

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg comprimate filmate

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține trifluridină 15 mg și tipiracil 6,14 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 90,735 mg.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține trifluridină 20 mg și tipiracil 8,19 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 120,980 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametru de 7,1 mm și grosime de 2,7 mm, marcate cu "15" pe o față și cu "102" și "15 mg" pe cealaltă față, cu cerneală de culoare gri.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare roșu deschis, cu diametru de 7,6 mm și grosime de 3,2 mm, marcate cu "20" pe o față și cu "102" și "20 mg" pe cealaltă față, cu cerneală de culoare gri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Neoplasm colorectal

Lonsurf este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR – cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

Neoplasm gastric

Lonsurf este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de jonțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată (vezi pct.5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Lonsurf trebuie prescris de către medici cu experiență în administrarea tratamentului anti-neoplazic.

Doze

Doza recomandată de Lonsurf pentru adulți este de 35 mg/m²/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1-5 și în zilele 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile (vezi pct. 4.4).

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/doză.

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

Tabelul 1 – Calculul dozei în funcție de SC

Doza de inițiere	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 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

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale.

Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m² de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă.

În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelul 2, Tabelul 3 și Tabelul 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare ^a
Neutrofile	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocite	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^a Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 – Recomandări privind ajustarea dozei de Lonsurf în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
-----------------	-------------------------------------

• Neutropenie febrilă • CTCAE* Neutropenie de Gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) sau trombocitopenie ($< 25 \times 10^9/l$), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament • CTCAE* Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	• Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință. • La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu $5 \text{ mg/m}^2/\text{doză}$ din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4). • Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de $20 \text{ mg/m}^2/\text{doză}$, administrată de două ori pe zi (sau $15 \text{ mg/m}^2/\text{doză}$, administrată de două ori pe zi, în insuficiență renală severă). • Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă.
--	--

* Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse

Tabelul 4 – Reducerea dozei în funcție de SC

Doza redusă	SC (m²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m² la 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 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
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m² la 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	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
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m² la 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	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

^a Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

- *Insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} între 30 și 59 ml/min)*

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

- *Insuficiență renală severă (Cl_{Cr} între 15 și 29 ml/min)*

La pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă o doză de inițiere de 20 mg/m², administrată de două ori pe zi (vezi pct.4.4 și 5.2). Este permisă o reducere a dozei până la o doză minimă de 15 mg/m², administrată de două ori pe zi, pe baza siguranței individuale și a tolerabilității (vezi Tabelul 5). Nu este permisă creșterea dozei după ce aceasta a fost redusă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelul 2, Tabelul 3 și Tabelul 5.

Tabelul 5 –Inițierea și reducerea dozei la pacienții cu insuficiență renală severă în funcție de SC

Doza redusă	SC (m ²)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Inițierea dozei					
20 mg/m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	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
Reducerea dozei: de la 20 mg/m ² la 15 mg/m ²					
15 mg/m ²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

^a Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

- *Boală renală în stadiu terminal (Cl_{Cr} sub 15 ml/min sau necesitatea dializei)*

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

- *Insuficiență hepatică ușoară*

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2).

- *Insuficiență hepatică moderată sau severă*

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală $> 1,5 \times \text{LSN}$), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Copii și adolescenți

Lonsurf nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile de neoplasm colorectal metastatic și neoplasm gastric metastatic.

Diferențe etnice

Nu este necesară ajustarea dozei de inițiere în funcție de apartenența etnică a pacientului (vezi pct. 5.1 și 5.2). Datele privind utilizarea Lonsurf la populația neagră/afro-americană sunt limitate, dar nu există argumente biologice care să poată susține diferențe între această grupă de pacienți și populația generală.

Mod de administrare

Lonsurf se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Supresia măduvei osoase

Lonsurf a produs o creștere a incidenței mielosupresiei, incluzând anemie, neutropenie, leucopenie și trombocitopenie.

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

Tratamentul nu trebuie început dacă numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, dacă valoarea trombocitelor este $< 75 \times 10^9/\text{l}$, sau dacă pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu Lonsurf au fost raportate infecții grave (vezi pct. 4.8). Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). În studiile RECOUSE și TAGS, 9,4% și, respectiv, 17,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Lonsurf au primit G-CSF în scop terapeutic.

Toxicitate gastro-intestinală

Lonsurf a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea) (vezi pct 4.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă utilizarea Lonsurf la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [Cl_{Cr}] < 15 ml/min sau necesitatea dializei), deoarece Lonsurf nu a fost studiat la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.2).

Incidența globală a evenimentelor adverse (EA) este similară la subgrupurile de pacienți cu funcție renală normală ($Cl_{Cr} \geq 90$ ml/min), ușoară ($Cl_{Cr} = 60$ până la 89 ml/min) sau moderată ($Cl_{Cr} = 30$ până la 59 ml/min). Cu toate acestea, incidența EA severe, grave și a EA care conduc la modificarea dozei tinde să crească odată cu creșterea gradului de insuficiență renală.

În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și clorhidrat de tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 5.2).

Pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} = 15-29$ ml/min) și cu o doză de inițiere ajustată de 20 mg/m², administrată de două ori pe zi, au prezentat un profil de siguranță comparabil cu profilul de siguranță al Lonsurf la pacienții cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară. Expunerea lor la trifluridină a fost similară cu cea a pacienților cu funcție renală normală, iar expunerea lor la clorhidrat de tipiracil a fost crescută comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, insuficiență renală ușoară și moderată (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați atent în timpul administrării Lonsurf; pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea Lonsurf la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 LSN) deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate (vezi pct. 5.2).

Proteinurie

Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandetelor reactive, înainte și în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Intoleranța la lactoză

Lonsurf conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* au indicat că trifluridina, clorhidratul de tipiracil și 5-[trifluorometil] uracilul (FTY) nu inhibă activitatea izoformelor citocromului P450 (CYP) uman. Evaluarea *in vitro* a indicat că trifluridina, clorhidratul de tipiracil și FTY nu au efect inductor asupra izoformelor CYP uman (vezi pct. 5.2).

Studiile *in vitro* au indicat că trifluridina este un substrat pentru transportorii nucleozidici CNT1, ENT1 și ENT2. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează medicamente care interacționează cu acești transportori. Clorhidratul de tipiracil a fost un substrat pentru OCT2 și

MATE1, prin urmare, concentrația poate fi crescută atunci când Lonsurf este administrat concomitent cu inhibitori de OCT2 sau MATE1.

Se recomandă precauție la utilizarea medicamentelor care sunt substrat pentru timidin-kinaza umană, de exemplu, zidovudina. Dacă se utilizează în asociere cu Lonsurf, aceste medicamente pot concura cu trifluridina, efectorul, pentru activarea prin intermediul timidin-kinazei. Prin urmare, atunci când se utilizează medicamente care sunt substrat pentru timidin-kinaza umană, se recomandă monitorizarea posibilei scăderi a eficacității medicamentului antiviral și luarea în considerare a schimbării pe un tratament antiviral alternativ care nu este substrat pentru timidin-kinaza umană, cum sunt lamivudina, didanozida și abacavirul (vezi pct. 5.1).

Nu se cunoaște dacă Lonsurf poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale. Prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze, de asemenea, o metodă contraceptivă tip barieră.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Pe baza rezultatelor la animale, trifluridina poate dăuna fătului atunci când este administrată la femeile gravide. Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Lonsurf și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timp ce utilizează Lonsurf și până la 6 luni după tratament. În prezent nu se cunoaște dacă Lonsurf poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă tip barieră.

Bărbații care au partenere aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Lonsurf la femeile gravide sunt inexistente. Pe baza mecanismului de acțiune, trifluridina este suspectată a provoca malformații congenitale, atunci când este administrată în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3). Lonsurf nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu Lonsurf.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Lonsurf sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat excreția trifluridinei, clorhidratului de tipiracil și/sau a metaboliților acestora în lapte (vezi pct. 5.3). Un risc pentru sugar nu poate fi exclus. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Lonsurf.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Lonsurf asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al Lonsurf asupra fertilității feminine sau masculine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lonsurf are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului pot apărea stări de oboseală, amețeli sau indispoziție (vezi pct. 4.8.)

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse la medicament observate la pacienții cărora li s-a administrat Lonsurf sunt supresia măduvei spinării și toxicitatea gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse la medicament observate cel mai frecvent ($\geq 30\%$) la pacienții cărora li s-a administrat Lonsurf sunt: neutropenie (53% [34% $\geq$ Gradul 3]), greață (34% [1% $\geq$ Gradul 3]), fatigabilitate (32% [4% $\geq$ Gradul 3]), anemie (32% [12% $\geq$ Gradul 3]).

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament ($\geq 2\%$) observate la pacienții cărora li s-a administrat Lonsurf, care au avut ca rezultat oprirea tratamentului, reducerea dozelor, întârzierea administrării dozelor sau întreruperea dozelor au fost: neutropenie, anemie, leucopenie, fatigabilitate, trombocitopenie, greață și diaree.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament observate la 533 pacienți cu neoplasm colorectal metastatic, tratați în studiul de Fază III controlat cu placebo (RECOURSE) și la 335 pacienți cu neoplasm gastric metastatic, tratați în studiul de Fază III controlat cu placebo (TAGS), sunt prezentate în Tabelul 6. Acestea sunt clasificate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și termenul MedDRA cel mai adecvat este utilizat pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele acesteia și condițiile patologice asociate.

Reacțiile adverse la medicament sunt grupate în funcție de frecvențele acestora. Grupele de frecvență sunt definite prin următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Reacțiile adverse la medicament raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu Lonsurf

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) ^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Infecții ale tractului respirator inferior	Șoc septic ^b Enterită infecțioasă Infecții pulmonare Infecții ale tractului biliar Gripă Infecții ale tractului urinar Gingivită Herpes zoster Tinea pedis Infecții cu <i>Candida</i> Infecții bacteriene Infecții Sepsis neutropenic Infecții ale tractului respirator superior Conjunctivită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Durere neoplazică
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie Leucopenie Anemie Trombocitopenie	Neutropenie febrilă Limfopenie	Pancitopenie Granulocitopenie Monocitopenie Eritropenie Leucocitoză Monocitoză

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar	Hipoalbuminemie	Deshidratare Hiperglicemie Hiperkaliemie Hipokaliemie Hipofosfatemie Hipernatremie Hiponatremie Hipocalcemie Gută
Tulburări psihice			Anxietate Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		Disgeuzie Neuropatie periferică	Neurotoxicitate Disestezii Hiperestezii Hipoestezii Sincope Parestezii Senzatie de arsură Letargie Amețeli Cefalee
Tulburări oculare			Scădere a acuității vizuale Vedere tulbure Diplopie Cataractă Senzatie de ochi uscat
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij Senzatie de disconfort la nivelul urechii
Tulburări cardiace			Angină pectorală Aritmii Palpitații
Tulburări vasculare			Embolism Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Hiperemie tranzitorie a feței
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Embolism pulmonar ^b Pleurezie Rinoree Disfonie Durere orofaringeală Epistaxis Tuse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Vărsături	Dureri abdominale Constipație Stomatită Tulburări bucale	Enterocolită hemoragică Hemoragie gastro-intestinală Pancreatită acută Ascită Ocluzie Funcționare anormală a intestinului Colită Gastrită Gastrită de reflux Esofagită Afectare a golirii stomacului Distensie abdominală Inflamare anală Ulceratii bucale Dispepsie Reflux gastro-esofagian Proctalgii Polipi bucali Sângerări gingivale Glosită Boală periodontală Tulburări dentare Eructație Flatulență Halenă
Tulburări hepatobiliare		Hiperbilirubinemie	Hepatotoxicitate Dilatare biliară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară ^c Eruptii Alopecie Prurit Uscăciune cutanată	Exfoliere cutanată Urticarie Reacții de fotosensibilitate Eritem Acnee Hiperhidroză Flictene Afecțiuni ale unghiilor
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Umflare a articulațiilor Artralгии Dureri osoase Mialgii Dureri musculo-scheletice Slăbiciune musculară Spasme musculare Dureri la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie	Insuficiență renală Cistită non-infecțioasă Tulburări de micțiune Hematurie Leucociturie
Tulburări ale sistemului reproducător și sânelui			Tulburări menstruale

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)^a	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Pirexie Edem Inflamare a mucoaselor Stare generală de rău	Deteriorare generală a sănătății fizice Dureri Senzatie de schimbare a temperaturii corporale Xeroză Disconfort
Investigații diagnostice		Creșteri ale valorilor enzimelor hepatice Creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline Scădere a greutății corporale	Creșteri ale creatininemiei Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă Creșteri ale valorilor raportului international normalizat (INR) Timp de tromboplastină parțial activată prelungit Creșteri ale uremiei Creșteri ale valorilor lactat-dehidrogenazei Scăderi ale valorilor proteinelor totale Creșteri ale valorilor proteinei C-reactive Scăderi ale valorilor hematocritului

- a. Diferiții termeni MedDRA care au fost considerați similari din punct de vedere clinic au fost grupați într-un singur termen.
b. Au fost raportate cazuri letale.
c. Reacție cutanată mână-picior.

Vârstnici

Pacienții cu vârsta de 65 ani sau mai mare, care au utilizat Lonsurf, au avut o incidență mai mare a următoarelor evenimente, comparativ cu pacienții cu vârsta mai mică de 65 ani:

- neoplasm colorectal metastatic (RECOURSE): neutropenie Gradul 3 sau 4 (48%, comparativ cu 30%), anemie Gradul 3 (26%, comparativ cu 12%), leucopenie Gradul 3 sau 4 (26%, comparativ cu 18%) și trombocitopenie Gradul 3 sau 4 (9%, comparativ cu 2%)
- neoplasm gastric metastatic (TAGS): neutropenie Gradul 3 sau 4 (17,0% comparativ cu 6,6%), scădere a apetitului (37,3% comparativ cu 31,9%), astenie (22,2% comparativ cu 17,0%) și stomatită (7,2% comparativ cu 2,2%).

Infecții

În studiile clinice de fază III, infecțiile legate de tratament au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu Lonsurf (5,8%), comparativ cu cei care au utilizat placebo (1,8 %).

Proteinurie

Proteinuria indusă de tratament a avut o incidență mai mare la pacienții tratați cu Lonsurf (1,8 %), comparativ cu cei care au utilizat placebo (0,9 %), aceste cazuri având o severitate de Grad 1-2 (vezi pct. 4.4)

Radioterapie

S-a înregistrat o incidență ușor crescută a reacțiilor adverse generale hematologice și a celor legate de mielosupresie pentru pacienții cărora li s-a efectuat anterior radioterapie, comparativ cu pacienții fără radioterapie în RECOURSE (54,6 %, comparativ cu 49,2%); de notat faptul că neutropenia febrilă a fost mai frecventă la pacienții tratați cu Lonsurf cărora li s-a efectuat anterior radioterapie, comparativ cu cei cărora nu li s-a efectuat.

Experiența după punerea pe piață la pacienți cu neoplasm colorectal avansat inoperabil sau recurent

La pacienții care au utilizat Lonsurf după autorizarea de punere pe piață au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.*.

4.9 Supradozaj

Doza maximă de Lonsurf administrată în cadrul studiilor clinice a fost de 180 mg/m² pe zi.

Reacțiile adverse la medicament raportate în corelație cu supradozajul au fost în concordanță cu profilul de siguranță stabilit.

Principala complicație anticipată în urma supradozajului este supresia măduvei osoase.

Nu există antidot cunoscut pentru supradozajul cu Lonsurf.

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să includă măsurile terapeutice uzuale și intervențiile medicale suportive necesare pentru corectarea manifestărilor clinice și pentru prevenirea posibilelor complicații.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-neoplazice, anti-metaboliți, codul ATC: L01BC59

Mecanism de acțiune

Lonsurf este format dintr-un analog nucleozidic pe bază de timidină cu acțiune antineoplazică, trifluridina, și un inhibitor al timidin-fosforilazei (ThyPase), clorhidratul de tipiracil, în raport molar de 1:0,5 (raport în greutate 1:0,471).

În urma captării în celulele neoplazice, trifluridina este fosforilată de către timidin-kinază, metabolizată mai departe în celule ca substrat pentru ADN și încorporată direct în ADN, interferând astfel cu funcția ADN pentru a preveni proliferarea celulară.

Cu toate acestea, trifluridina este degradată rapid de către ThyPase și metabolizată cu ușurință prin efectul de prim-pasaj în urma administrării orale, acesta fiind motivul includerii inhibitorului de ThyPase, clorhidratul de tipiracil.

În studiile preclinice, trifluridina/clorhidratul de tipiracil au demonstrat activitate anti-tumorală împotriva liniilor celulare de cancer colorectal sensibile și rezistente la 5-fluorouracil (5-FU).

Activitatea citotoxică a trifluridinei/clorhidratului de tipiracil asupra mai multor xenogrefe de tumori umane a fost puternic corelată cu cantitatea de trifluridină încorporată în ADN, sugerând acesta ca principalul mecanism de acțiune.

Efecte farmacodinamice

Într-un studiu deschis efectuat la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, Lonsurf nu a avut efect clinic relevant asupra prelungirii intervalelor QT/QTc comparativ cu placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Neoplasm colorectal metastatic

Eficacitatea și siguranța clinică a Lonsurf au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, internațional (RECOURSE) la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic tratat anterior. Obiectivul final principal de eficacitate a fost Supraviețuirea Globală (OS), iar obiectivele finale secundare au fost Supraviețuirea în Absența Progresiei Bolii (PFS – Progression Free Survival), rata răspunsului global și rata de control a bolii.

În total, 800 patients au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra Lonsurf (N = 534) plus cel mai bun tratament de susținere (BSC - Best Supportive Care), sau placebo corespunzător (N = 266) plus BSC. Doza de Lonsurf a fost bazată pe suprafața corporală totală (BSA – Body Surface Area), cu o doză inițială de 35 mg/m²/doză. Tratamentul de studiu a fost administrat pe cale orală, de două ori pe zi, după masa de dimineață și masa de seară, 5 zile pe săptămână cu 2 zile pauză, timp de 2 săptămâni, urmate de 14 zile fără tratament, ciclul repetat la fiecare 4 săptămâni. Pacienții au continuat tratamentul până în momentul progresiei bolii sau al apariției unor efecte toxice inacceptabile (vezi pct. 4.2).

Dintre cei 800 pacienți randomizați, vârsta medie a fost de 63 ani, 61% au fost bărbați, 58% au fost de rasă caucaziană, 35% au fost de rasă galbenă, 1% au fost de rasă neagră, și toți pacienții au avut la momentul inițial un indice de performanță (IP) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 sau 1. Localizarea principală a bolii a fost colonul (62%) sau rectul (38%). La includerea în studiu, statusul KRAS a fost de tip sălbatic (49%) sau de tip mutant (51%). Numărul mediu de linii anterioare de tratament administrate pentru boala metastatică a fost 3. Tuturor pacienților li s-a administrat anterior tratament ce a inclus chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan. Cu excepția unui pacient, toți pacienții au utilizat bevacizumab și, cu excepția a 2 pacienți cu tumori de tip KRAS sălbatic, toți pacienții au utilizat panitumumab sau cetuximab. Cele 2 grupuri de tratament au fost comparabile din punct de vedere demografic și al caracteristicilor bolii la momentul inițial.

O analiză a supraviețuirii globale (OS) medii în studiu, efectuată conform planificării pentru 72% (N = 574) dintre evenimente, a demonstrat un beneficiu privind supraviețuirea semnificativ clinic și statistic pentru Lonsurf plus BSC, comparativ cu placebo plus BSC (indice de risc: 0,68; ÎI 95% [0,58-0,81]; p < 0,0001) și, respectiv, o supraviețuire mediană de 7,1 luni comparativ cu 5,3 luni, cu rate de supraviețuire la 1 an de 26,6% și, respectiv, 17,6%. Supraviețuirea în absența progresiei bolii (PFS) a fost îmbunătățită semnificativ la pacienții tratați cu Lonsurf plus BSC (indice de risc: 0,48; ÎI 95% [0,41-0,57]; p < 0,0001 (vezi Tabelul 7, Figura 1 și Figura 2).

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul de fază III RECOURSE la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic

	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Supraviețuire generală (OS)		
Număr decese, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
OS medie (luni) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Indice de risc [ÎÎ 95%]	0,68 [0,58, 0,81]	
Valoarea p ^c	< 0,0001 (1-sided and 2-sided)	
Supraviețuirea în absența progresiei bolii (PFS)		
Număr progresii sau decese, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
PFS medie (luni) ^a [ÎÎ 95%] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Indice de risc [ÎÎ 95%]	0,48 [0,41, 0,57]	
Valoarea P ^c	<0,0001 (1-sided and 2-sided)	

^a Estimate Kaplan-Meier

^b Metodologia lui Brookmeyer și Crowley

^c Testul log-rank stratificat (stratificare: status KRAS, timpul de la diagnosticul primei metastaze, regiune)

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea globală la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic

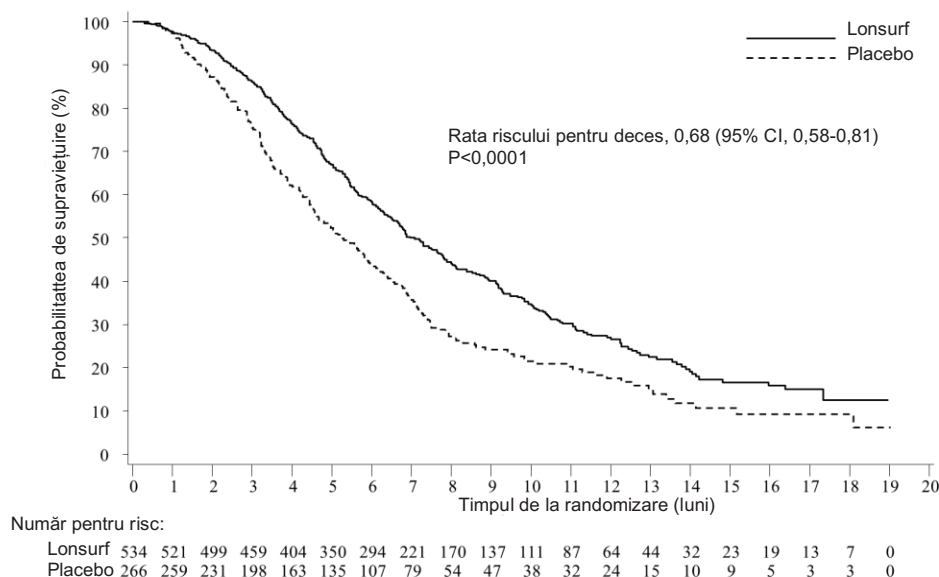
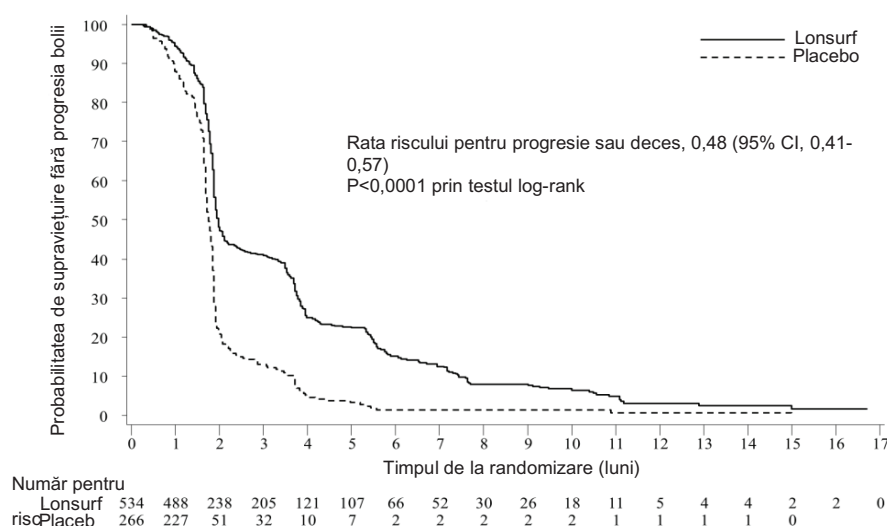


Figura 2: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea în absența progresiei bolii la pacienții cu neoplasm colorectal metastatic



O analiză actualizată a OS, efectuată pentru 89% (N = 712) dintre evenimente, a confirmat beneficiul privind supraviețuirea semnificativ clinic și statistic pentru Lonsurf plus BSC, comparativ cu placebo plus BSC (indice de risc: 0,69; ÎI 95% [0,59-0,81]; $p < 0,0001$) și o OS medie de 7,2 luni comparativ cu 5,2 luni, cu rate de supraviețuire la 1 an de 27,1% și, respectiv, 16.6%.

Beneficiul asupra OS și PFS a fost observat în mod sistematic, pentru toate grupurile prestabilite relevante, inclusiv rasa, zona geografică, vârsta (< 65 ; ≥ 65), sexul, (IP) ECOG, statusul KRAS, timpul de la diagnosticul primei metastaze, numărul de localizări metastatice și localizarea tumorii primare. Beneficiul Lonsurf în ceea ce privește supraviețuirea s-a menținut și după ajustarea

tuturor factorilor prognostici semnificativi, și anume, timpul de la diagnosticul primei metastaze, (IP) ECOG și numărul localizărilor metastatice (indice de risc: 0,69; ÎI 95% [0,58-0,81]).

Șaizeci și unu de procente (61%, N = 485) dintre toți pacienții randomizați au utilizat fluoropirimidină ca parte a ultimului lor tratament înainte de randomizare, dintre care 455 (94%) au fost refractari la fluoropirimidină la momentul respectiv. La acești pacienți, beneficiul Lonsurf asupra OS a fost menținut (indice de risc: 0,75, ÎI 95% [0,59-0,94]).

Optsprezece procente (18%, N = 144) dintre toți pacienții randomizați au utilizat regorafenib anterior randomizării. La acești pacienți, beneficiul Lonsurf asupra OS a fost menținut (indice de risc: 0,69, ÎI 95% [0,45-1,05]). Efectul a fost menținut, de asemenea, la pacienții fără tratament anterior cu regorafenib (indice de risc: 0,69, ÎI 95% [0,57-0,83]).

Rata de control a bolii (răspuns complet, răspuns partial sau boală stabilă) a fost semnificativ mai crescută la pacienții tratați cu Lonsurf (44% comparativ cu 16%, $p < 0,0001$).

Treatmentul cu Lonsurf plus BSC a determinat prelungirea semnificativă statistic a IP < 2 comparativ cu placebo plus BSC. Timpul mediu până la valoarea IP ≥ 2 pentru grupul tratat cu Lonsurf și grupul care a utilizat placebo a fost de 5,7 luni și, respectiv, 4,0 luni, cu un indice de risc de 0,66 (ÎI 95%: [0,56-0,78]), $p < 0,0001$.

Neoplasm gastric metastatic

Eficacitatea și siguranța clinică a Lonsurf au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, internațional (TAGS) la pacienții cu neoplasm gastric metastatic (inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică), tratați anterior cu cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată, incluzând chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, săruri de platină, taxan sau irinotecan, plus terapia țintită asupra receptorului 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2), dacă a fost necesar. Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost Supraviețuirea Globală (OS – Overall Survival), iar criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au fost Supraviețuirea în Absența Progresiei Bolii (PFS – Progression Free Survival), rata răspunsului global (ORR – Overall Response Rate), rata de control a bolii (DCR – Disease Control Rate), timpul până la apariția unei deteriorări a indicelui de performanță ECOG ≥ 2 și calitatea vieții (QoL – Quality of Life). Au fost efectuate evaluări ale tumorii de către investigator/radiolog local la interval de 8 săptămâni, în conformitate cu criteriile de evaluare a răspunsului pentru tumorile solide (RECIST), versiunea 1.1.

În total, 507 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra Lonsurf (N=337) plus cel mai bun tratament de susținere (BSC – Best Supportive Care) sau placebo (N=170) plus BSC. Doza de Lonsurf a fost bazată pe suprafața corporală totală (BSA – Body Surface Area), cu o doză inițială de 35 mg/m²/doză. Tratamentul de studiu a fost administrat pe cale orală, de două ori pe zi, după masa de dimineață și masa de seară, 5 zile pe săptămână cu 2 zile pauză, timp de 2 săptămâni, urmate de 14 zile fără tratament, ciclul repetat la interval de 4 săptămâni. Pacienții au continuat tratamentul până în momentul progresiei bolii sau al apariției unor efecte toxice inacceptabile (vezi pct. 4.2).

Dintre cei 507 de pacienți randomizați, vârsta medie a fost de 63 ani, 73% au fost bărbați, 70% au fost de rasă caucaziană, 16% au fost de rasă galbenă, iar $< 1\%$ au fost de rasă neagră/afro-americană, și toți pacienții au avut la momentul inițial un indice de performanță (IP) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 sau 1. Neoplasmul primar a fost gastric (71,0%) sau neoplasm de joncțiune eso-gastrică (28,6%) sau ambele (0,4%). Numărul mediu de linii de tratament administrate anterior pentru boala metastatică a fost 3. Aproape toți pacienții (99,8%) au fost tratați anterior cu fluoropirimidină, 100% au fost tratați anterior cu săruri de platină și 90,5% au fost tratați anterior cu taxan. Aproximativ jumătate dintre pacienți (55,4%) au fost tratați anterior cu irinotecan, 33,3% au fost tratați anterior cu ramucirumab și 16,6% au fost tratați anterior cu terapie țintită asupra HER2. Cele 2 grupuri de tratament au fost comparabile din punct de vedere demografic și al caracteristicilor bolii la momentul inițial.

O analiză a OS în studiu, efectuată conform planificării la 76% (N=384) dintre evenimente, a demonstrat beneficiul privind supraviețuirea semnificativ clinic și statistic pentru Lonsurf plus

BSC, comparativ cu placebo plus BSC cu un indice de risc (HR – Hazard Ratio) de 0,69 (Îl 95% [0,56-0,85] ; $p_1=0,0003$ și $p_2=0,0006$), corespunzând unei reduceri de 31% a riscului de deces în grupul de tratament cu Lonsurf. Media OS a fost de 5,7 luni (Îl 95% [4,8 - 6,2]) pentru grupul de tratament cu Lonsurf, comparativ cu 3,6 luni (Îl 95% [3,1 - 4,1]) pentru grupul la care s-a administrat placebo; cu o rată de supraviețuire la 1 an de 21,2% și, respectiv, 13,0%. PFS a fost semnificativ îmbunătățită la pacienții tratați cu Lonsurf plus BSC, comparativ cu placebo plus BSC (indice de risc de 0,57; Îl 95% [0,47 - 0,70]; $p < 0,0001$ (vezi Tabelul 8, Figura 3 și Figura 4).

Tabelul 8: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul de fază III TAGS la pacienții cu neoplasm gastric metastatic

	Lonsurf plus BSC (N=337)	Placebo plus BSC (N=170)
Supraviețuire globală (OS)		
Număr decese, N (%)	244 (72,4)	210 (78,9)
OS medie (luni) ^a [95% ÎÎ] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	5,3 [4,6, 6,0]
Indice de risc [ÎÎ 95%]	0,69 [0,56, 0,85]	
Valoarea p ^c	0,0003 (p1) și 0,0006 (p2)	
Supraviețuirea în absența progresiei bolii (PFS)		
Număr progresii sau decese, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
PFS medie (luni) ^a [ÎÎ 95%] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Indice de risc [ÎÎ 95%]	0,57 [0,47, 0,70]	
Valoarea P ^c	<0,0001 (p1 și p2)	

^a Estimate Kaplan-Meier

^b Metodologia lui Brookmeyer și Crowley

^c Testul log-rank stratificat (stratificare: regiune, statusul ECOG la momentul inițial, tratament anterior cu ramucirumab)

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea globală la pacienții cu neoplasm gastric metastatic

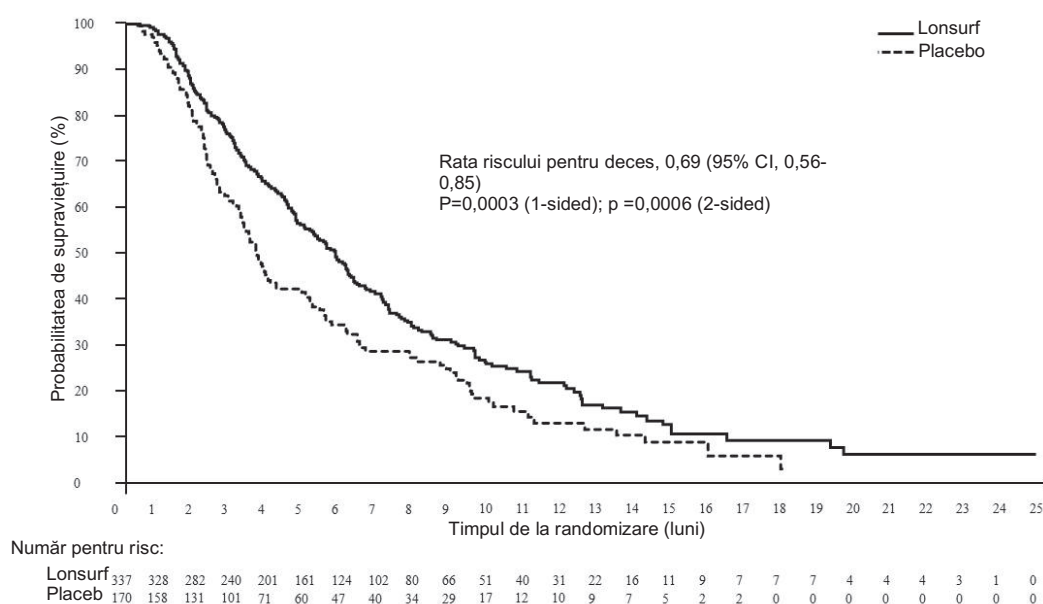
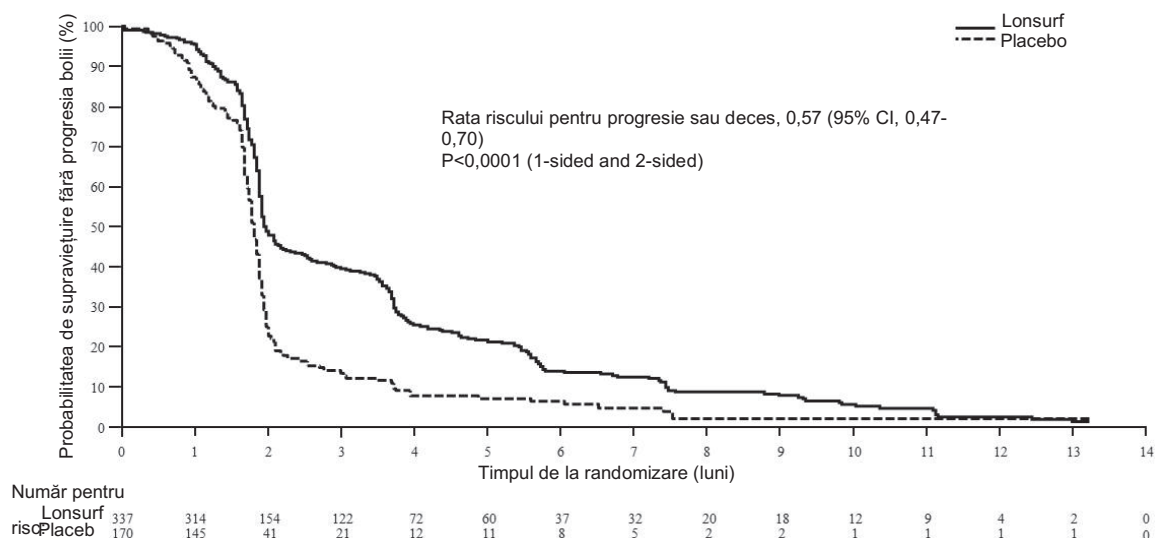


Figura 4: Curbele Kaplan-Meier cu privire la supraviețuirea în absența progresiei bolii la pacienții cu neoplasm gastric metastatic



Beneficiul asupra OS și PFS a fost observat în mod sistematic, pentru toate grupurile prestabilite relevante, inclusiv sex, vârstă (< 65; ≥ 65 ani), rasă, (IP) ECOG, tratament anterior cu ramucirumab, tratament anterior cu irinotecan, număr de linii de tratament anterioare (2; 3; ≥ 4); gastrectomie anterioară, localizarea tumorii primare (gastrică; la nivelul joncțiunii eso-gastrice) și statusul HER2.

ORR (răspuns complet + răspuns parțial) nu a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu Lonsurf (4,5% comparativ cu 2,1%, $p = 0,2833$), dar DCR (răspuns complet sau răspuns parțial sau boală stabilă) a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu Lonsurf (44,1% comparativ 14,5%, $p < 0,0001$). Timpul mediu până la apariția unei deteriorări a indicelui de performanță (IP) ECOG ≥ 2 a fost de 4,3 luni la grupul de tratament cu Lonsurf, comparativ cu 2,3 luni la grupul la care s-a administrat placebo, cu indice de risc de 0,69 (IÎ 95% [0,562- 0,854]), valoarea $p = 0,0005$.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lonsurf la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul neoplasmului colorectal metastatic refractar și în tratamentul neoplasmului gastric refractar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate privind pacienții tratați cu Lonsurf cu vârsta mai mare de 75 ani (87 pacienți (10%) din datele colectate din studiile RECOUSE și TAGS, dintre care 2 pacienți cu vârsta de 85 ani sau mai mare). Efectul Lonsurf asupra supraviețuirii globale a fost similar la pacienții cu vârsta < 65 ani și la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a Lonsurf cu [¹⁴C]-trifluridină, cel puțin 57% din doza de trifluridină administrată a fost absorbită și doar 3% din doza administrată a fost eliminată în materiile fecale. După administrarea orală a Lonsurf cu [¹⁴C]-clorhidrat de tipiracil, cel puțin 27% din doza administrată de clorhidrat de tipiracil a fost absorbită și 50% din doză a fost măsurată în materiile fecale, sugerând absorbția gastro-intestinală moderată a clorhidratului de tipiracil.

În urma administrării unei doze unice de Lonsurf (35 mg/m²) la pacienți cu tumori solide în stadiu

avansat, timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) pentru trifluridină și clorhidrat de tipiracil a fost de aproximativ 2 ore și, respectiv, 3 ore.

În analizele farmacocinetice (FC) ale administrării de doze repetate de Lonsurf (35 mg/m²/doză, de două ori pe zi 5 zile pe săptămână cu 2 zile pauză, timp de 2 săptămâni, urmate de 14 zile fără tratament, ciclu repetat la fiecare 4 săptămâni), aria de sub curba concentrației în funcție de timp de la momentul 0 până la ultima concentrație măsurată (ASC_{0-last}) pentru trifluridină a fost de aproximativ 3 ori mai mare, iar concentrația maximă (C_{max}) a fost de aproximativ 2 ori mai mare după administrarea de doze repetate de Lonsurf (ziua 12 a ciclului 1) decât după administrarea unei doze unice (ziua 1 a ciclului 1).

Cu toate acestea, nu s-a înregistrat o acumulare a clorhidratului de tipiracil și nici acumularea suplimentară a trifluridinei după cicluri succesive de administrare a Lonsurf (ziua 12 a ciclurilor 2 și 3). Ca urmare a administrării de doze repetate de Lonsurf (35 mg/m²/doză, de două ori pe zi) la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, timpul mediu până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) pentru trifluridină și clorhidrat de tipiracil a fost de aproximativ 2 ore și, respectiv, 3 ore.

Contribuția clorhidratului de tipiracil

Administrarea unei doze unice de Lonsurf (35 mg/m²/doză) a crescut valoarea medie a ASC_{0-last} pentru trifluridină de 37 ori și C_{max} de 22 ori, cu variabilitate scăzută, comparativ cu trifluridina administrată în monoterapie (35 mg/m²/doză).

Efectul alimentelor

Atunci când Lonsurf a fost administrat în doză unică de 35 mg/m² la 14 pacienți cu tumori solide după o masă standard cu conținut lipidic crescut și conținut caloric crescut, aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) pentru trifluridină nu s-a modificat, dar C_{max} pentru trifluridină, C_{max} și ASC pentru clorhidratul de tipiracil au scăzut cu aproximativ 40% comparativ cu valorile în condiții de repaus alimentar. În studiile clinice, Lonsurf a fost administrat în decurs de 1 oră de la încheierea micului dejun și a cinei (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea trifluridinei de proteine în plasma umană a fost de peste 96%, iar trifluridina se leagă în principal de albumina serică. Legarea clorhidratului de tipiracil de proteinele plasmatice a fost sub 8%. În urma administrării unei doze unice de Lonsurf (35 mg/m²) la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, volumul aparent de distribuție pentru trifluridină și clorhidratul de tipiracil a fost de 21 l și, respectiv, 333 l.

Metabolizare

Trifluridina a fost eliminată în principal prin metabolizare prin intermediul ThyPase sub forma metabolitului inactiv, FTY. Trifluridina absorbită a fost metabolizată și eliminată prin urină sub formă de FTY și izomeri ai glucuronatului de trifluridină. Au fost detectați și alți metaboliți minori, 5-carboxiuracil și 5-carboxi-2'-deoxiuridină, dar valorile acestora în plasmă și urină au fost mici sau sub formă de urme.

Clorhidratul de tipiracil nu a fost metabolizat în ficatul uman S9 sau în hepatocitele umane crioconservate. Clorhidratul de tipiracil a fost componenta majoră, iar 6-hidroximetiluracilul a fost metabolitul principal regăsit sistematic în plasma umană, urină și materiile fecale.

Eliminare

În urma administrării de doze repetate de Lonsurf conform schemei de tratament recomandate, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru trifluridină în ziua 1 a ciclului 1 și în ziua 12 a ciclului 1 a fost de 1,4 ore și, respectiv, 2,1 ore. Valoarea medie a $t_{1/2}$ pentru clorhidratul de tipiracil în ziua 1 a ciclului 1 și în ziua 12 a ciclului 1 a fost de 2,1 ore și, respectiv, 2,4 ore.

În urma administrării unei doze unice de Lonsurf (35 mg/m²) la pacienți cu tumori solide în stadiu avansat, clearance-ul oral al trifluridinei și clorhidratului de tipiracil a fost de 10,5 l/oră și,

respectiv, 109 l/oră.

După administrarea orală a unei doze unice de Lonsurf cu [^{14}C]-trifluridină, eliminarea cumulată totală a dozei radioactive a fost de 60% din doza administrată. Cea mai mare parte a dozei radioactive a fost eliminată prin urină (55% din doză) în decurs de 24 ore, iar eliminarea prin materiile fecale și aerul expirat a fost mai mică de 3% pentru ambele. După administrarea orală a unei doze unice de Lonsurf cu [^{14}C]-clorhidrat de tipiracil, doza radioactivă a fost regăsită în proporție de 77% din doză, 27% fiind excretată în urină și 50% în materiile fecale.

Linearitate/non-linearitate

Într-un studiu de stabilire a dozei (15-35 mg/m², de două ori pe zi), ASC de la momentul 0 până la 10 ore (ASC₀₋₁₀) pentru trifluridină a avut tendință de creștere mai mare decât cea anticipată bazat pe creșterea dozei; cu toate acestea, clearance-ul oral și volumul aparent de distribuție pentru trifluridină au fost în general constante în intervalul de dozare 20 – 35 mg/m². Ca și în cazul altor parametri pentru trifluridină și clorhidrat de tipiracil, aceste valori par să fie proporționale cu doza.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și rasă

Pe baza analizei FC a populației, nu există efecte clinice relevante ale vârstei, sexului sau rasei asupra FC trifluridine sau clorhidratului de tipiracil.

Insuficiență renală

Dintre cei 533 pacienți din studiul RECOURSE care au primit Lonsurf, 306 (57%) pacienți au avut funcția renală normală ($\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 90$ ml/min), 178 (33%) pacienți au avut insuficiență renală ușoară ($\text{Cl}_{\text{Cr}} 60\text{-}89$ ml/min), iar 47 (9%) pacienți au avut insuficiență renală moderată ($\text{Cl}_{\text{Cr}} 30\text{-}59$ ml/min), fiind absente datele pentru 2 pacienți. Pacienții cu insuficiență renală severă nu au fost incluși în studiu.

Pe baza unei analize FC a populației, expunerea la Lonsurf a pacienților cu insuficiență renală ușoară ($\text{Cl}_{\text{Cr}} = 60\text{-}89$ ml/min) a fost similară cu cea a pacienților cu funcție renală normală ($\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 90$ ml/min). O expunere mai mare la Lonsurf a fost observată în insuficiența renală moderată ($\text{Cl}_{\text{Cr}} = 30\text{-}59$ ml/min). Cl_{Cr} estimat a fost o covarianță semnificativă pentru clearance-ul oral al ambelor modele finale pentru trifluridină și clorhidratul de tipiracil. Raportul relativ mediu a ASC la pacienții cu insuficiență renală ușoară (n=38) și insuficiență renală moderată (n=16) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (n=84) a fost de 1,31 și, respectiv, 1,43 pentru trifluridină și 1,34 și, respectiv, 1,65 pentru clorhidratul de tipiracil.

Într-un studiu dedicat a fost evaluată farmacocinetica trifluridinei și a clorhidratului de tipiracil la pacienții cu cancer cu funcție renală normală ($\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 90$ ml/min, N=12), insuficiență renală ușoară ($\text{Cl}_{\text{Cr}} = 60\text{-}89$ ml/min, N = 12), insuficiență renală moderată ($\text{Cl}_{\text{Cr}} = 30\text{-}59$ ml/min, N = 11) sau insuficiență renală severă ($\text{Cl}_{\text{Cr}} = 15\text{-}29$ ml/min, N = 8). La pacienții cu insuficiență renală severă s-a administrat o doză de inițiere ajustată de 20 mg/m², de două ori pe zi (redușă la 15 mg/m², cu administrare de două ori pe zi, pe baza siguranței individuale și a tolerabilității). Efectul insuficienței renale după administrare repetată a fost o creștere de 1,6 ori a expunerii totale la trifluridină la pacienții cu insuficiență renală moderată și, respectiv, de 1,4 ori la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală; C_{max} a rămas aceeași. Expunerea totală la clorhidrat de tipiracil după administrare repetată a fost de 2,3 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală moderată și, respectiv, de 4,1 ori mai mare la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală; acest aspect a fost corelat cu scăderea clearance-ului și creșterea gradului de insuficiență renală. FC trifluridinei și a clorhidratului de tipiracil nu a fost studiată la pacienți cu boală renală în stadiu terminal ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 15$ ml/min sau necesitate de dializă) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Pe baza analizei FC a populației, parametrii funcției hepatice incluzând fosfataza alcalină (ALP, 36-232 U/L), aspartat-aminotransferaza (AST, 11-197 U/L), alanin-aminotransferaza (ALT, 5-

182 U/L) și bilirubina totală (0,17-3,20 mg/dl) nu au fost covariante semnificative pentru parametrii FC ai trifluridinei sau clorhidratului de tipiracil. S-a descoperit că albumina plasmatică afectează semnificativ clearance-ul trifluridinei, cu o corelație negativă. Pentru o valoare scăzută variind între 2,2 și 3,5 g/dL, valorile clearance-ului corespund intervalului 4,2 - 3,1 L/h.

Într-un studiu dedicat, FC trifluridinei și a clorhidratului de tipiracil a fost evaluată la pacienți cu cancer și insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Grupele B și C conform criteriilor National Cancer Institute [NCI]) și la pacienți cu funcție hepatică normală. Pe baza datelor limitate cu o variabilitate considerabilă, nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește farmacocinetica la pacienții cu funcție hepatică normală, comparativ cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu a fost observată nici o corelație între parametri farmacocinetici și AST și/sau bilirubina serică totală, nici pentru trifluridină, nici pentru clorhidratul de tipiracil. Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) și rata de acumulare a trifluridinei și clorhidratului de tipiracil au fost similare la pacienții cu funcție hepatică moderată, ușoară și normală. Nu este necesară o ajustare a dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct 4.2).

Gastrectomie

Influența gastrectomiei asupra parametrilor FC nu a putut fi studiată în cadrul analizei FC populaționale deoarece au fost puțini pacienți cu gastrectomie (1% din total).

Studii de interacțiune *in vitro*

Trifluridina este substrat pentru ThyPase, dar nu este metabolizată de citocromul P450 (CYP). Clorhidratul de tipiracil nu este metabolizat de fracțiunea S9 de ficat uman și de hepatocite crioconservate.

Studiile *in vitro* au indicat că trifluridina, clorhidratul de tipiracil și FTY (metabolitul inactiv al trifluridinei) nu au inhibat izoformele CYP testate (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 și CYP3A4/5). Evaluarea *in vitro* a indicat că trifluridina, clorhidratul de tipiracil și FTY nu au avut efect inductor asupra izoformelor umane CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4/5. Prin urmare, nu se anticipează ca trifluridina și clorhidratul de tipiracil să producă sau să facă obiectul unor interacțiuni medicamentoase semnificative mediate de CYP.

Evaluarea *in vitro* a trifluridinei și clorhidratului de tipiracil hydrochloride a fost efectuată utilizând transportori umani de captare și eflux (trifluridina cu MDR1, OATP1B1, OATP1B3 și BCRP; clorhidratul de tipiracil cu OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 și BCRP). Pe baza studiilor *in vitro*, nici trifluridina și nici clorhidratul de tipiracil nu a fost inhibitor sau substrat pentru transportorii umani de captare sau eflux, cu excepția OCT2 și MATE1. Clorhidratul de tipiracil a fost inhibitor al OCT2 și MATE1 *in vitro*, dar la concentrații substantial mai mari decât C_{max} plasmatică umană la starea de echilibru. Prin urmare, este puțin probabil ca acesta să determine interacțiuni cu alte medicamente la dozele recomandate, din cauza inhibiției OCT2 și MATE1. Transportul clorhidratului de tipiracil de către OCT2 și MATE1 poate fi afectat atunci când Lonsurf se administrează în asociere cu inhibitori ai OCT2 și MATE1.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea și siguranța Lonsurf în neoplasmul colorectal metastatic au fost comparate între un grup cu expunere înaltă ($>$ median) și un grup cu expunere scăzută ($\leq$ median), bazate pe valoarea medie a ASC a trifluridinei. OS a fost în favoarea celor din grupul cu ASC mare, comparativ cu cei din grupul cu ASC mic (valoarea medie a OS de 9,3 comparativ cu 8,1 luni). Toate grupurile ASC au avut rezultate mai bune comparativ cu placebo de-a lungul perioadei de follow-up. Incidența neutropeniei de Grad ≥ 3 a fost mai mare în grupul cu valoare mare a ASC de trifluridină (47,8%), comparativ cu grupul cu valoare mică (30,4%).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea la doze repetate

Evaluarea toxicologică a trifluridinei/clorhidratului de tipiracil s-a efectuat la șobolani, câini și maimuțe. Organele țintă identificate au fost sistemele limfatic și hematopoietic și tractul gastro-

intestinal. Toate modificările, cum sunt leucopenia, anemia, hipoplazia măduvei osoase, modificările atrofile la nivelul țesuturilor limfatice și hematopoietice și ale tractului gastro-intestinal, au fost reversibile în decurs de 9 săptămâni de la oprirea tratamentului. Albirea, ruperea și malocluzia dinților au fost observate la șobolanii tratați cu trifluridină/clorhidrat de tipiracil, dar sunt considerate specifice rozătoarelor și irelevante pentru om.

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu au fost efectuate studii pe termen lung pentru evaluarea potențialului carcinogen la animale al trifluridinei/clorhidratului de tipiracil. Trifluridina s-a dovedit a fi genotoxică într-un test de mutație inversă la bacterii, un test de aberație cromozomială pe culturi de celule de mamifere și testul micronucleilor la șoareci. Prin urmare, Lonsurf trebuie tratat ca având potențial carcinogen.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Rezultatele studiilor la animale nu au indicat efecte ale trifluridinei și clorhidratului de tipiracil asupra fertilității masculilor și femelelor de șobolan. Creșterea numărului de corpi luteali și a numărului de embrioni implantați observată la femelele de șobolan la doze mari nu a fost considerată adversă (vezi pct. 4.6). S-a demonstrat că Lonsurf produce letalitate embrio-fetală și toxicitate embrio-fetală la femelele gestante de șobolan atunci când este administrat la doze mai mici decât în cazul expunerii clinice. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra dezvoltării peri- și pot-natale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Amidon pregelatinizat (porumb)
Acid stearic

Film

Lonsurf 15 mg/6,14 mg comprimate filmate

Hipromeloză
Macrogol (8000)
Dioxid de titan (E171)
Stearat de magneziu

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg comprimate filmate

Hipromeloză
Macrogol (8000)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Stearat de magneziu

Cerneala de imprimare

Șelac
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan (E171)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)
Ceară de Carnauba
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister Al/Al cu desicant laminat (oxid de calciu) ce conține 10 comprimate.

Fiecare ambalaj conține 20, 40 sau 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Măinile trebuie spălate după manipularea comprimatelor.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1096/001-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Aprilie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

12/2020

Informații detaliate despre acest produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

