvido e do labirinto			Mal-estar no ouvido
Cardiopatias			Angina de peito Arritmia Palpitações
Vasculopatias			Embolia Hipertensão Hipotensão Rubor
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Embolia pulmonar <sup>b</sup> Derrame pleural Rinorreia Disfonia Dor orofaríngea Epistaxe Tosse
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vômitos	Dor abdominal Constipação Estomatite Perturbação bucal	Enterocolite hemorrágica Hemorragia Gastrointestinal Pancreatite aguda Ascite Íleo Sub-oclusão intestinal Colite Gastrite Refluxo gástrico Esofagite Comprometimento do esvaziamento gástrico Distensão abdominal Inflamação anal Ulceração na boca Dispepsia  Doença do refluxo gastroesofágico Proctalgia Pólipos bucais Gengivorragias Glossite Doença periodontal Perturbação nos dentes

			Vômito Flatulência Hálito com odor
Distúrbios hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia	Hepatotoxicidade Dilatação biliar
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Síndrome de eritrodiseestesia Palmar-Plantar <sup>c</sup> Erupção cutânea Alopecia Prurido Pele seca	Descamação da pele Urticária Reações de fotossensibilidade Eritema Acne Hiperhidrose Bolhas Alterações nas unhas
Distúrbios musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Tumefação articular Artralgia Dor óssea Mialgia Dor musculoesquelética Fraqueza muscular Cãibras musculares Dor nas extremidades
Doenças renais e urinárias		Proteinúria	Insuficiência renal Cistite não infecciosa Alteração na micção Hematúria Leucocitúria
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama			Alteração menstrual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia Edema Inflamação das mucosas Mal-estar	Deterioração do estado geral Dor Sentir a alteração da temperatura corporal Xerose Desconforto
Investigacionais		Aumento das enzimas hepáticas Aumento da fosfatase alcalina no sangue Perda de peso	Aumento da creatinina no sangue ECG com o intervalo QT prolongado Aumento do INR

			Prolongamento do tempo parcial de tromboplastina Aumento da ureia no sangue Aumento da desidrogenase láctica no sangue Diminuição das proteínas totais Aumento da proteína C reativa Diminuição do Hematócrito
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

#### Idosos

Pacientes com 65 anos de idade ou mais que receberam LONSURF® tiveram uma maior incidência dos seguintes eventos adversos, em comparação com os pacientes com menos de 65 anos:

- Câncer Colorretal metastático (RECOURSE): neutropenia de Grau 3 ou 4 (48% vs 30%), anemia de Grau 3 (26% vs 12%), leucopenia de Grau 3 ou 4 (26% vs 18%) e trombocitopenia de grau 3 ou 4 (9% vs 2%).
- Câncer Gástrico metastático (TAGS):

Grau 3 ou 4 diminuição da contagem de neutrófilos (17.0% vs 6.6%), diminuição do apetite (37.3% vs 31.9%), astenia (22.2% vs 17.0%) e estomatite (7.2% vs 2.2%).

#### Infecções

Os resultados dos ensaios clínicos de fase III demonstraram que as infecções associadas ao tratamento ocorreram mais frequentemente em pacientes tratados com LONSURF® (5,8%) comparativamente com os pacientes que receberam placebo (1,8%).

#### Proteinúria

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).

#### Radioterapia

Verificou-se um ligeiro aumento de todas as 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.

Experiência pós-comercialização em pacientes com câncer colorretal avançado irrecorrível 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:

MS N° 1.1278..0083

Farm. Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

#### Fabricado por:

Taiho Pharmaceuticals Co., Ltd

Kitajima Plant 1-1, Iuchi, Takabo, Kitajima-cho, Itano-gun- Tokushima

771-0206-Japão

#### Embalado por:

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran, 45520 Gidy, França

**Importado e registrado por:** Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800-7033431

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 06/09/2021.**



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	20/10/2020	3642832/20-9	10451- Notificação de Alteração de texto de bula	20/10/2020	<u>VPS</u>  • Adequação de informações da frase de alerta, conforme RDC 406/2020 (Item 9)	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	NA	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>  • 1.Indicações • 2.Resultados de eficácia • 5.Advertências e precauções • 9.Reações adversas  <u>VP</u>  • 1. Para que este medicamento é indicado? • Quais os males que este medicamento pode me causar?	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