

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg compresse rivestite con film
Lonsurf 20 mg/8,19 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lonsurf 15 mg/6,14 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di trifluridina e 6,14 mg di tipiracil (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 90,735 mg di lattosio monoidrato.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di trifluridina e 8,19 mg di tipiracil (come cloridrato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 120,980 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg compresse rivestite con film

La compressa è bianca, biconvessa, tonda, rivestita con film, con un diametro di 7,1 mm ed uno spessore di 2,7 mm, incisa con '15' su un lato, e '102' e '15 mg' sull'altro lato, con inchiostro grigio.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg compresse rivestite con film

La compressa è rosso pallido, biconvessa, tonda, rivestita con film, con un diametro di 7,6 mm ed uno spessore di 3,2 mm, incisa con '20' su un lato, e '102' e '20 mg' sull'altro lato, con inchiostro grigio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma coloretale

Lonsurf è indicato in combinazione con bevacizumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma coloretale metastatico (CRC), che sono stati precedentemente trattati con almeno due regimi di trattamento tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR.

Lonsurf è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma coloretale metastatico, già precedentemente trattati o non considerati candidati per il trattamento con altre terapie disponibili, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan, farmaci anti-VEGF ed anti-EGFR.

Carcinoma gastrico

Lonsurf è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma gastrico metastatico, incluso l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, che sono stati precedentemente

trattati con almeno due precedenti regimi di trattamento sistemico per malattia avanzata (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lonsurf deve essere prescritto da medici con esperienza nella somministrazione di terapia antitumorale.

Posologia

Considerando un ciclo di 28 giorni, la dose iniziale di Lonsurf raccomandata negli adulti, sia in monoterapia che in combinazione con bevacizumab, è di 35 mg/m²/dose, somministrata oralmente, due volte al giorno dal giorno 1 al giorno 5 e dal giorno 8 al giorno 12 del ciclo, da ripetere fino a progressione della malattia o tossicità non accettabile (vedi paragrafo 4.4).

Quando Lonsurf viene utilizzato in combinazione con bevacizumab per il trattamento del CRC metastatico, la dose di bevacizumab è di 5 mg/Kg di peso corporeo, somministrata una volta ogni 2 settimane. Fare riferimento alle informazioni sul prodotto complete di bevacizumab.

La dose è calcolata in funzione della superficie corporea (BSA) (vedere Tabella 1). La dose non deve superare gli 80 mg/dose.

Se alcune dosi vengono dimenticate o la somministrazione viene sospesa, il paziente non deve compensare le dosi non assunte.

Tabella 1 – Calcolo della dose iniziale in funzione della BSA

Dose di partenza	BSA(m ²)	Dose in mg (2x al giorno)	Compresse per dose (2x al giorno)		Dose totale giornaliera (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

Aggiustamenti della dose raccomandati

Gli aggiustamenti della dose possono essere richiesti sulla base della sicurezza e tollerabilità individuali.

Sono consentite fino ad un massimo di 3 riduzioni di dose, fino ad una dose minima di 20 mg/m² due volte al giorno. Non è consentito un'aumento della dose dopo che questa è stata ridotta.

Nel caso di tossicità ematologica e/o non-ematologica, i pazienti devono seguire i criteri di interruzione, ripresa e riduzione della dose riportati nelle Tabelle 2, 3 e 4.

Tabella 2 - Criteri di interruzione e ripresa della somministrazione per tossicità ematologiche correlate alla mielosoppressione

Parametro	Criteri di interruzione	Criteri di ripresa ^a
Neutrofili	< 0,5 × 10 ⁹ /L	≥ 1,5 × 10 ⁹ /L
Piastrine	< 50 × 10 ⁹ /L	≥ 75 × 10 ⁹ /L

^a Criteri di ripresa applicati all'inizio del ciclo successivo per tutti i pazienti, indipendentemente dal fatto che i criteri di interruzione siano stati rispettati o meno.

Tabella 3 – Modifiche della dose raccomandate per Lonsurf in caso di reazioni avverse ematologiche e non-ematologiche

Reazione avversa	Modifiche della dose raccomandate
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia febbrile • CTCAE* Neutropenia o trombocitopenia di Grado 4 (Neutropenia < 0,5 x 10⁹/L, trombocitopenia < 25 x 10⁹/L) che determinino un ritardo di più di 1 settimana nell'inizio del ciclo successivo • CTCAE* Reazione avversa non-ematologica di Grado 3 o 4; ad eccezione di nausea e/o vomito di Grado 3 controllati con terapia antiemetica o diarrea responsiva a medicinali antidiarroici 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere la somministrazione sino a che la tossicità non ritorna al Grado 1 o al basale. • Quando si riprende la somministrazione, diminuire il livello di dose di 5 mg/m²/dose rispetto al livello di dose precedente (Tabella 4). • Riduzioni di dose sono permesse sino ad una dose minima di 20 mg/m²/dose due volte al giorno (o 15 mg/m²/dose due volte al giorno in caso di compromissione renale severa). • Non aumentare la dose dopo che questa è stata ridotta.

* Criteri di Terminologia Comune per gli Eventi Avversi

Tabella 4 – Riduzioni della dose sulla base della BSA

Dose ridotta	BSA(m ²)	Dose in mg (2x al giorno)	Compresse per dose (2x al giorno)		Dose totale giornaliera (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Riduzione di dose Livello 1: da 35 mg/m² a 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
Riduzione di dose Livello 2: da 30 mg/m² a 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

Dose ridotta	BSA(m ²)	Dose in mg (2x al giorno)	Compresse per dose (2x al giorno)		Dose totale giornaliera (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Riduzione di dose Livello 3: da 25 mg/m² a 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 Ad una dose totale giornaliera di 50 mg, i pazienti devono assumere 1 compressa da 20 mg/8,19 mg la mattina e 2 compresse da 15 mg/6,14 mg la sera.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

- *Compromissione renale lieve (CrCl da 60 a 89 ml/min) o moderata (CrCl da 30 a 59 ml/min)*
Non è necessario nessun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

- *Compromissione renale severa (CrCl da 15 a 29 ml/min)*
Per i pazienti con compromissione renale severa si raccomanda una dose iniziale di 20 mg/m² due volte al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). È consentita una riduzione della dose a una dose minima di 15 mg/m² due volte al giorno in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali (vedere Tabella 5). L'aumento della dose non è consentito dopo che è stata ridotta.

In caso di tossicità ematologiche e/o non ematologiche i pazienti devono seguire i criteri di interruzione, ripresa e riduzione della dose indicati nella Tabella 2, Tabella 3 e Tabella 5.

Tabella 5 - Dose iniziale e riduzione della dose in pazienti con compromissione renale severa sulla base della BSA

Dose ridotta	BSA (m ²)	Dose in mg (2x daily)	Comprese per dose (2x al giorno)		Dose totale giornaliera (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Dose iniziale:					
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
Riduzione della dose: Da 20 mg/m² a 15 mg/m²					
15 mg/m²	< 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 Alla dose giornaliera totale di 50 mg, i pazienti devono assumere 1 compressa da 20 mg/8,19 mg al mattino e 2 compresse da 15 mg/6,14 mg la sera.

- *Malattia renale allo stadio terminale (CrCl inferiore a 15 ml/min o che richiede dialisi)*

La somministrazione non è raccomandata nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale poiché non vi sono dati disponibili per questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

- *Compromissione epatica lieve*

Non è necessario nessun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

- *Compromissione epatica moderata o severa*

La somministrazione non è raccomandata in pazienti con compromissione epatica moderata o severa al basale (Gruppi C e D secondo i Criteri del National Cancer Institute [NCI] definiti dalla bilirubina totale > 1,5 x ULN) poiché è stata osservata una più elevata incidenza di iperbilirubinemia di Grado 3 o 4 in pazienti con compromissione epatica moderata al basale, anche se ciò si basa su dati molto limitati (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani

Non è necessario nessun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con età ≥ 65 anni (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2).

I dati sull'efficacia e la sicurezza in pazienti con più di 75 anni sono limitati.

Popolazione pediatrica

Non vi è un uso rilevante di Lonsurf nella popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma coloretale metastatico e carcinoma gastrico metastatico.

Etnia

Non è necessario nessun aggiustamento della dose iniziale in funzione dell'etnia dei pazienti (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Vi sono dati limitati sull'effetto di Lonsurf in pazienti neri africani o americani, ma non esistono motivi biologici per aspettarsi differenze tra questo sottogruppo e il resto della popolazione.

Modo di somministrazione

La somministrazione di Lonsurf è per via orale. Le compresse vanno assunte con un bicchiere d'acqua entro 1 ora dalla fine del pasto della mattina e della sera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Soppressione del midollo osseo

Lonsurf provoca un incremento dell'incidenza della mielosoppressione incluse anemia, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia.

La conta completa delle cellule del sangue deve essere effettuata prima dell'inizio della terapia e secondo necessità per monitorare la tossicità, ma necessariamente prima di ogni ciclo di trattamento.

Il trattamento non deve iniziare se la conta assoluta dei neutrofili è $< 1,5 \times 10^9/L$, se la conta delle piastrine è $< 75 \times 10^9/L$, o se il paziente mostra una tossicità non-ematologica clinicamente rilevante di Grado 3 o 4 da precedenti terapie, non risolta.

A seguito del trattamento con Lonsurf sono state riportate infezioni gravi (vedere paragrafo 4.8). Poiché la maggior parte di esse è stata riportata nel contesto della soppressione del midollo osseo, le condizioni del paziente devono essere costantemente monitorate, e devono essere prese misure appropriate, come la somministrazione di agenti antimicrobici e del fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), come clinicamente indicato. Negli studi RECURSE, TAGS e SUNLIGHT, rispettivamente il 9,4%, il 17,3% e il 19,5% dei pazienti del gruppo Lonsurf ha ricevuto G-CSF principalmente a scopo terapeutico. Nello studio SUNLIGHT, il 29,3% dei pazienti del gruppo trattato con Lonsurf in combinazione con bevacizumab ha ricevuto G-CSF, incluso il 16,3% a scopo terapeutico.

Tossicità gastrointestinale

Lonsurf provoca un incremento dell'incidenza della tossicità gastrointestinale tra cui nausea, vomito e diarrea.

I pazienti con nausea, vomito, diarrea ed altre tossicità gastrointestinali devono essere attentamente monitorati, e devono essere impiegati anti-emetici, anti-diarroici ed altre misure, come la terapia sostitutiva di liquidi/elettroliti, come clinicamente indicato. Modificazioni della dose (ritardo e/o riduzione) devono essere applicate se necessario (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

L'uso di Lonsurf non è raccomandato nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (con clearance della creatinina [CrCl] < 15 mL/min o che richiedono dialisi), poiché Lonsurf non è stato studiato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).L'incidenza globale di eventi avversi (AEs) è simile in condizioni di normale funzione renale (CrCl ≥ 90 mL/min), e nei sottogruppi di compromissione renale lieve (CrCl = da 60 a 89 mL/min) o moderata (CrCl = da 30 a 59 mL/min).

Ad ogni modo, l'incidenza di eventi avversi seri o gravi e di eventi avversi che portano a variazioni della dose, tende ad incrementare con livelli di compromissione renale crescenti.

Inoltre, è stata osservata una maggiore esposizione di trifluridina e tipiracil cloridrato nei pazienti con compromissione renale moderata, rispetto a pazienti con funzionalità renale normale o con

compromissione renale lieve (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti con compromissione renale severa (CrCl = da 15 a 29 mL/min) e dose iniziale aggiustata di 20 mg/m² due volte al giorno avevano un profilo di sicurezza coerente con il profilo di sicurezza di Lonsurf in pazienti con normale funzionalità renale o lieve compromissione renale. La loro esposizione a trifluridina era simile a quella dei pazienti con normale funzionalità renale e la loro esposizione a tipiracil cloridrato era aumentata rispetto ai pazienti con normale funzionalità renale, compromissione renale lieve e moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con compromissione renale devono essere attentamente monitorati durante il trattamento con Lonsurf; i pazienti con compromissione renale moderata o severa devono essere frequentemente monitorati per le tossicità ematologiche.

Compromissione epatica

L'uso di Lonsurf non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa al basale (Gruppi C e D secondo i Criteri del National Cancer Institute [NCI] definiti dalla bilirubina totale > 1,5 x ULN), poiché è stata osservata una più elevata incidenza di iperbilirubinemia di Grado 3 o 4 in pazienti con compromissione epatica moderata al basale, anche se ciò si basa su dati molto limitati (vedere paragrafo 5.2).

Proteinuria

Il monitoraggio della proteinuria mediante analisi delle urine con strisce reattive è raccomandato prima dell'inizio e durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8)

Intolleranza al lattosio

Lonsurf contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi *in vitro* hanno mostrato che né la trifluridina, né il tipiracil cloridrato ed il 5-[trifluorometil] uracile (FTY), inibiscono l'attività delle isoforme del citocromo P450 umano (CYP). Una valutazione *in vitro* ha mostrato che trifluridina, tipiracil cloridrato e 5-[trifluorometil] uracile non possiedono effetto di induzione sulle isoforme del CYP umano (vedere paragrafo 5.2).

Studi *in vitro* hanno mostrato che la trifluridina è un substrato dei trasportatori nucleosidici CNT1, ENT1 e ENT2. Per questo motivo, è richiesta cautela quando si usano medicinali che interagiscono con questi trasportatori. Tipiracil cloridrato è un substrato per OCT2 e MATE1, di conseguenza, la sua concentrazione può essere aumentata quando Lonsurf viene somministrato in concomitanza con inibitori di OCT2 o MATE1.

Si richiede cautela quando si utilizzano medicinali che sono substrati per la timidina chinasi umana, quali ad esempio la zidovudina. Tali medicinali, se usati in concomitanza con Lonsurf, possono competere con l'effettore, la trifluridina, per l'attivazione tramite timidina chinasi. Pertanto, quando si utilizzano medicinali antivirali che sono substrati per la timidina chinasi umana, è opportuno monitorare l'eventuale diminuzione dell'efficacia del medicinale antivirale e prendere in considerazione l'utilizzo di un medicinale antivirale alternativo che non sia un substrato per la timidina chinasi umana, come lamivudina, didanosina e abacavir (vedere paragrafo 5.1).

Non è noto se Lonsurf possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Sulla base dei dati ottenuti negli animali, trifluridina può causare danno al feto quando somministrato a donne in gravidanza. Le donne devono evitare una gravidanza mentre assumono Lonsurf e per almeno 6 mesi dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione altamente efficace durante la terapia con Lonsurf e per 6 mesi dopo la sospensione del trattamento. Al momento non è noto se trifluridina possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali e pertanto le donne che li usano devono aggiungere un metodo contraccettivo di barriera. Uomini con un partner in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati disponibili sull'uso di Lonsurf in donne in gravidanza. Sulla base del meccanismo di azione si ritiene che trifluridina possa causare malformazioni congenite quando somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Lonsurf non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con Lonsurf.

Allattamento

Non è noto se Lonsurf o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di trifluridina, tipiracil cloridrato e/o suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per il lattante non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Lonsurf.

Fertilità

Non vi sono dati disponibili sull'effetto di Lonsurf sulla fertilità umana. Risultati di studi sugli animali non hanno mostrato un effetto di Lonsurf sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento con Lonsurf, i pazienti che desiderano concepire un bambino devono essere invitati a richiedere informazioni sulla crioconservazione degli ovuli o dello sperma.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lonsurf altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante il trattamento possono verificarsi stanchezza, capogiri o malessere (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più gravi reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con Lonsurf sono la soppressione del midollo osseo e tossicità gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Lonsurf in monoterapia

Il profilo di sicurezza di Lonsurf in monoterapia si basa sui dati aggregati di 1114 pazienti con carcinoma coloretale o gastrico metastatico in studi clinici di Fase III controllati.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 30\%$) sono neutropenia (53% [34% \geq Grado 3]), nausea (31% [1% \geq Grado 3]), affaticamento (31% [4% \geq Grado 3]) e anemia (30% [11% \geq Grado 3]). Le più comuni reazioni avverse ($\geq 2\%$) che hanno comportato la sospensione del trattamento, la riduzione della dose, il differimento della dose o l'interruzione del trattamento, sono state neutropenia, anemia, affaticamento, leucopenia, trombocitopenia, diarrea e nausea.

Lonsurf in combinazione con bevacizumab

Il profilo di sicurezza di Lonsurf in combinazione con bevacizumab si basa sui dati di 246 pazienti con carcinoma coloretale metastatico nello studio clinico di Fase III controllato (SUNLIGHT).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 30\%$) sono state neutropenia (69% [48% \geq Grado 3]), affaticamento

(35% [3% ≥ Grado 3]) e nausea (33% [1% ≥ Grado 3]).

Le più comuni reazioni avverse (≥ 2%) che hanno comportato la sospensione del trattamento, la riduzione della dose, il differimento della dose o l'interruzione del trattamento con Lonsurf in combinazione con bevacizumab, sono state neutropenia, affaticamento, trombocitopenia, nausea e anemia.

Quando Lonsurf è utilizzato in combinazione con bevacizumab, la frequenza delle seguenti reazioni avverse risulta aumentata rispetto al trattamento con Lonsurf in monoterapia: neutropenia (69% vs 53%), neutropenia severa (48% vs 34%), trombocitopenia (24% vs 16%), stomatite (11% vs 6%).

Tabella delle reazioni avverse

In Tabella 6 sono riportate le reazioni avverse osservate nei 533 pazienti trattati per carcinoma coloretale metastatico, nello studio clinico di Fase III controllato verso placebo (RECURSE), nei 335 pazienti trattati per carcinoma gastrico metastatico nello studio clinico di fase III (TAGS) controllato con placebo, nei 246 pazienti trattati con Lonsurf in combinazione con bevacizumab per carcinoma coloretale metastatico nello studio clinico di Fase III controllato (SUNLIGHT). Gli effetti indesiderati sono classificati in accordo alla Classificazione per Sistemi ed Organi (SOC) ed è stato utilizzato il dizionario medico MedDRA per descrivere una determinata reazione avversa al farmaco, i suoi sinonimi e le patologie correlate.

Le reazioni avverse note per verificarsi con Lonsurf somministrato da solo o con bevacizumab possono verificarsi durante il trattamento con questi medicinali in combinazione, anche se queste reazioni non sono state riportate negli studi clinici con la terapia di combinazione.

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alle loro frequenze. I gruppi di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); e raro (≥ 1/10000, < 1/1000).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6 - Reazioni avverse riportate negli studi clinici in pazienti trattati con Lonsurf

Classificazione per Sistemi e Organi (secondo MedDRA) ^a	Reazioni avverse	Frequenza	
		Monoterapia	Combinazione con bevacizumab
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie inferiori	Comune	-
	Sepsi neutropenica	Non comune	-
	Infezioni del tratto biliare	Non comune	-
	Infezione	Non comune	Comune
	Infezione del tratto urinario	Non comune	Non comune
	Infezione batterica	Non comune	-
	Infezione da Candida	Non comune	-
	Congiuntivite	Non comune	-
	Herpes Zoster	Non comune	-
	Influenza	Non comune	-
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Non comune	-
	Enterite infettiva	Raro	-
	Shock settico ^b	Raro	-
	Gengivite	Raro	Non comune
	Tinea Pedis	Raro	-
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Dolore da cancro	Non comune	-

Classificazione per Sistemi e Organi (secondo MedDRA) ^a	Reazioni avverse	Frequenza	
		Monoterapia	Combinazione con bevacizumab
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Molto comune	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune	
	Leucopenia	Molto comune	
	Trombocitopenia	Comune	
	Neutropenia febbrile	Comune	
	Linfopenia	Non comune	
	Pancitopenia	Non comune	
	Eritropenia	Non comune	
	Leucocitosi	Non comune	
	Monocitopenia	Non comune	
	Monocitosi	Non comune	
Granulocitopenia	Raro		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell'appetito	Molto comune	Molto comune
	Ipoalbuminemia	Comune	Non comune
	Disidratazione	Non comune	-
	Iperglicemia	Non comune	Non comune
	Iperkaliemia	Non comune	-
	Ipocalcemia	Non comune	-
	Ipokaliemia	Non comune	-
	Iponatriemia	Non comune	-
	Ipofosfatemia	Non comune	-
	Gotta	Raro	-
Ipernatriemia	Raro	-	
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non comune	-
	Insonnia	Non comune	-
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia	Comune	Comune
	Capogiri	Non comune	Comune
	Cefalea	Non comune	Comune
	Neuropatia periferica	Non comune	Non comune
	Parestesia	Non comune	Non comune
	Letargia	Non comune	-
	Neurotossicità	Non comune	-
	Sensazione di bruciore	Raro	-
	Disestesia	Raro	-
	Iperestesia	Raro	-
	Ipoestesia	Raro	-
Sincope	Raro	-	
Patologie dell'occhio	Cataratta	Raro	-
	Diplopia	Raro	-
	Occhio secco	Raro	-
	Visione offuscata	Raro	-
	Acuità visiva ridotta	Raro	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	-
	Fastidio all'orecchio	Raro	-
Patologie cardiache	Angina pectoris	Non comune	-
	Aritmia	Non comune	-
	Palpitazioni	Non comune	-
Patologie vascolari	Ipertensione	Non comune	Comune
	Rossore	Non comune	-
	Ipotensione	Non comune	-
	Embolia	Raro	-

Classificazione per Sistemi e Organi (secondo MedDRA) ^a	Reazioni avverse	Frequenza	
		Monoterapia	Combinazione con bevacizumab
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune	Comune
	Embolia polmonare	Non comune	-
	Disfonia	Non comune	Non comune
	Tosse	Non comune	-
	Epistassi	Non comune	-
	Rinorrea	Raro	Non comune
	Dolore orofaringeo	Raro	-
	Versamento pleurico	Raro	-
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	Molto comune
	Vomito	Molto comune	Molto comune
	Nausea	Molto comune	Molto comune
	Dolore addominale	Comune	Comune
	Stomatite	Comune	Molto comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Ileo	Non comune	-
	Emorragia gastrointestinale	Non comune	-
	Colite	Non comune	Non comune
	Ulcerazioni della bocca	Non comune	Comune
	Disturbo orale	Non comune	Comune
	Distensione addominale	Non comune	Non comune
	Infiammazione anale	Non comune	Non comune
	Dispepsia	Non comune	Non comune
	Flatulenza	Non comune	Non comune
	Gastrite	Non comune	-
	Malattia da reflusso gastroesofageo	Non comune	-
	Glossite	Non comune	-
	Insufficiente svuotamento gastrico	Non comune	-
	Conati di vomito	Non comune	-
	Disturbi ai denti	Non comune	-
	Ascite	Raro	-
	Pancreatite acuta	Raro	-
	Subileo	Raro	-
	Alito cattivo	Raro	-
	Polipo buccale	Raro	-
	Enterocolite emorragica	Raro	-
	Sanguinamento gengivale	Raro	-
	Esofagite	Raro	-
	Malattia parodontale	Raro	-
Proctalgia	Raro	-	
Reflusso gastrico	Raro	-	
Patologie epatobiliari	Iperbilirubinemia	Comune	Comune
	Epatotossicità	Non comune	-
	Dilatazione biliare	Raro	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Comune	Comune
	Pelle secca	Comune	Comune
	Prurito	Comune	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune	Non comune
	Alterazioni alle unghie	Non comune	Non comune
	Sindrome da eritrodisestesia	Non comune	Non comune

Classificazione per Sistemi e Organi (secondo MedDRA) ^a	Reazioni avverse	Frequenza	
		Monoterapia	Combinazione con bevacizumab
	palmo-plantare ^c Acne Iperidrosi Orticaria Vescicole Eritema Reazione di fotosensibilità Esfoliazione della pelle	Non comune Non comune Non comune Raro Raro Raro Raro	- - - - - - -
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia Mialgia Debolezza muscolare Dolore alle estremità Dolore osseo Dolore muscoloscheletrico Spasmi muscolari Gonfiore delle articolazioni	Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Raro	Comune Comune Non comune Non comune - - - -
Patologie renali e urinarie	Proteinuria Insufficienza renale Ematuria Disturbi della minzione Cistite non infettiva Leucocituria	Comune Non comune Non comune Non comune Raro Raro	Non comune - - - - -
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disturbi mestruali	Raro	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento Piressia Infiammazione delle mucose Malessere Edema Deterioramento dello stato di salute fisica generale Dolore Sensazione di cambiamento della temperatura corporea Xerosi	Molto comune Comune Comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune Raro	Molto comune Non comune Non comune - - - Non comune - -
Esami diagnostici	Diminuzione di peso Aumento degli enzimi epatici Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Aumento della lattato deidrogenasi ematica Aumento della proteina C-reattiva Aumento della creatinina ematica Aumento dell'urea ematica Diminuzione dell'ematocrito Aumento del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised	Comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune Non comune	Comune Comune Non comune - - - - - -

Classificazione per Sistemi e Organi (secondo MedDRA) ^a	Reazioni avverse	Frequenza	
		Monoterapia	Combinazione con bevacizumab
	Ratio)		
	Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato	Raro	-
	Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma	Raro	-
	Diminuzione delle proteine totali	Raro	-

- Termini Preferiti MedDRA differenti che erano ritenuti clinicamente simili sono stati raggruppati sotto un unico termine.
- Sono stati riportati casi fatali.
- Reazione cutanea delle mani e dei piedi.

Anziani

I pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni che hanno ricevuto Lonsurf in monoterapia hanno una maggiore incidenza ($\geq 5\%$) dei seguenti effetti indesiderati correlati al trattamento, rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni: neutropenia (58,9% vs 48,2%); neutropenia severa (41,3% vs 27,9%), anemia (36,5% vs 25,2%), anemia severa (14,1% vs 8,9%), diminuzione dell'appetito (22,6% vs 17,4%) e trombocitopenia (21,4% vs 12,1%). Quando Lonsurf è utilizzato in combinazione con bevacizumab, i pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni hanno una maggiore incidenza ($\geq 5\%$) dei seguenti effetti indesiderati, rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni: neutropenia (75,0% vs 65,1%), neutropenia severa (57,0% vs 41,8%), affaticamento (39,0% vs 32,2%), trombocitopenia (28,0% vs 20,5%) e stomatite (14,0% vs 8,9%).

Infezioni

Negli studi clinici di Fase III controllati verso placebo, le infezioni correlate al trattamento si manifestano più di frequente nei pazienti trattati con Lonsurf (5,8%) rispetto a quelli che ricevono il placebo (1,8%).

Nello studio clinico in combinazione con bevacizumab, le infezioni correlate al trattamento si sono verificate in modo simile nei pazienti che hanno ricevuto Lonsurf con bevacizumab (2,8%) rispetto ai pazienti trattati con Lonsurf (2,4%).

Proteinuria

Negli studi clinici di Fase III controllati verso placebo, la proteinuria correlata al trattamento si manifesta più di frequente in pazienti trattati con Lonsurf (1,8%) rispetto a quelli che ricevono placebo (0,9%), le cui severità erano tutte di Grado 1 o 2 (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio clinico in combinazione con bevacizumab, un paziente che ha ricevuto Lonsurf con bevacizumab (0,4%) ha riportato una proteinuria correlata al trattamento di Grado 2 e nessuno tra i pazienti trattati con Lonsurf (vedere paragrafo 4.4).

Radioterapia

Nello studio RECOURSE c'è un'incidenza complessiva di reazioni avverse ematologiche e correlate alla mielosoppressione lievemente maggiore per i pazienti che hanno effettuato precedente radioterapia rispetto ai pazienti che non l'hanno effettuata (54,6% contro 49,2%, rispettivamente), da notare la neutropenia febbrile è stata osservata più frequentemente in pazienti trattati con Lonsurf che hanno precedentemente ricevuto radioterapia rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta.

Nello studio clinico in combinazione con bevacizumab, non è stato osservato alcun aumento

dell'incidenza delle reazioni avverse ematologiche e correlate alla mielosoppressione nei pazienti sottoposti a precedente radioterapia rispetto ai pazienti senza precedente radioterapia in entrambi i bracci dello studio SUNLIGHT: nei pazienti trattati con Lonsurf con bevacizumab (73,7% vs 77,4 %) e con Lonsurf (64,7% contro 67,7%).

Esperienza post-marketing nei pazienti con tumore coloretale avanzato non operabile o recidivante

Vi sono state segnalazioni di malattia polmonare interstiziale in pazienti che hanno ricevuto Lonsurf utilizzato dopo l'approvazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose più elevata di Lonsurf somministrata negli studi clinici è stata di 180 mg/m² al giorno.

Le reazioni avverse al farmaco riportate in associazione a dosi eccessive sono risultate coerenti con il profilo di sicurezza.

La complicazione primaria attesa in caso di sovradosaggio è la soppressione del midollo osseo.

Non esiste un antidoto noto in caso di sovradosaggio con Lonsurf.

Il trattamento medico in caso di sovradosaggio deve prevedere il consueto intervento medico terapeutico e di supporto, volto a correggere le manifestazioni cliniche presenti e a prevenire eventuali possibili complicanze.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti, Codice ATC: L01BC59

Meccanismo di azione

Lonsurf è composto da un antineoplastico analogo del nucleoside a base di timidina, la trifluridina, e dall'inibitore della timidina fosforilasi (TPase), il tipiracil cloridrato, con un rapporto molare 1:0,5 (rapporto in peso, 1:0,471).

A seguito della captazione nelle cellule tumorali, la trifluridina viene fosforilata dalla timidina chinasi, ulteriormente metabolizzata nelle cellule ad un substrato di acido desossiribonucleico DNA, e incorporata direttamente nel DNA, interferendo quindi con la funzione del DNA e prevenendo la proliferazione delle cellule.

Tuttavia, la trifluridina viene rapidamente degradata dalla timidina fosforilasi e prontamente metabolizzata da un effetto di primo passaggio a seguito della somministrazione orale, da cui l'associazione con l'inibitore della timidina fosforilasi, il tipiracil cloridrato.

In studi non clinici, l'associazione trifluridina/tipiracil cloridrato ha mostrato attività antitumorale contro linee cellulari di carcinoma coloretale sia sensibili che resistenti al 5-fluorouracile (5-FU).

L'attività citotossica di trifluridina/tipiracil cloridrato nel contrastare differenti xenotrapianti di tumore umano, in stretta correlazione con la quantità di trifluridina incorporata nel DNA, suggerisce questo come principale meccanismo di azione.

Effetti farmacodinamici

In uno studio in aperto in pazienti con tumori solidi avanzati, Lonsurf non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sul prolungamento dell'intervallo QT/QTc rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma coloretale metastatico

Studio randomizzato di Fase III di Lonsurf in monoterapia verso placebo

L'efficacia clinica e la sicurezza di Lonsurf sono stati valutati in uno studio internazionale di Fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con carcinoma coloretale metastatico precedentemente trattato (RECOURSE). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS), e gli endpoints di efficacia di supporto erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta globale (ORR) ed il tasso di controllo della malattia (DCR).

In totale, 800 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere Lonsurf (N = 534) in aggiunta alla migliore terapia di supporto (BSC) o placebo (n = 266) più BSC. Il dosaggio di Lonsurf si basava sull'area di superficie corporea (BSA) con una dose iniziale di 35 mg/m²/dose. Il trattamento in studio è stato somministrato per via orale due volte al giorno dopo colazione e dopo cena, per 5 giorni alla settimana con 2 giorni di riposo per 2 settimane, seguite da 14 giorni di riposo, ripetuto ogni 4 settimane. I pazienti hanno continuato la terapia fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.2).

Negli 800 pazienti randomizzati, l'età mediana era di 63 anni, il 61% era di sesso maschile, il 58% era di origine caucasica/etnia bianca, il 35% era asiatico/orientale, e l'1% erano neri/afroamericani e tutti i pazienti avevano al baseline un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) di 0 o 1. Il sito primario di malattia era il colon (62%) o il retto (38%). Lo stato del gene KRAS era wild type (49%) o mutato (51%) all'inizio dello studio. Il numero mediano di precedenti linee di terapia per la malattia metastatica era 3. Tutti i pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento chemioterapico a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan. Tutti i pazienti tranne 1 avevano ricevuto bevacizumab, e tutti i pazienti tranne 2 con tumori con KRAS di tipo wild type avevano ricevuto panitumumab o cetuximab. I 2 gruppi di trattamento erano paragonabili per quanto riguarda le caratteristiche demografiche e della malattia al basale.

Un'analisi della OS dello studio, eseguita come previsto al 72% (n = 574) degli eventi, ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza clinicamente e statisticamente significativo di Lonsurf più BSC in confronto al placebo più BSC (hazard ratio: 0,68; 95% intervallo di confidenza [IC] [0,58-0,81]; p < 0,0001) e una OS mediana di 7,1 mesi vs 5,3 mesi, rispettivamente; con tassi di sopravvivenza ad 1 anno del 26,6% e 17,6%, rispettivamente. La PFS è significativamente migliorata nei pazienti trattati con Lonsurf più BSC (hazard ratio: 0,48; IC 95% [0,41-0,57]; p < 0,0001 (vedere Tabella 7, Figura 1 e Figura 2).

Tabella 7 - Risultati di efficacia dello studio clinico di fase III (RECOURSE) in pazienti con carcinoma coloretale metastatico

	Lonsurf più BSC(N=534)	Placebo più BSC(N=266)
Sopravvivenza globale		
Numero di morti, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
OS mediana (mesi) ^a [95% IC] ^b	7,1 [6,5 - 7,8]	5,3 [4,6- 6,0]
Hazard ratio [95% IC]	0,68 [0,58 - 0,81]	
P-value ^c	< 0,0001 (1-sided e 2-sided)	

	Lonsurf più BSC(N=534)	Placebo più BSC(N=266)
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di progressioni o morti, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
PFS mediana (mesi) ^a [95% IC] ^b	2,0 [1,9 - 2,1]	1,7 [1,7 - 1,8]
Hazard ratio [95% IC]	0,48 [0,41 - 0,57]	
P-value ^c	< 0,0001 (1-sided e 2-sided)	

^a Stima Kaplan-Meier

^b Metodologia di Brookmeyer e Crowley

^c Test stratificato log-rank (strati: stato del gene KRAS, tempo dalla diagnosi della prima metastasi, regione)

Figura 1 - Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma coloretale metastatico (RECOURSE)

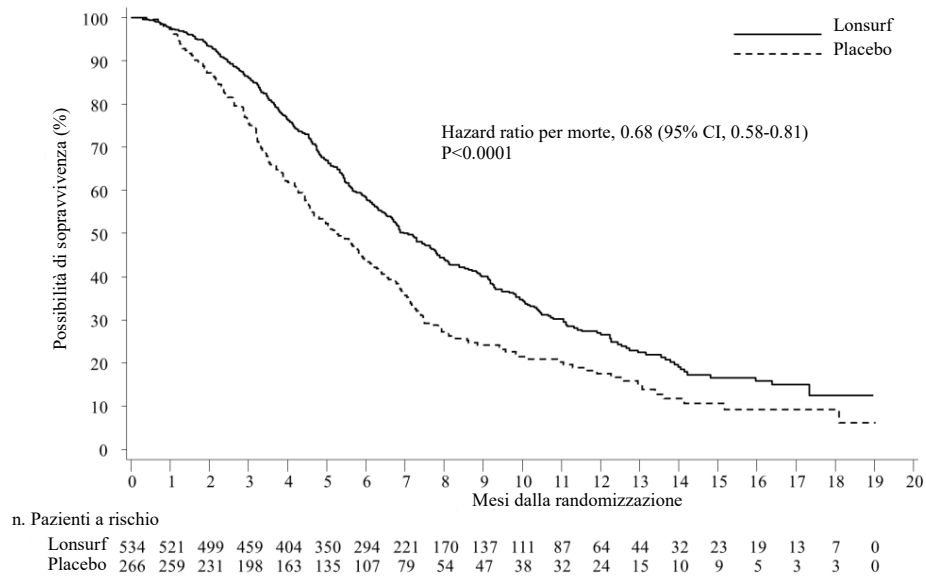
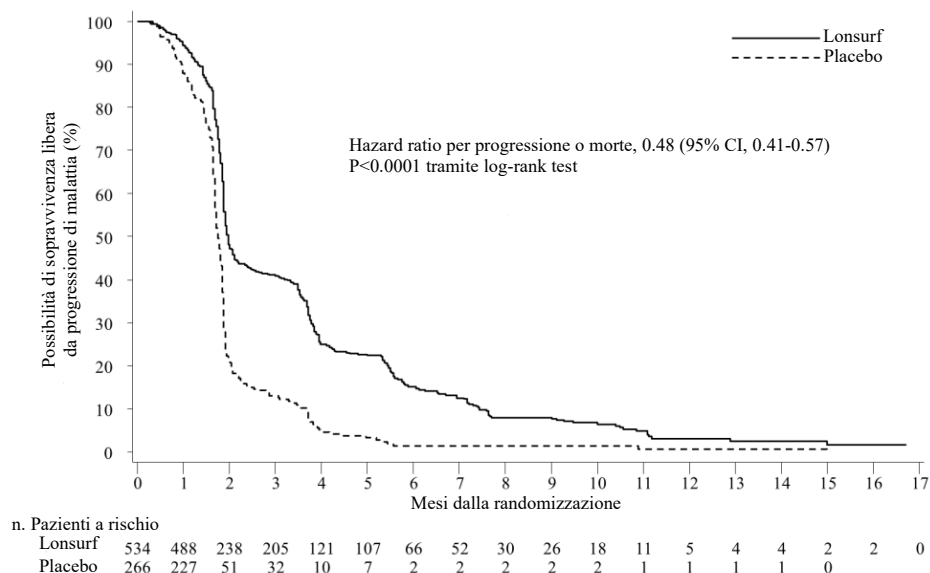


Figura 2 - Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma coloretale metastatico (RECOURSE)



Un'analisi aggiornata della OS, eseguita all'89% (n = 712) degli eventi, ha confermato il vantaggio di sopravvivenza clinicamente e statisticamente significativo di Lonsurf più BSC in confronto al placebo più BSC (hazard ratio: 0,69; IC 95% [0,59-0,81]; p < 0,0001) ed una OS mediana di 7,2 mesi rispetto a 5,2 mesi; con tassi di sopravvivenza ad 1 anno del 27,1% e del 16,6%, rispettivamente.

Un beneficio in OS e PFS è stato osservato in maniera consistente in tutti i sottogruppi pre-specificati rilevanti, inclusi etnia, regione geografica, età (< 65; ≥ 65), sesso, ECOG PS, stato del gene KRAS, tempo dalla diagnosi della prima metastasi, numero dei siti di metastasi e sito del tumore primario. Il beneficio in sopravvivenza di Lonsurf è stato mantenuto dopo aggiustamento per tutti i fattori prognostici significativi, vale a dire, il tempo dalla diagnosi della prima metastasi, ECOG PS ed il numero di siti metastatici (hazard ratio: 0,69; IC 95% [0,58-0,81]).

Il 61% (n = 485) di tutti i pazienti randomizzati ha ricevuto una fluoropirimidina come parte del loro ultimo regime di trattamento prima della randomizzazione, di cui 455 (94%) erano refrattari alla fluoropirimidina in quel momento. Tra questi pazienti, il beneficio in OS con Lonsurf è stato mantenuto (hazard ratio: 0,75, 95% IC [0,59-0,94]).

Il 18% (n = 144) di tutti i pazienti randomizzati ha ricevuto regorafenib prima della randomizzazione. Tra questi pazienti, il beneficio in OS con Lonsurf è stato mantenuto (hazard ratio: 0,69, 95% IC [0,45-1,05]). L'effetto è stato mantenuto anche nei pazienti regorafenib-naive (hazard ratio: 0,69, 95% IC [0,57-0,83]).

La DCR (risposta completa o risposta parziale o malattia stabile) era significativamente più alta nei pazienti trattati con Lonsurf (44% vs 16%, p < 0,0001).

Il trattamento con Lonsurf più BSC ha determinato un prolungamento statisticamente significativo del PS < 2 in confronto al placebo più BSC. Il tempo mediano al PS ≥ 2 per il gruppo Lonsurf ed il gruppo placebo era 5,7 mesi e 4,0 mesi, rispettivamente, con un hazard ratio di 0,66 (95% IC [0,56-0,78]), p < 0,0001.

Studio randomizzato di Fase III di Lonsurf in combinazione con bevacizumab verso Lonsurf

L'efficacia clinica e la sicurezza di Lonsurf in combinazione con bevacizumab rispetto alla monoterapia con Lonsurf, sono state valutate in uno studio internazionale di Fase III, randomizzato, open-label (SUNLIGHT), in pazienti con carcinoma coloretale metastatico che erano stati precedentemente trattati con un massimo di due regimi di trattamento sistemico per la patologia in fase avanzata, tra cui chemioterapia a base di fluoropirimidine, irinotecan, oxaliplatino, anticorpi monoclonali anti-VEGF e/o anticorpi monoclonali anti-EGFR per i pazienti con tumore RAS wild type.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) e il principale endpoint secondario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

In totale, 492 pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Lonsurf in combinazione con bevacizumab (N = 246) o Lonsurf in monoterapia (N = 246).

Il trattamento con Lonsurf (dose iniziale di 35 mg/m²) è stato somministrato per via orale due volte al giorno nei giorni da 1 a 5 e dai giorni da 8 a 12 di ciascun ciclo di 28 giorni da solo o in combinazione con bevacizumab (5mg/Kg), somministrato per via endovenosa ogni 2 settimane (giorni 1 e 15) di ciascun ciclo di 4 settimane. I pazienti hanno continuato la terapia fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.2). La monoterapia con bevacizumab non era consentita.

Le caratteristiche al basale erano complessivamente bilanciate tra i due gruppi. L'età mediana era di 63 anni (intervallo: 20-90) con il 44% ≥ 65anni e il 12% ≥ 75 anni, il 52% dei pazienti era di sesso maschile, il 95% era di etnia bianca, il 46% aveva un ECOG PS 0 e il 54% un ECOG PS 1. Il sito primario di malattia era il colon (73%) o il retto (27%). Complessivamente, il 71% dei pazienti aveva un tumore con il gene RAS mutato. La durata mediana del trattamento è stata di 5 mesi per il gruppo Lonsurf-bevacizumab e di 2 mesi per il gruppo Lonsurf. Un totale del 92% dei pazienti aveva ricevuto due precedenti regimi di trattamento per il CRC in fase avanzata, il 5% ne aveva ricevuto uno e il 3% ne aveva ricevuti più di due. Tutti i pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento chemioterapico a base di fluoropirimidine, irinotecan e oxaliplatino, il 72% aveva ricevuto in precedenza un anticorpo monoclonale anti-VEGF, il 94% dei pazienti con tumore RAS wild type aveva ricevuto in precedenza un anticorpo monoclonale anti-EGFR.

Lonsurf in combinazione con bevacizumab ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in OS e PFS rispetto a Lonsurf in monoterapia (vedere Tabella 8 e Figure 3 e 4).

Tabella 8 - Risultati di efficacia dello studio clinico di fase III (SUNLIGHT) in pazienti con carcinoma coloretale metastatico

	Lonsurf più bevacizumab (N=246)	Lonsurf (N=246)
Sopravvivenza globale		
Numero di morti, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
OS mediana (mesi) ^a [95% CI] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Hazard ratio [95% CI]	0,61 [0,49, 0,77]	
P-value ^c	< 0,001 (1-sided)	
Sopravvivenza libera da progressione (per investigator)		
Numero di progressione o morti, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
PFS mediana (mesi) ^a [95% CI] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Hazard ratio [95% CI]	0,44 [0,36, 0,54]	
P-value ^c	<0,001 (1-sided)	

^a Stima Kaplan-Meier

^b Metodologia di Brookmeyer e Crowley

^c Test stratificato log-rank (strati: regione, tempo dalla diagnosi della prima metastasi, stato del RAS)

Figura 3- Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma coloretale metastatico (SUNLIGHT)

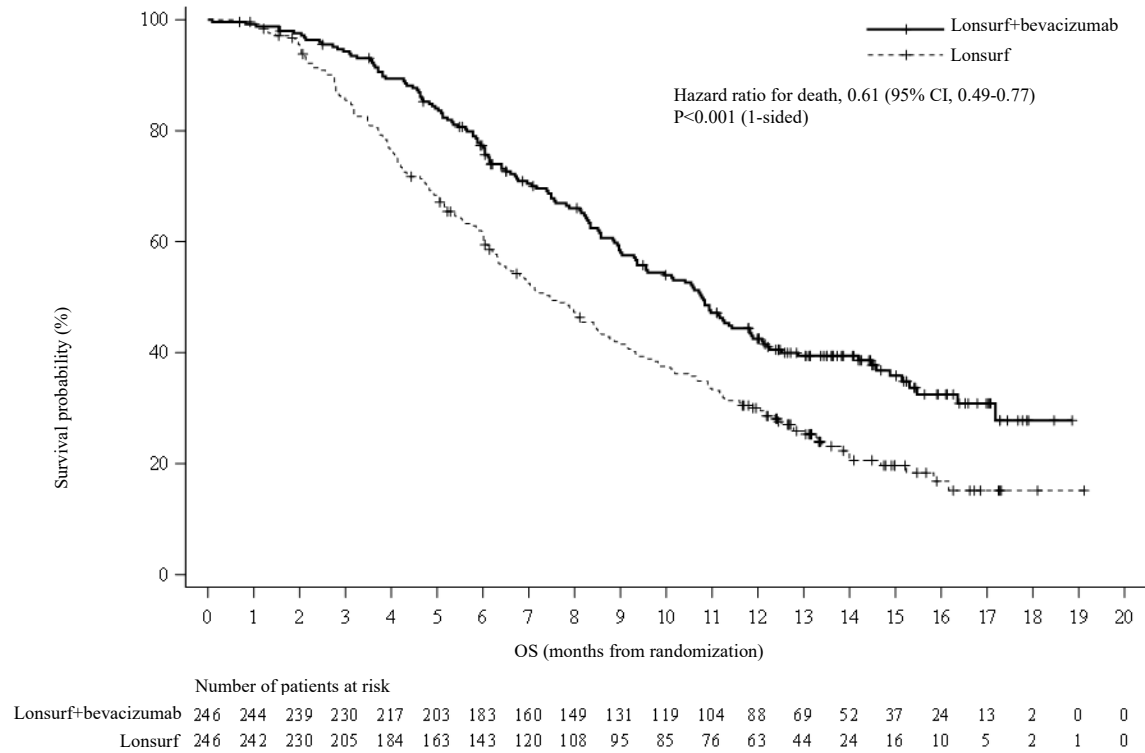
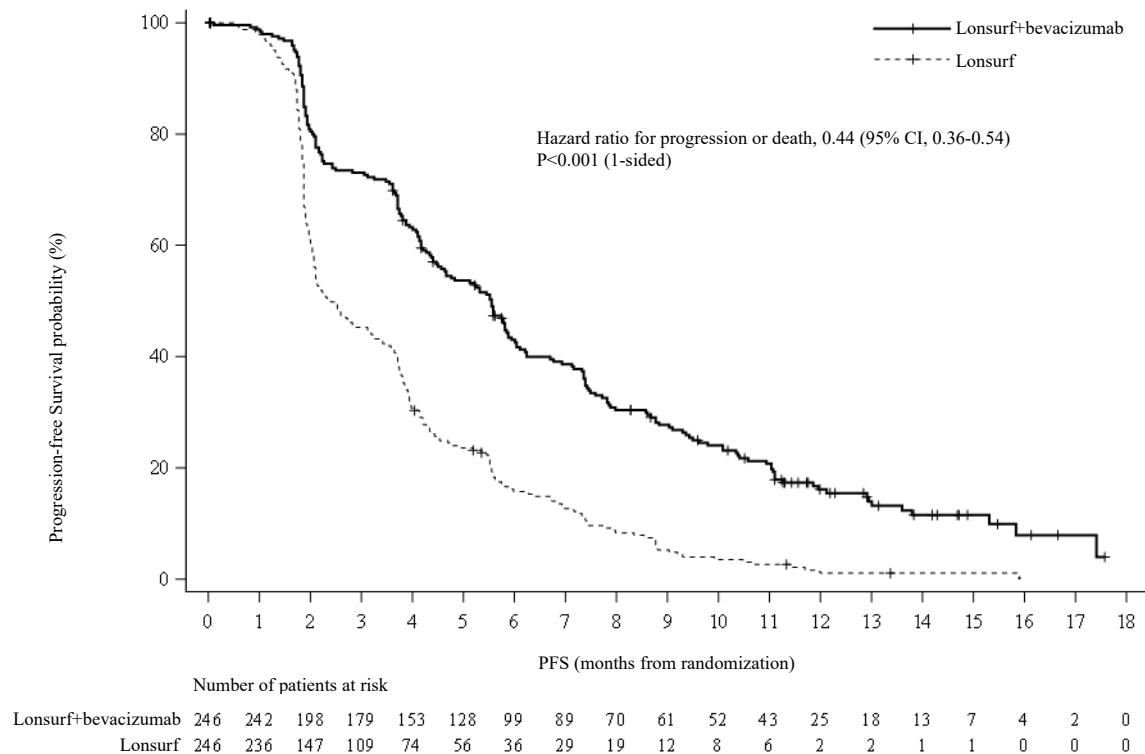


Figura 4 - Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma coloretale metastatico (SUNLIGHT)



Un beneficio in OS e PFS è stato osservato in maniera consistente in tutti gli strati di randomizzazione e i sottogruppi pre-specificati, inclusi sesso, età (< 65, ≥ 65 anni), sito del tumore primario (destra, sinistra), ECOG PS (0, ≥1), precedente resezione chirurgica, numero dei siti di metastasi (1-2, ≥ 3), rapporto neutrofili/linfociti (NLR < 3, NLR ≥ 3), numero di precedenti regimi farmacologici per la

patologia in fase metastatica ($1, \geq 2$), stato del BRAF, stato della MSI, precedente bevacizumab e successivo regorafenib.

Carcinoma gastrico metastatico

L'efficacia e la sicurezza clinica di Lonsurf sono state valutate in uno studio di fase III (TAGS) internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti con carcinoma gastrico metastatico precedentemente trattato (incluso adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea), che sono stati precedentemente sottoposti ad almeno due regimi di trattamento sistemico per patologie avanzate, compresa la chemioterapia a base di fluoropirimidina, platino e taxano o irinotecan, nonché, se del caso, terapia mirata con il recettore 2 del fattore di crescita epidermica umana (HER2). L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS) e gli endpoint di efficacia di supporto erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta globale (ORR), il tasso di controllo della malattia (DCR), il tempo al deterioramento per performance status ECOG ≥ 2 e di qualità di vita (QoL). Le valutazioni dei tumori, secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST), versione 1.1, sono state eseguite dallo sperimentatore / radiologo locale ogni 8 settimane.

In totale, 507 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Lonsurf in rapporto 2:1 (N = 337) in aggiunta alla migliore terapia di supporto (BSC) o placebo (N = 170) più BSC. Il dosaggio di Lonsurf era basato su BSA con una dose iniziale di 35 mg/m²/dose. Il trattamento oggetto di studio è stato somministrato per via orale due volte al giorno dopo i pasti del mattino e della sera per 5 giorni a settimana con 2 giorni di riposo per 2 settimane, seguito da 14 giorni di riposo, ripetuti ogni 4 settimane. I pazienti hanno continuato la terapia fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.2).

Dei 507 pazienti randomizzati, l'età mediana era di 63 anni, di cui il 73% era di sesso maschile, il 70% di etnia bianca, il 16% di origine asiatica e l'1% di colore nero/afroamericano e tutti i pazienti avevano Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) di 0 o 1. Il carcinoma primario era gastrico (71,0%) o della giunzione gastroesofagea (28,6%) o entrambi (0,4%). La mediana di precedenti regimi di terapia per la malattia metastatica era 3. Quasi tutti i pazienti (99,8%) avevano precedentemente ricevuto fluoropirimidina, il 100% aveva ricevuto una precedente terapia con platino e il 90,5% aveva ricevuto una precedente terapia con taxano. Circa la metà (55,4%) dei pazienti ha ricevuto precedentemente irinotecan, il 33,3% ha ricevuto prima ramucirumab e il 16,6% ha ricevuto una precedente terapia con target HER2. I 2 gruppi di trattamento erano comparabili rispetto alle caratteristiche demografiche e basali della malattia.

Un'analisi di OS dello studio, condotta come previsto al 76% (N = 384) di eventi, ha dimostrato che Lonsurf più BSC ha portato ad un miglioramento statisticamente significativo dell'OS rispetto al placebo più BSC con un hazard ratio (HR) di 0,69 (IC al 95%: 0,56 - 0,85; i valori di p 1-sided e 2-sided erano rispettivamente 0,0003 e 0,0006), corrispondenti a una riduzione del 31% del rischio di morte nel gruppo Lonsurf. L'OS mediana era di 5,7 mesi (IC 95%: 4,8 - 6,2) per il gruppo Lonsurf contro 3,6 mesi (IC 95%: 3,1 - 4,1) per il gruppo placebo; con tassi di sopravvivenza a 1 anno del 21,2% e 13,0%, rispettivamente.

La PFS ha mostrato un miglioramento significativo nei pazienti trattati con Lonsurf più BSC rispetto al placebo più BSC (HR di 0,57; IC al 95% [da 0,47 a 0,70]; p < 0,0001 (vedere Tabella 9, Figura 5 e Figura 6).

Tabella 9 - Risultati di efficacia dello studio clinico di fase III (TAGS) in pazienti con carcinoma gastrico metastatico

	Lonsurf più BSC(N=337)	Placebo più BSC(N=170)
Sopravvivenza globale		
Numero di morti, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
OS mediana (mesi) ^a [95% IC] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Hazard ratio [95% IC]	0,69 [0,56, 0,85]	
P-value ^c	0,0003 (1-sided), 0,0006 (2-sided)	
Sopravvivenza libera da progressione		
Numero di progressioni o morti, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
PFS mediana (mesi) ^a [95% IC] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Hazard ratio [95% IC]	0,57 [0,47, 0,70]	
P-value ^c	<0,0001 (1-sided and 2-sided)	

^a Stima Kaplan-Meier

^b Metodologia di Brookmeyer e Crowley

^c Test stratificato log-rank (strati: regione, status ECOG al baseline, precedente trattamento con ramucirumab)

Figura 5 – Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma gastrico metastatico (TAGS)

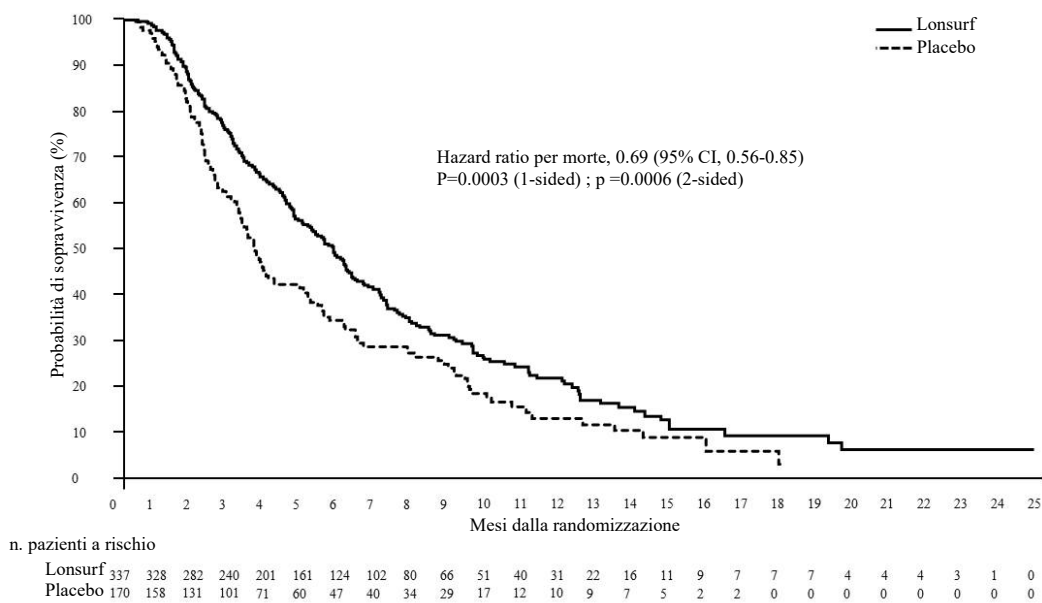
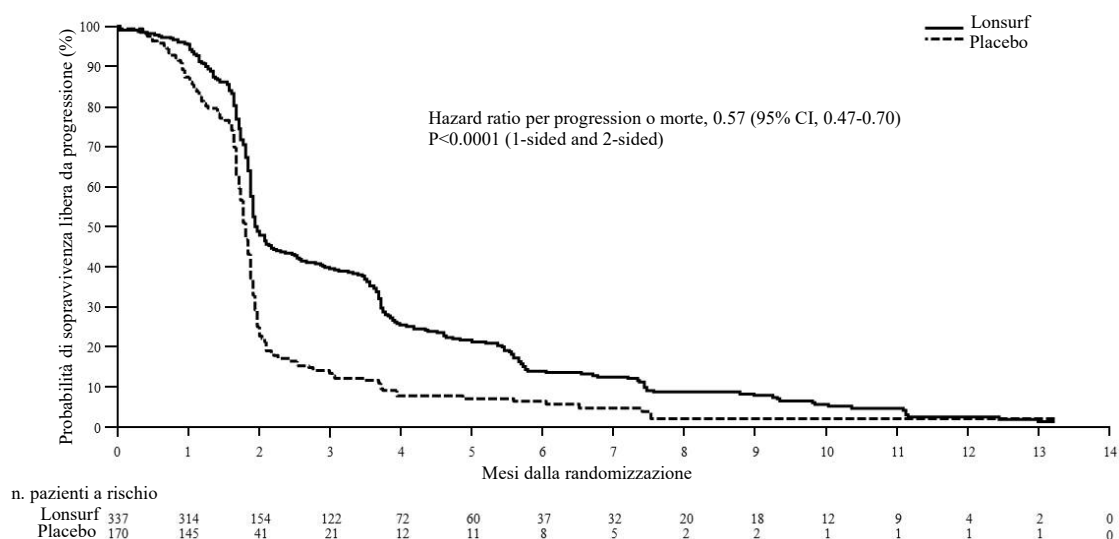


Figura 6 – Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma gastrico metastatico (TAGS)



I benefici di OS e PFS sono stati osservati in modo coerente, in tutti gli strati di randomizzazione e nella maggior parte dei sottogruppi predefiniti, tra cui sesso, età (<65; ≥ 65 anni), origine etnica, ECOG PS, precedente trattamento con ramucirumab, precedente trattamento con irinotecan, numero di regimi precedenti (2; 3; ≥ 4), gastrectomia precedente, sito tumorale primario (gastrico; giunzione gastroesofagea) e stato HER2.

L'ORR (risposta completa + risposta parziale) non era significativamente più alto nei pazienti trattati con Lonsurf (4,5% vs 2,1%, valore $p = 0,2833$) ma il DCR (risposta completa o risposta parziale o malattia stabile) era significativamente più alto nei pazienti trattati con Lonsurf (44,1% contro 14,5%, $p < 0,0001$).

Il tempo mediano al deterioramento dello stato delle prestazioni dell'ECOG a ≥ 2 era di 4,3 mesi per il gruppo Lonsurf contro 2,3 mesi per il gruppo placebo con HR di 0,69 (IC al 95%: 0,562, 0,854), valore $p = 0,0005$.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lonsurf in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per carcinoma coloretale metastatico refrattario e per carcinoma gastrico metastatico refrattario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Anziani

Ci sono dati limitati nei pazienti trattati con Lonsurf con età di 75 anni ed oltre:

- 87 pazienti (10%) in dati aggregati degli studi RECOURSE e TAGS, di cui 2 pazienti avevano 85 anni e oltre). L'effetto di Lonsurf sulla sopravvivenza globale è risultato simile nei pazienti <65 anni e ≥ 65 anni di età.
- 58 pazienti (12%) nello studio SUNLIGHT avevano un'età pari o superiore a 75 anni, di cui 1 paziente aveva 85 anni o più. L'effetto di Lonsurf in combinazione con bevacizumab sulla sopravvivenza globale è risultato simile nei pazienti < 65 anni e ≥ 65 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Lonsurf con [¹⁴C]-trifluridina, almeno il 57% della trifluridina somministrata è stata assorbita e solo il 3% della dose è stato escreto nelle feci. Dopo somministrazione orale di Lonsurf con [¹⁴C]-tipiracil cloridrato, almeno il 27% del tipiracil cloridrato somministrato è stato assorbito ed il 50% della dose radioattiva totale misurato nelle feci, dati indicativi di moderato

assorbimento gastrointestinale del tipiracil cloridrato.

A seguito di una singola dose di Lonsurf (35 mg/m²) in pazienti con tumori solidi avanzati, i tempi medi di concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max}) di trifluridina e tipiracil cloridrato erano di circa 2 ore e 3 ore, rispettivamente.

Nelle analisi della farmacocinetica (PK) della somministrazione di dosi multiple di Lonsurf (35 mg/m²/dose due volte al giorno per 5 giorni alla settimana con 2 giorni di riposo per 2 settimane, seguite da un periodo di riposo di 14 giorni, ripetuto ogni 4 settimane), l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 all'ultima concentrazione misurabile di trifluridina (AUC_{0-last}) è stata circa 3 volte maggiore e la concentrazione massima (C_{max}) è stata circa 2 volte maggiore dopo somministrazione di dosi multiple (Giorno 12 del Ciclo 1) di Lonsurf che dopo singola dose (Giorno 1 del Ciclo 1).

Tuttavia, non vi è stato alcun accumulo di tipiracil cloridrato, e nessun ulteriore accumulo di trifluridina con cicli successivi (Giorno 12 dei Cicli 2 e 3) di somministrazione di Lonsurf. A seguito di dosi multiple di Lonsurf (35 mg/m²/dose due volte al giorno) in pazienti con tumori solidi avanzati, i tempi medi di concentrazioni plasmatiche di picco (T_{max}) di trifluridina e tipiracil cloridrato erano di circa 2 ore e 3 ore, rispettivamente.

Contributo di tipiracil cloridrato

La somministrazione di una singola dose di Lonsurf (35 mg/m²/dose) ha aumentato la AUC_{0-last} media della trifluridina di 37 volte e la C_{max} di 22 volte con variabilità ridotta rispetto alla somministrazione di trifluridina da sola (35 mg/m²/dose).

Effetto del cibo

Quando Lonsurf è stato somministrato in una singola dose da 35 mg/m² a 14 pazienti con tumori solidi dopo un pasto standardizzato ad alto contenuto di grassi, ad alto contenuto calorico, l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) della trifluridina non è variata, mentre le C_{max} di trifluridina, C_{max} e AUC di tipiracil cloridrato sono diminuite di circa il 40% rispetto ai pazienti a digiuno. Negli studi clinici Lonsurf è stato somministrato entro 1 ora dal completamento dei pasti mattutino e serale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame della trifluridina con le proteine nel plasma umano era oltre il 96% e la trifluridina si è legata principalmente all'albumina sierica umana. Il legame del tipiracil cloridrato con le proteine plasmatiche era al di sotto dell'8%. A seguito di una singola dose di Lonsurf (35 mg/m²) in pazienti con tumori solidi avanzati, il volume apparente di distribuzione (Vd/F) per trifluridina e tipiracil cloridrato era di 21 L e 333 L, rispettivamente.

Biotrasformazione

La trifluridina viene eliminata principalmente attraverso il metabolismo via TPase per formare un metabolita inattivo, FTY. La trifluridina assorbita è stata metabolizzata ed escreta nelle urine come FTY ed isomeri trifluridina-glucuronide. Altri metaboliti minori, 5-carbossiuracil e 5-carbossi-2'-deossiuridina, sono stati rilevati, ma i loro livelli nel plasma e nelle urine erano bassi o in tracce.

Il tipiracil cloridrato non era metabolizzato nel fegato umano S9 o in epatociti umani crioconservati. La componente principale costantemente ritrovata nel plasma umano, nelle urine e nelle feci, era il tipiracil cloridrato ed il principale metabolita il 6-idrossimetiluracile.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di dosi multiple di Lonsurf alla dose e regime raccomandati, l'emivita media

di eliminazione ($t_{1/2}$) per la trifluridina al giorno 1 del ciclo 1 ed al giorno 12 del ciclo 1 erano di 1,4 ore e 2,1 ore, rispettivamente. L'emivita media di eliminazione ($t_{1/2}$) per il tipiracil cloridrato al giorno 1 del ciclo 1 ed al giorno 12 del ciclo 1 erano di 2,1 ore e 2,4 ore, rispettivamente.

A seguito di una singola dose di Lonsurf (35 mg/m²) in pazienti con tumori solidi avanzati, la clearance orale (CL/F) per trifluridina e tipiracil cloridrato era di 10,5 L/h e 109 L/h, rispettivamente.

Dopo singola somministrazione orale di Lonsurf con [¹⁴C]-trifluridina, l'escrezione totale cumulativa della radioattività è stata pari al 60% della dose somministrata. La maggior parte della radioattività recuperata è stata eliminata nelle urine (55% della dose) entro 24 ore, e l'escrezione nelle feci e nell'aria espirata è stata inferiore al 3% per entrambi. Dopo singola somministrazione orale di Lonsurf con [¹⁴C] tipiracil cloridrato, la radioattività recuperata era del 77% della dose, di cui il 27% escreta nelle urine e il 50% nelle feci.

Linearità /non linearità

In uno studio di determinazione della dose (15-35 mg/m² due volte al giorno), l'AUC di trifluridina dal tempo 0 a 10 ore (AUC₀₋₁₀) tendeva ad aumentare più del previsto in funzione dell'incremento della dose; tuttavia, la clearance orale (CL/F) ed il volume apparente di distribuzione (Vd/F) di trifluridina erano generalmente costanti al range di dose da 20 a 35 mg/m². Come per gli altri parametri di esposizione di trifluridina e tipiracil cloridrato, questi sembravano essere proporzionali alla dose.

Farmacocinetica nelle popolazioni speciali

Età, sesso ed etnia

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non vi è un effetto clinicamente rilevante di età, sesso o etnia sulla PK di trifluridina o tipiracil cloridrato.

Compromissione renale

Dei 533 pazienti che hanno ricevuto Lonsurf nell'ambito dello studio RECURSE, 306 pazienti (57%) avevano una funzione renale normale (CrCl \geq 90 ml/min), 178 pazienti (33%) avevano compromissione renale lieve (CrCl 60-89 ml/min), e 47 (9%) compromissione renale moderata (CrCl 30-59 ml/min), con dati mancanti per 2 pazienti. Nello studio non sono stati arruolati pazienti con compromissione renale severa.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, l'esposizione di Lonsurf in pazienti con compromissione renale lieve (CrCl = 60-89 mL/min) è risultata simile a quella dei pazienti con funzione renale normale (CrCl \geq 90 mL/min). Una maggiore esposizione di Lonsurf è stata osservata in pazienti con compromissione renale moderata (CrCl = 30-59 mL/min). La CrCl stimata è stata una covariata significativa per CL/F in entrambi i modelli finali di trifluridina e tipiracil cloridrato. Il rapporto medio relativo di AUC nei pazienti con lieve (n = 38) e moderata (n = 16) compromissione renale rispetto ai pazienti con funzione renale normale (n = 84) era 1,31 e 1,43 per trifluridina, rispettivamente, e 1,34 e 1,65 per tipiracil cloridrato, rispettivamente.

In uno studio dedicato la farmacocinetica di trifluridina e tipiracil cloridrato sono state valutate in pazienti affetti da cancro con normale funzionalità renale (CrCl \geq 90 mL/min, N = 12), con compromissione renale lieve (CrCl = da 60 a 89 mL/min, N = 12), compromissione renale moderata (CrCl = da 30 a 59 mL/min, N = 11) o compromissione renale severa (CrCl = da 15 a 29 mL / min, N = 8). I pazienti con compromissione renale severa hanno ricevuto una dose iniziale aggiustata di 20 mg / m² due volte al giorno (ridotta a 15 mg/m² due volte al giorno in base alla sicurezza e alla tollerabilità individuali). L'effetto della compromissione renale dopo somministrazione ripetuta è stato un aumento di 1,6 e 1,4 volte dell'esposizione totale a trifluridina in pazienti con compromissione renale moderata e severa, rispettivamente, rispetto ai pazienti con normale funzionalità renale; la C_{max} è rimasta simile. L'esposizione totale di tipiracil cloridrato in pazienti con compromissione renale moderata e severa dopo somministrazione ripetuta è stata rispettivamente di 2,3 e 4,1 volte superiore rispetto ai pazienti con normale funzionalità renale; questo, essendo collegato a una clearance più ridotta con aumento della

compromissione renale. La PK di trifluridina e tipiracil cloridrato non è stata studiata nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (CrCl <15 mL/min o che richiedono dialisi) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, i parametri di funzionalità epatica inclusa la fosfatasi alcalina (ALP, 36-2322 U/L), l'aspartato aminotransferasi (AST, 11-197 U/L), l'alanina aminotransferasi (ALT, 5-182 U/L), e la bilirubina totale (0,17-3,20 mg/dL) non erano covariate significative per i parametri farmacocinetici né di trifluridina né di tipiracil cloridrato. Si è riscontrato che l'albumina sierica influenza significativamente la clearance di trifluridina, con una correlazione negativa. A bassi valori di albumina compresi nell'intervallo da 2,2 a 3,5 g/dl, i corrispondenti valori di clearance variano da 4,2 a 3,1 l/h.

In uno studio dedicato, sono state valutate la farmacocinetica di trifluridina e tipiracil cloridrato nei pazienti oncologici con compromissione epatica lieve o moderata (Gruppi B e C sulla base dei Criteri del National Cancer Institute [NCI], rispettivamente) e nei pazienti con funzione epatica normale. Sulla base di dati limitati con una variabilità notevole, non sono state osservate differenze di farmacocinetica statisticamente significative in pazienti con funzione epatica normale rispetto ai pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Non è stata osservata alcuna correlazione, né per trifluridina né per tipiracil cloridrato, tra i parametri farmacocinetici e l'AST e/o la bilirubina totale del sangue. Il tempo di emivita ($t_{1/2}$) e il tasso di accumulo di trifluridina e tipiracil cloridrato erano simili nei pazienti con funzione epatica moderata, lieve e normale.

Non vi è alcuna necessità di un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 4.2).

Gastrectomia

Non è stato possibile esaminare l'influenza della gastrectomia sui parametri farmacocinetici nell'analisi farmacocinetica di popolazione poiché i pazienti sottoposti a gastrectomia sono stati pochi (1% del totale).

Studi di interazione *in vitro*

La trifluridina è un substrato della TPase, ma non viene metabolizzata dal citocromo P450 (CYP). Il tipiracil cloridrato non viene metabolizzato negli epatociti S9 del fegato umano o crioconservati.

Studi *in vitro* hanno mostrato che trifluridina, tipiracil cloridrato e FTY (metabolita inattivo del trifluridina) non hanno inibito le isoforme CYP esaminate (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4/5). Una valutazione *in vitro* ha indicato che trifluridina, tipiracil cloridrato e FTY non hanno alcun effetto induttivo sul CYP1A2 umano, CYP2B6 o CYP3A4/5. Pertanto non ci si aspetta che trifluridina e tipiracil cloridrato causino o siano oggetto di una significativa interazione da medicinale mediata dal CYP.

È stata condotta una valutazione *in vitro* di trifluridina e tipiracil cloridrato utilizzando trasportatori di efflusso e di uptake umani (trifluridina con MDR1, OATP1B1, OATP1B3 e BCRP, tipiracil cloridrato con OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 e BCRP). Sulla base di studi *in vitro*, né la trifluridina, né il tipiracil cloridrato sono stati inibitori o substrato per i trasportatori di efflusso e di uptake, ad eccezione di OCT2 e MATE1. Il tipiracil cloridrato è risultato essere un inibitore di OCT2 e MATE1 *in vitro*, ma a concentrazioni notevolmente superiori della C_{max} plasmatica allo stato stazionario. Pertanto è improbabile che, alle dosi raccomandate, causi un'interazione con altri medicinali a causa dell'inibizione di OCT2 e MATE1. Il trasporto di tipiracil cloridrato da parte di OCT2 e MATE1 può essere influenzato quando Lonsurf viene somministrato in concomitanza con gli inibitori di OCT2 e MATE1.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'efficacia e la sicurezza di Lonsurf nel carcinoma coloretale metastatico sono state confrontate tra un gruppo ad esposizione elevata (> mediana) ed un gruppo a bassa esposizione (\leq mediana) in base al valore mediano di AUC di trifluridina. OS è apparso più favorevole nel gruppo AUC elevato rispetto al

gruppo AUC basso (mediana di OS 9,3 vs 8,1 mesi, rispettivamente). Tutti i gruppi di AUC sono risultati migliori del placebo durante il periodo di follow-up. L'incidenza di neutropenia di grado ≥ 3 è stata maggiore nel gruppo trifluridina con AUC elevato (47,8%) rispetto al gruppo trifluridina con AUC basso (30,4%).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

La valutazione tossicologica di trifluridina/tipiracil cloridrato è stata eseguita in ratti, cani e scimmie. Gli organi bersaglio identificati erano il sistema linfatico ed ematopoietico ed il tratto gastrointestinale. Tutti i cambiamenti osservati, cioè leucopenia, anemia, ipoplasia del midollo osseo, variazioni atrofiche nei tessuti linfatico ed ematopoietico e nei tessuti del tratto gastrointestinale, sono risultati reversibili entro 9 settimane dalla sospensione del trattamento. Sbiancamento, rottura e malocclusione sono stati osservati nei denti di ratti trattati con trifluridina/tipiracil cloridrato. Tali effetti sono considerati propri dei roditori e non rilevanti per l'uomo.

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati effettuati studi a lungo termine negli animali per valutare il potenziale effetto cancerogeno di trifluridina/tipiracil cloridrato. La trifluridina ha mostrato effetto genotossico in un test di mutazione inversa nei batteri, in un test di aberrazione cromosomica in cellule di mammifero in coltura e in un test del micronucleo nel topo. Pertanto, Lonsurf deve essere considerato come potenzialmente cancerogeno.

Tossicità riproduttiva

I risultati degli studi condotti sugli animali non indicano un effetto di trifluridina e tipiracil cloridrato sulla fertilità maschile e femminile nei ratti. L'aumento nel numero di corpi lutei ed embrioni impiantati osservati nei ratti di sesso femminile trattati ad alte dosi non è stato considerato un effetto negativo (vedere paragrafo 4.6). Lonsurf ha mostrato di provocare letalità embrio-fetale e tossicità embrio-fetale in ratte gravide quando somministrato a dosi inferiori rispetto all'esposizione clinica. Non sono stati condotti studi di tossicità sullo sviluppo pre/post-natale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (mais)
Acido stearico

Film di rivestimento della compressa

Lonsurf 15 mg/6,14 mg, compresse rivestite con film

Ipromellosa
Macrogol (8000)
Titanio biossido (E171)
Magnesio stearato

Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse rivestite con film

Ipromellosa
Macrogol (8000)
Titanio biossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)
Magnesio stearato

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Titanio biossido (E171)
Lacca di alluminio di color indaco-carminio (E132)
Cera carnauba
Talco

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/alluminio con essiccante laminato (Ossido di calcio) contenente 10 compresse.

Ogni confezione contiene 20, 40 o 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lavare le mani dopo aver maneggiato le compresse.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1096/001-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Aprile 2016

Data dell'ultimo rinnovo: 14 Dicembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. <PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E>
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglietto illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli **PSUR** per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg, compresse rivestite con film
trifluridina/tipiracil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di trifluridina e 6,14 mg di tipiracil (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato, vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

20 compresse rivestite con film
40 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON

UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1096/001 20 compresse rivestite con film
EU/1/16/1096/002 40 compresse rivestite con film
EU/1/16/1096/003 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIPS

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg, compresse
trifluridina/tipiracil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse rivestite con film
trifluridina/tipiracil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di trifluridina e 8,19 mg di tipiracil (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato, vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

20 compresse rivestite con film
40 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

8. DATA DI SCADENZA

Scad

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON

UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1096/004 20 compresse rivestite con film
EU/1/16/1096/005 40 compresse rivestite con film
EU/1/16/1096/006 60 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIPS

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse
trifluridina/tipiracil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lonsurf 15 mg/6,14 mg, compresse rivestite con film
Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse rivestite con film
trifluridina/tipiracil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Lonsurf e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lonsurf
3. Come prendere Lonsurf
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lonsurf
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lonsurf e a che cosa serve

Lonsurf è un medicinale chemioterapico che fa parte di un gruppo di medicinali chiamati “medicinali citostatici antimetaboliti”.

Lonsurf contiene due differenti sostanze attive: trifluridina e tipiracil.

- Trifluridina blocca la crescita delle cellule tumorali.
- Tipiracil impedisce che trifluridina venga degradata all'interno dell'organismo, aiutandola così ad agire più a lungo.

Lonsurf è utilizzato per il trattamento di adulti affetti da tumore del colon o del retto - a volte chiamato cancro “colorettale” e da tumore allo stomaco (incluso il tumore della giunzione tra esofago e stomaco).

- Viene utilizzato quando il cancro si è diffuso in altre parti dell'organismo (metastasi).
- Viene utilizzato quando altri trattamenti non hanno funzionato - o quando altri trattamenti non sono ritenuti adatti a lei

Lonsurf può essere somministrato in combinazione con bevacizumab. È importante leggere anche il foglio illustrativo di bevacizumab. Se ha domande su questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lonsurf

Non prenda Lonsurf

- se è allergico a trifluridina o tipiracil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Non prenda Lonsurf se riconosce una qualsiasi delle condizioni sopra citate. Se non è sicuro, si rivolga al medico prima di prendere Lonsurf.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lonsurf se:

- ha problemi ai reni

- ha problemi al fegato

Se non è sicuro, si rivolga al medico o farmacista prima di prendere Lonsurf.

Il trattamento può portare ad i seguenti effetti indesiderati (vedere paragrafo 4):

- un ridotto numero di alcuni tipi di globuli bianchi (neutropenia) che sono importanti per la protezione dell'organismo contro infezioni batteriche o fungine. Come conseguenza della neutropenia, possono verificarsi febbre (neutropenia febbrile) e infezione del sangue (shock settico);
- un ridotto numero di globuli rossi (anemia);
- un ridotto numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia), che sono importanti per fermare il sanguinamento e lavorano tramite aggregazione e coagulazione a livello delle lesioni ai vasi sanguigni;
- problemi gastrointestinali.

Analisi e controlli

- Il medico le farà fare gli esami del sangue prima di ogni ciclo di Lonsurf. Lei inizierà un nuovo ciclo ogni 4 settimane. Gli esami sono necessari perché a volte Lonsurf può alterare le cellule del sangue.

Bambini e adolescenti

- Questo medicinale non è indicato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni, perché può non funzionare o non essere sicuro.

Altri medicinali e Lonsurf

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include medicinali ottenuti senza prescrizione medica o medicinali a base di erbe. Questo perché Lonsurf può modificare l'azione di altri medicinali ed altri medicinali possono modificare l'azione di Lonsurf.

In particolare informi il medico o il farmacista se sta assumendo: medicinali usati per il trattamento dell'infezione da HIV, come la zidovudina, poiché la zidovudina può non funzionare bene se sta assumendo Lonsurf. Parli con il medico circa la possibilità di passare ad un diverso medicinale anti HIV. Se quanto sopra si applica a lei (o non è sicuro), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lonsurf.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Lonsurf può causare danni al nascituro.

Se inizia una gravidanza, lei e il medico dovrete valutare se i benefici di Lonsurf siano superiori rispetto al rischio di provocare danni al bambino.

Non allatti con latte materno se sta assumendo Lonsurf in quanto non è noto se Lonsurf sia escreto nel latte materno.

Contracezione

Non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale. Questo perché il medicinale può causare danni al feto.

Durante il trattamento con il medicinale, lei ed il suo partner dovrete utilizzare metodi contraccettivi efficaci. Deve inoltre proseguire con la contraccezione anche nei 6 mesi successivi alla sospensione del trattamento. Se inizia una gravidanza durante questo periodo, è necessario parlare immediatamente con il medico o il farmacista.

Fertilità

Lonsurf può influire sulla sua capacità di avere un bambino. Si rivolga al medico per un consiglio prima di assumerlo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Lonsurf alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non guidi e non utilizzi

attrezzi o macchinari se avverte sintomi che compromettono la capacità di concentrazione e di reazione.

Lonsurf contiene lattosio

Se il medico le ha detto che lei ha un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Lonsurf

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

- Il medico deciderà la dose giusta per lei - la dose dipende dal peso e dalla altezza e se ha problemi ai reni.
- Lonsurf è disponibile in due dosaggi. Il medico può prescrivere entrambe i dosaggi per il trattamento alla dose che le è stata prescritta.
- Il medico le dirà quante compresse prendere ogni volta.
- Lei prenderà una dose 2 volte al giorno.

Quando prendere Lonsurf

Durante le prime 2 settimane prenderà Lonsurf per 10 giorni, e dopo interromperà il trattamento per 2 settimane. Questo periodo di 4 settimane è chiamato "ciclo". Il programma specifico di dosaggio è il seguente:

• Prima settimana

- Prenda la dose 2 volte al giorno per 5 giorni
- Interrompa il trattamento per 2 giorni – niente medicinale

• Seconda settimana

- Prenda la dose 2 volte al giorno per 5 giorni
- Interrompa il trattamento per 2 giorni – niente medicinale

• Terza settimana

- Niente medicinale

• Quarta settimana

- Niente medicinale

Ricominci quindi con un altro ciclo di 4 settimane seguendo le indicazioni riportate sopra.

Come prenderlo

- Assuma il medicinale per bocca.
- Deglutisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua.
- Lo assuma entro 1 ora dal pasto della mattina e della sera.
- Si lavi le mani dopo aver maneggiato il medicinale.

Se prende più Lonsurf di quanto deve

Se prende più Lonsurf di quanto deve, informi il medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé la/le confezione/i del medicinale.

Se dimentica di prendere Lonsurf

- Se dimentica una dose, informi il medico o il farmacista.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con questo medicinale assunto da solo o in combinazione con bevacizumab possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi (molti dei seguenti effetti indesiderati si evidenziano nelle analisi di laboratorio – per esempio quelle che riguardano le cellule del sangue):

- Neutropenia (*molto comune*), neutropenia febbrile (*comune*) e shock settico (*raro*). I sintomi possono includere brividi, febbre, sudorazione o altri segni di infezione batterica o fungina (vedere paragrafo 2).
- Anemia (*molto comune*). I sintomi includono sensazione di fiato corto, stanchezza o pallore (vedere paragrafo 2).
- Vomito (*molto comune*) e diarrea (*molto comune*) che, se gravi o persistenti, possono causare disidratazione.
- Gravi problemi gastrointestinali: dolore addominale (*comune*), ascite (*raro*), coliti (*non comune*), pancreatiti acute (*raro*), ileo (*non comune*) e subileo (*raro*). I sintomi includono dolore intenso allo stomaco o all'addome che può essere associato a vomito, intestino completamente o parzialmente bloccato, febbre o gonfiore dell'addome.
- Trombocitopenia (*molto comune*). I sintomi includono lividi insoliti o sanguinamento (vedere paragrafo 2).
- Embolia polmonare (*non comune*): coaguli di sangue nei polmoni. I sintomi includono sensazione di fiato corto e dolore al petto ed alle gambe.
- È stata segnalata malattia polmonare interstiziale in pazienti trattati con il farmaco. I sintomi includono difficoltà di respirazione, fiato corto, con tosse o febbre.

Alcuni di questi effetti indesiderati gravi possono provocare la morte.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico se nota uno dei seguenti effetti indesiderati. Molti degli effetti indesiderati si evidenziano nelle analisi di laboratorio - per esempio quelle che riguardano le cellule del sangue. Il medico valuterà questi effetti indesiderati nei risultati delle analisi.

Molto comuni (può interessare più di 1 persona su 10):

- diminuzione dell'appetito
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- sensazione di malessere (nausea)
- riduzione dei globuli bianchi chiamati leucociti - può aumentare il rischio di infezione
- gonfiore delle membrane mucose della bocca

Comuni (può interessare fino a 1 persona su 10):

- febbre
- perdita dei capelli
- perdita di peso
- cambiamenti nel gusto
- stitichezza
- sensazione generale di spossatezza (malessere)
- bassi livelli di albumina nel sangue
- aumento della bilirubina nel sangue - può causare ingiallimento della pelle o degli occhi
- riduzione del numero di globuli bianchi chiamati linfociti - può aumentare il rischio di infezione
- gonfiore alle mani, alle gambe o ai piedi
- problemi o dolore alla bocca
- gonfiore delle membrane mucose - questo può verificarsi all'interno di naso, gola, occhi, vagina, intestino o polmoni

- aumento degli enzimi epatici
- presenza di proteine nelle urine
- eruzione cutanea, pelle pruriginosa o secca
- sensazione di fiato corto, infezione alle vie respiratorie o ai polmoni, infezioni al torace
- infezione virali
- dolore alle articolazioni
- sensazione di capogiro, mal di testa
- alta pressione del sangue
- ulcere della bocca
- dolore muscolare

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- bassa pressione del sangue
- risultati di esami che mostrano problemi della coagulazione che causano maggiore facilità di sanguinamento
- battito cardiaco più evidente, dolore toracico
- aumento o diminuzione anomali della frequenza cardiaca
- aumento dei globuli bianchi
- aumento del numero di globuli bianchi chiamati monociti
- aumento del livello di lattato deidrogenasi nel sangue
- bassi livelli di fosfati, sodio, potassio o calcio nel sangue
- riduzione dei globuli bianchi chiamati monociti - può aumentare il rischio di infezione
- alto livello di zuccheri nel sangue (iperglicemia), aumento di urea, creatinina e potassio nel sangue
- risultati di analisi del sangue che mostrano infiammazione (aumento della proteina C-reattiva)
- sensazione di giramento (vertigini)
- naso che cola o sanguinante, problemi ai seni nasali
- mal di gola, voce rauca, problemi alla voce
- arrossamento, prurito, infezioni agli occhi, lacrimazione
- disidratazione
- gonfiore, passaggio di gas intestinale, indigestione
- infiammazione nella parte inferiore del tratto digerente
- gonfiore o sanguinamento nell'intestino
- infiammazione o aumento dell'acido dello stomaco o dell'esofago, reflusso
- dolore alla lingua, conati di vomito
- carie, problemi ai denti, infezioni gengivali
- arrossamento della pelle
- dolore o fastidio alle braccia o alle gambe
- dolore, incluso il dolore da cancro
- dolore osseo, debolezza muscolare o spasmi
- sentire freddo
- herpes zoster (dolore e rash vescicolare sulla pelle lungo il tratto nervoso affetto dall'infiammazione del nervo colpito dal virus dell'herpes zoster)
- malattia del fegato
- infiammazione o infezione delle vie biliari
- insufficienza renale
- tosse, infezione ai seni nasali, alla gola
- infezione della vescica
- sangue nelle urine
- problemi nel passaggio dell'urina (ritenzione urinaria), perdita del controllo della vescica (incontinenza)
- modifiche al ciclo mestruale
- ansia
- disordini neurologici non gravi
- eruzione cutanea pruriginosa in rilievo, orticaria, acne

- sudorazione superiore alla norma, problemi alle unghie
- problemi nel dormire o nell'addormentarsi
- sensazione di intorpidimento o formicolio alle mani o ai piedi
- arrossamento, gonfiore, dolore al palmo delle mani e alla pianta dei piedi (sindrome mano-piede)

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)

- infiammazione e infezione dell'intestino
- piede d'atleta – infezioni fungine ai piedi, infezioni da lieviti
- riduzione dei globuli bianchi chiamati granulociti - può aumentare il rischio di infezione
- gonfiore o dolore agli alluci
- gonfiore delle articolazioni
- aumento di sali nel sangue
- sensazione di bruciore, spiacevole sensazione di aumento o perdita del senso del tatto
- svenimento (sincope)
- problemi della vista come offuscamento, visione doppia, riduzione della vista, cataratta
- occhi secchi
- dolore all'orecchio
- infiammazione nella parte superiore del tratto digerente
- dolore nella parte superiore e inferiore del tratto digestivo
- accumulo di liquido nei polmoni
- alito cattivo, problemi alle gengive, sanguinamento delle gengive
- polipi all'interno della bocca
- infiammazione o sanguinamento nell'intestino
- aumento del diametro del dotto biliare
- pelle arrossata in rilievo, vesciche, desquamazione della pelle
- sensibilità alla luce
- infiammazione della vescica
- cambiamenti nelle analisi delle urine
- coaguli di sangue, per esempio nel cervello o alle gambe
- cambiamenti nel tracciato cardiaco (ECG - elettrocardiogramma)
- bassi livelli della quantità totale di proteine nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lonsurf

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sull'astuccio esterno o sul blister dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lonsurf

Lonsurf 15 mg/6,14 mg, compresse rivestite con film

- I principi attivi sono trifluridina e tipiracil. Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di trifluridina e 6,14 mg di tipiracil
- Gli eccipienti sono:
 - Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato (mais) e acido stearico (vedere paragrafo 2 "Lonsurf contiene lattosio").
 - Film di rivestimento della compressa: ipromellosa, macrogol (8000), titanio biossido (E171) e magnesio stearato.
 - Inchiostro di stampa: gommalacca, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), titanio biossido (E171), lacca di alluminio di color indaco carminio (E132), cera carnauba e talco.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg, compresse rivestite con film

- I principi attivi sono trifluridina e tipiracil. Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di trifluridina e 8,19 mg di tipiracil
- Gli eccipienti sono:
 - Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato (mais) e acido stearico (vedere paragrafo 2 "Lonsurf contiene lattosio").
 - Film di rivestimento della compressa: ipromellosa, macrogol (8000), titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E172) e magnesio stearato.
 - Inchiostro di stampa: gommalacca, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), titanio biossido (E171), lacca di alluminio di color indaco carminio (E132), cera carnauba e talco.

Descrizione dell'aspetto di Lonsurf e contenuto della confezione

Lonsurf 15 mg/6,14 mg è una compressa rivestita con film bianca, biconvessa, rotonda, con stampato sopra, in inchiostro grigio, "15" su un lato e "102" e "15 mg" sull'altro lato.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg è una compressa rivestita con film rosso pallido, biconvessa, rotonda, con stampato sopra, in inchiostro grigio, "20" su un lato e "102" e "20 mg" sull'altro lato.

Ogni confezione contiene 20 compresse rivestite con film (2 blister da 10 compresse ciascuno) o 40 compresse rivestite con film (4 blister da 10 compresse ciascuno), o 60 compresse rivestite con film (6 blister da 10 compresse ciascuno). Nella lamina di ciascun blister è incorporato un essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francia

Produttore

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

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

Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>