

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmomhulde tabletten

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg trifluridine en 6,14 mg tipiracil (in de vorm van hydrochloride).

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 90,735 mg lactosemonohydraat.

### Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg trifluridine en 8,19 mg tipiracil (in de vorm van hydrochloride).

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 120,980 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmomhulde tabletten

Lonsurf 15 mg/6,14 mg is een witte, biconvexe, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 7,1 mm en een dikte van 2,7 mm, die is voorzien van een opdruk in grijze inkt van '15' aan de ene zijde en '102' en '15 mg' aan de andere zijde.

### Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmomhulde tabletten

Lonsurf 20 mg/8,19 mg is een lichtrode, biconvexe, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 7,6 mm en een dikte van 3,2 mm, die is voorzien van een opdruk in grijze inkt van '20' aan de ene zijde en '102' en '20 mg' aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Colorectaal carcinoom

Lonsurf is geïndiceerd in combinatie met bevacizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) die eerder twee kankerbehandelschema's hebben gekregen, waaronder chemotherapie op basis van fluorpyrimidine, oxaliplatine en irinotecan, anti-VEGF-middelen en/of anti-EFGR-middelen.

Lonsurf is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die eerder zijn behandeld met of niet in aanmerking komen voor bestaande therapieën, waaronder chemotherapie op basis van fluorpyrimidine, oxaliplatine en irinotecan, behandeling met anti-VEGF-middelen en behandeling met anti-EGFR-middelen.

## Maagcarcinoom

Lonsurf is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom, met inbegrip van adenocarcinoom van de gastro-oesofageale junctie, die eerder zijn behandeld met ten minste twee eerdere systemische behandelingsschema's voor gevorderde ziekte (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Lonsurf moet worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de toepassing van antikankerbehandelingen.

#### Dosering

De aanbevolen startdosis van Lonsurf bij volwassenen, als monotherapie of in combinatie met bevacizumab, is 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis, oraal en tweemaal daags in te nemen op Dag 1 tot en met 5 en Dag 8 tot met 12 van elke 28-daagse cyclus tot ziekteprogressie of totdat onacceptabele toxiciteit optreedt (zie rubriek 4.4).

Wanneer Lonsurf in combinatie met bevacizumab wordt gebruikt voor de behandeling van gemetastaseerd CRC, is de dosis bevacizumab 5 mg/kg lichaamsgewicht eens per 2 weken. Zie de volledige productinformatie voor bevacizumab.

De dosis wordt berekend aan de hand van het lichaamsoppervlak (zie tabel 1). De dosis mag niet hoger zijn dan 80 mg/dosis.

De patiënt mag een vergeten of overgeslagen dosis niet inhalen.

**Tabel 1 – Berekening van startdosis aan de hand van lichaamsoppervlak**

Startdosis	Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (tweemaal daags)	Tabletten per dosis (tweemaal daags)		Totale dagelijkse dosis (mg)
			15 mg / 6,14 mg	20 mg / 8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

#### *Aanbevolen dosisaanpassingen*

Ten behoeve van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid kan het nodig zijn de dosering aan te passen.

Maximaal 3 dosisverlagingen zijn toegestaan tot een minimumdosis van 20 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags. Na verlaging van de dosis mag deze niet meer worden verhoogd.

In geval van hematologische en/of niet-hematologische toxiciteit moet de patiënt de behandeling aan de hand van de in tabel 2, 3 en 4 genoemde criteria onderbreken en later hervatten met een verlaagde dosis.

**Tabel 2 – Criteria voor onderbreking en hervatting van de behandeling bij hematologische toxiciteit samenhangend met myelosuppressie**

Parameter	Onderbrekingscriteria	Hervattingscriteria <sup>a</sup>
Neutrofielen	$<0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Bloedplaatjes	$<50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

<sup>a</sup> Hervattingscriteria toe te passen aan het begin van de volgende cyclus voor alle patiënten ongeacht of is voldaan aan de onderbrekingscriteria.

**Tabel 3 – Aanbevolen dosisaanpassingen voor Lonsurf in geval van hematologische en niet-hematologische bijwerkingen**

Bijwerking	Aanbevolen dosisaanpassing
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Febriele neutropenie</li> <li>• Neutropenie (<math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math>) of trombocytopenie (<math>&lt;25 \times 10^9/l</math>) graad 4 volgens CTCAE*, resulterend in meer dan 1 week vertraging van het begin van de volgende cyclus</li> <li>• Niet-hematologische bijwerkingen graad 3 of 4 volgens CTCAE*, met uitzondering van misselijkheid en/of braken graad 3 gereguleerd door een antiemeticum of diarree reagerend op een anti-diarrhoicum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onderbreek de behandeling totdat de toxische bijwerkingen zijn afgenomen tot graad 1 of de graad van de nulmeting</li> <li>• Wanneer de behandeling wordt hervat moet de dosis worden verlaagd met 5 mg/m<sup>2</sup>/dosis ten opzichte van de vorige dosis (tabel 4)</li> <li>• Dosisverlaging is toegestaan tot een minimum van 20 mg/m<sup>2</sup>/dosis tweemaal daags in te nemen (of 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis tweemaal daags bij ernstige nierinsufficiëntie)</li> <li>• Verhoog de dosis niet nadat deze eerder is verlaagd</li> </ul>

\* Algemeen gebruikte terminologiecriteria voor bijwerkingen

**Tabel 4 – Dosisverlagingen aan de hand van lichaamsoppervlak**

Verlaagde dosis	Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (tweemaal daags)	Tabletten per dosis (tweemaal daags)		Totale dagelijkse dosis (mg)
			15 mg / 6,14 mg	20 mg / 8,19 mg	
<b>Dosisverlaging niveau 1: Van 35 mg/m<sup>2</sup> tot 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
30 mg/m <sup>2</sup>	<1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
≥2,29	70	2	2	140	
<b>Dosisverlaging niveau 2: Van 30 mg/m<sup>2</sup> tot 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
25 mg/m <sup>2</sup>	<1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥2,30	60	0	3	120

Verlaagde dosis	Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (tweemaal daags)	Tabletten per dosis (tweemaal daags)		Totale dagelijkse dosis (mg)
			15 mg / 6,14 mg	20 mg / 8,19 mg	
<b>Dosisverlaging niveau 3: Van 25 mg/m<sup>2</sup> tot 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	<1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥2,35	50	2	1	100

<sup>a</sup> Bij een totale dagelijkse dosis van 50 mg dient de patiënt 's ochtends 1 tablet van 20 mg/8,19 mg in te nemen en 's avonds 2 tabletten van 15 mg/6,14 mg.

### Speciale populaties

#### *Nierinsufficiëntie*

- *Lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCl] van 60 tot 89 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (CrCl van 30 tot 59 ml/min)*

Aanpassing van de startdosis wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

- *Ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15 tot 29 ml/min)*

Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt een startdosis van 20 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Eén dosisverlaging tot een minimumdosis van 15 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags is toegestaan op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid (zie tabel 5). Na verlaging van de dosis mag deze niet meer worden verhoogd. In geval van hematologische en/of niet-hematologische toxiciteit moet de patiënt de behandeling aan de hand van de in tabel 2, 3 en 5 genoemde criteria onderbreken en later hervatten met een verlaagde dosis.

**Tabel 5 – Startdosis en dosisverlaging bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie aan de hand van lichaamsoppervlak**

Verlaagde dosis	Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (2x daags)	Tabletten per dosis (2x daags)		Totale dagelijkse dosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Startdosis</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

Verlaagde dosis	Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (2x daags)	Tabletten per dosis (2x daags)		Totale dagelijkse dosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Dosisverlaging: van 20 mg/m<sup>2</sup> naar 15 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>15 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

<sup>a</sup> Bij een totale dagelijkse dosis van 50 mg dienen patiënten 's ochtends 1 x 20 mg/8,19 mg tablet en 's avonds 2 x 15 mg/6,14 mg tabletten in te nemen.

- *Nierziekte in het laatste stadium (CrCl minder dan 15 ml/min of dialyse vereist)*

Toediening wordt niet aanbevolen bij patiënten met een nierziekte in het laatste stadium aangezien er van dit soort patiënten geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

#### *Leverinsufficiëntie*

- *Lichte leverinsufficiëntie*

Aanpassing van de startdosis wordt niet aanbevolen bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

- *Matige of ernstige leverinsufficiëntie*

Toediening van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie bij aanvang (criteriumgroep C en D van het National Cancer Institute [NCI] gedefinieerd als totaal bilirubine > 1,5 x ULN), aangezien een hogere incidentie van hyperbilirubinemie van graad 3 of 4 wordt waargenomen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie bij aanvang, hoewel dit op zeer beperkte gegevens is gebaseerd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Oudere patiënten*

Aanpassing van de startdosis is niet nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2).

De hoeveelheid beschikbare werkzaamheids- en veiligheidsgegevens bij patiënten van ouder dan 75 jaar is beperkt.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Lonsurf bij pediatrische patiënten voor de indicaties van gemetastaseerd colorectaal carcinoom en gemetastaseerd maagcarcinoom.

#### *Ras*

Aanpassing van de startdosis is niet nodig op basis van het ras van de patiënt (zie rubriek 5.1 en 5.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over Lonsurf bij negroïde/Afro-Amerikaanse patiënten, maar er zijn geen biologische redenen om enig verschil te verwachten tussen deze subgroep en de populatie als geheel.

#### Wijze van toediening

Lonsurf is bestemd voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen met een glas water binnen 1 uur na beëindiging van het ontbijt en de avondmaaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Beenmergsuppressie

Lonsurf veroorzaakte een toename van de incidentie van myelosuppressie met anemie, neutropenie, leukopenie en trombocytopenie.

Vóór aanvang van de behandeling en voorafgaand aan elke behandelingscyclus moet een volledig bloedbeeld worden verkregen, daarnaast indien nodig ter controle van de toxiciteit.

De behandeling mag niet worden gestart indien het totale aantal neutrofielen lager is dan  $1,5 \times 10^9/l$ , indien het aantal bloedplaatjes minder is dan  $75 \times 10^9/l$ , en indien de patiënt een nog niet opgeloste, niet-hematologische, klinisch relevante toxiciteit graad 3 of 4 van voorgaande behandelingen vertoont.

Na behandeling met Lonsurf zijn ernstige infecties gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Gezien het feit dat de meerderheid daarvan werd gerapporteerd in samenhang met beenmergsuppressie moet de conditie van de patiënt nauwlettend in de gaten worden gehouden. Indien de klinische situatie dat vereist moeten de juiste middelen worden toegediend, bijvoorbeeld antimicrobiële middelen en *granulocyte-colony-stimulating factor* (G-CSF). In de studies RE COURSE, TAGS en SUNLIGHT kregen respectievelijk 9,4%, 17,3% en 19,5% van de patiënten in de Lonsurf-groep G-CSF toegediend, hoofdzakelijk voor therapeutische doeleinden. In de studie SUNLIGHT kreeg 29,3% van de patiënten in de Lonsurf-plus-bevacizumab-groep G-CSF, waaronder 16,3% voor therapeutisch gebruik.

### Gastro-intestinale toxiciteit

Lonsurf veroorzaakte een toename van de incidentie van gastro-intestinale toxiciteitverschijnselen, waaronder misselijkheid, braken en diarree.

Patiënten die last hebben van misselijkheid, braken, diarree en andere gastro-intestinale toxische bijwerkingen moeten zorgvuldig in de gaten worden gehouden. Indien de klinische situatie dat vereist, moet een antiemeticum of anti-diarrhoicum worden voorgeschreven of moeten andere maatregelen worden getroffen, bijvoorbeeld substitutietherapie voor de aanvulling van vocht en elektrolyten. Dosisaanpassingen (onderbreking en/of verlaging) moeten indien nodig worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

### Nierinsufficiëntie

Het gebruik van Lonsurf wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierfalen (patiënten met een creatinineklaring [CrCl] van  $<15$  ml/min of dialyseafhankelijke patiënten), aangezien Lonsurf niet is onderzocht bij dit soort patiënten (zie rubriek 5.2).

De totale incidentie van ongewenste voorvallen (AE's) is vergelijkbaar in deelgroepen met normale nierfunctie (CrCl  $\geq 90$  ml/min), lichte (CrCl = 60 tot 89 ml/min) of matige (CrCl = 30 tot 59 ml/min) nierinsufficiëntie. De incidentie van ernstige, hevige AE's en AE's die leiden tot dosisaanpassing neigt echter toe te nemen met gevorderde niveaus van nierinsufficiëntie. Daarnaast werd een hogere blootstelling aan trifluridine en tipiracilhydrochloride waargenomen bij patiënten met matige nierinsufficiëntie dan bij patiënten met normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl = 15 tot 29 ml/min) en een aangepaste startdosis van  $20$  mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags hadden een veiligheidsprofiel dat overeenkwam met het veiligheidsprofiel van Lonsurf bij patiënten met normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie. Hun blootstelling aan trifluridine was vergelijkbaar met die van patiënten met normale nierfunctie en hun blootstelling aan tipiracilhydrochloride was verhoogd in vergelijking met patiënten met normale nierfunctie, lichte en matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd wanneer ze met Lonsurf worden behandeld; patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie moeten vaker worden gecontroleerd op hematologische toxiciteitverschijnselen.

### Leverinsufficiëntie

Het gebruik van Lonsurf wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie bij aanvang (criteriumgroep C en D van het *National Cancer Institute* [NCI], gedefinieerd als totaal bilirubine > 1,5 x ULN), aangezien een hogere incidentie van hyperbilirubinemie van graad 3 of 4 wordt waargenomen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie bij aanvang, hoewel dit op zeer beperkte gegevens is gebaseerd (zie rubriek 5.2).

### Proteïnurie

Aanbevolen wordt voorafgaand aan en regelmatig tijdens de behandeling te controleren op proteïnurie door middel van urineanalyse met een teststrip (zie rubriek 4.8).

### Lactose-intolerantie

Lonsurf bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen, zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie en glucose-galactosemalabsorptie, mogen dit geneesmiddel niet innemen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Uit *in-vitro*-studies bleek dat trifluridine, tipiracil (hydrochloride) en 5-[trifluormethyl]-uracil (FTY) de activiteit van isovormen van het humane cytochroom P450 (CYP) niet remden. De *in-vitro*-evaluatie toonde aan dat trifluridine, tipiracil (hydrochloride) en FTY geen inducerend effect hadden op isovormen van het humane CYP (zie rubriek 5.2).

Uit *in-vitro*-studies bleek dat trifluridine een substraat is voor de nucleosidetransporteiwitten CNT1, ENT1 en ENT2. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die een wisselwerking hebben met deze transporteiwitten. Tipiracil (hydrochloride) is een substraat voor OCT2 en MATE1, waardoor de concentratie kan toenemen wanneer Lonsurf wordt toegediend in combinatie met middelen die de werking van OCT2 of MATE1 remmen.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die substraat zijn voor humaan thymidinekinase, bijv. zidovudine. Indien dergelijke geneesmiddelen tegelijkertijd met Lonsurf worden gebruikt, kunnen zij concurreren met trifluridine, de effector voor activatie via thymidinekinase. Daarom is bij het gebruik van antivirale geneesmiddelen die substraat zijn voor het humane thymidinekinase een zorgvuldige controle nodig in verband met een mogelijk verminderde werkzaamheid van het antivirale geneesmiddel. Daarnaast moet worden overwogen over te stappen op een ander antiviraal middel dat geen substraat is voor humaan thymidinekinase, zoals lamivudine, didanosine en abacavir (zie rubriek 5.1).

Het is onbekend of Lonsurf de effectiviteit van hormonale anticonceptiemiddelen kan verminderen. Daarom dienen vrouwen die een hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken ook een barrièremethode te gaan gebruiken om conceptie te voorkomen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Uit resultaten van dierstudies blijkt dat trifluridine schade aan de foetus kan toebrengen indien het middel wordt toegediend bij zwangere vrouwen. Vrouwen moeten zwangerschap vermijden vanaf het begin van de behandeling met Lonsurf tot 6 maanden na het einde ervan. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden in die periode uiterst effectieve anticonceptiemethoden gebruiken. Het is nog onbekend of Lonsurf de effectiviteit van hormonale anticonceptiemiddelen kan verminderen. Vrouwen die een hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken, moeten daarom ook een barrièremethode gaan gebruiken.



Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden dienen tijdens de behandeling en tot en met 6 maanden na beëindiging ervan een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Lonsurf bij zwangere vrouwen. Op basis van het werkingsmechanisme bestaat het vermoeden dat trifluridine aangeboren afwijkingen zou kunnen veroorzaken bij het gebruik tijdens zwangerschap. Bij studies met dieren werd voortplantingstoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Lonsurf mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling met Lonsurf vereist.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Lonsurf of de metabolieten ervan bij de mens in moedermelk worden uitgescheiden. Bij studies met dieren werd aangetoond dat trifluridine, tipiracil (hydrochloride) en/of hun metabolieten worden uitgescheiden in de melk (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding moet tijdens de behandeling met Lonsurf worden onderbroken.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van Lonsurf op de vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dierstudies wezen niet op een effect van Lonsurf op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Patiënten die een kind willen krijgen/verwekken, dient geadviseerd te worden vruchtbaarheidsadvies in te winnen en invriezen van eicellen of sperma te overwegen alvorens de behandeling met Lonsurf te starten.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Lonsurf heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, duizeligheid of het zich onwel voelen kan tijdens de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De ernstigste bijwerkingen die werd waargenomen bij patiënten die Lonsurf innamen zijn beenmergsuppressie en gastro-intestinale toxiciteit (zie rubriek 4.4).

#### *Lonsurf als monotherapie*

Het veiligheidsprofiel van Lonsurf als monotherapie is gebaseerd op gepoolde gegevens van 1.114 patiënten met gemetastaseerd colorectaal of maagcarcinoom in gecontroleerde klinische fase III-studies.

De vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 30\%$ ) zijn neutropenie (53% [ $34\% \geq$  graad 3]), misselijkheid (31% [ $1\% \geq$  graad 3]), vermoeidheid (31% [ $4\% \geq$  graad 3]) en anemie (30% [ $11\% \geq$  graad 3]).

De vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 2\%$ ) die resulteerden in onderbreking van de behandeling, dosisverlaging en uitstel of onderbreking van de dosisinname waren neutropenie, anemie, vermoeidheid, leukopenie, trombocytopenie, diarree en misselijkheid.

#### *Lonsurf in combinatie met bevacizumab*

Het veiligheidsprofiel van Lonsurf in combinatie met bevacizumab is gebaseerd op de gegevens van 246 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de gecontroleerde klinische fase III-studie SUNLIGHT.

De vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 30\%$ ) zijn neutropenie (69% [48%  $\geq$  graad 3]), vermoeidheid (35% [3%  $\geq$  graad 3]) en misselijkheid (33% [1%  $\geq$  graad 3]).

De vaakst voorkomende bijwerkingen ( $\geq 2\%$ ) die resulteerden in onderbreking van de behandeling, dosisverlaging en uitstel of onderbreking van de dosisinname van Lonsurf gebruikt in combinatie met bevacizumab waren neutropenie, vermoeidheid, trombocytopenie, misselijkheid en anemie.

Wanneer Lonsurf in combinatie met bevacizumab werd gebruikt, was de frequentie van de volgende bijwerkingen verhoogd ten opzichte van Lonsurf als monotherapie: neutropenie (69% vs. 53%), ernstige neutropenie (48% vs. 34%), trombocytopenie (24% vs. 16%), stomatitis (11% vs. 6%).

#### Lijst van bijwerkingen (in tabelvorm)

Tabel 6 geeft een overzicht van de bijwerkingen waargenomen bij de 533 behandelde patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom in een placebogecontroleerde, klinische fase III-studie (RECOURSE), de 335 behandelde patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom in de placebogecontroleerde, klinische fase III-studie (TAGS), de 246 patiënten die met Lonsurf als monotherapie werden behandeld en de 246 patiënten die met Lonsurf in combinatie met bevacizumab werden behandeld voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de gecontroleerde klinische fase III-studie SUNLIGHT. Deze bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens de systeem/orgaanklasse (SOC: *system organ class*) en voor de beschrijving van de soort bijwerkingen, synoniemen ervan en gerelateerde aandoeningen zijn de van toepassing zijnde termen uit de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) gebruikt.

De bijwerkingen waarvan bekend is dat ze met Lonsurf alleen of met bevacizumab optreden, kunnen tijdens behandeling met deze geneesmiddelen in combinatie optreden, ook al werden deze reacties niet gerapporteerd in klinische studies met combinatietherapie.

De bijwerkingen zijn naar frequentie gegroepeerd. De frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) en zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 6 - Bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies door patiënten die behandeld werden met Lonsurf**

Systeem/orgaanklasse (MedDRA) <sup>a</sup>	Bijwerkingen	Frequentie	
		Monotherapie	Combinatie met bevacizumab
Infecties en parasitaire aandoeningen	Onderste luchtweginfectie	Vaak	-
	Neutropenische sepsis	Soms	-
	Galweginfectie	Soms	-
	Infectie	Soms	Vaak
	Urineweginfectie	Soms	Soms
	Bacteriële infectie	Soms	-
	Candida-infectie	Soms	-
	Conjunctivitis	Soms	-
	Herpes zoster	Soms	-
	Influenza	Soms	-
	Bovenste luchtweginfectie	Soms	-
	Enteritis infectiosa	Zelden	-
	Septische shock <sup>b</sup>	Zelden	-
	Gingivitis	Zelden	Soms
	Tinea pedis	Zelden	-
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Kankerpijn	Soms	-

Systeem/orgaanklasse (MedDRA) <sup>a</sup>	Bijwerkingen	Frequentie	
		Monotherapie	Combinatie met bevacizumab
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Neutropenie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Leukopenie	Zeer vaak	Vaak
	Trombocytopenie	Zeer vaak	Zeer vaak
	Febriële neutropenie	Vaak	Soms
	Lymfopenie	Vaak	Vaak
	Pancytopenie	Soms	Soms
	Erytropenie	Soms	-
	Leukocytose	Soms	-
	Monocytopenie	Soms	-
	Monocytose	Soms	-
Granulocytopenie	Zelden	-	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zeer vaak
	Hypoalbuminemie	Vaak	Soms
	Dehydratie	Soms	-
	Hyperglykemie	Soms	Soms
	Hyperkaliëmie	Soms	-
	Hypocalciëmie	Soms	-
	Hypokaliëmie	Soms	-
	Hyponatriëmie	Soms	-
	Hypofosfatemie	Soms	-
	Jicht	Zelden	-
	Hypernatriëmie	Zelden	-
Psychische stoornissen	Angst	Soms	-
	Insomnie	Soms	-
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie	Vaak	Vaak
	Duizeligheid	Soms	Vaak
	Hoofdpijn	Soms	Vaak
	Perifere neuropathie	Soms	Soms
	Paresthesie	Soms	Soms
	Lethargie	Soms	-
	Neurotoxiciteit	Soms	-
	Brandend gevoel	Zelden	-
	Dysesthesie	Zelden	-
	Hyperesthesie	Zelden	-
	Hypo-esthesie	Zelden	-
	Syncope	Zelden	-
Oogaandoeningen	Cataract	Zelden	-
	Diplopie	Zelden	-
	Droge ogen	Zelden	-
	Wazig zien	Zelden	-
	Verminderde gezichtsscherpte	Zelden	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Soms	-
	Oorklachten	Zelden	-
Hartaandoeningen	Angina pectoris	Soms	-
	Arrhythmia	Soms	-
	Palpitaties	Soms	-
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Soms	Vaak
	Flush	Soms	-
	Hypotensie	Soms	-
	Embolisatie	Zelden	-

Systeem/orgaanklasse (MedDRA) <sup>a</sup>	Bijwerkingen	Frequentie	
		Monotherapie	Combinatie met bevacizumab
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak	Vaak
	Longembolie <sup>b</sup>	Soms	-
	Dysfonie	Soms	Soms
	Hoesten	Soms	-
	Epistaxis	Soms	-
	Rinorroe	Zelden	Soms
	Orofaryngeale pijn	Zelden	-
	Pleurale effusie	Zelden	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak
	Braken	Zeer vaak	Zeer vaak
	Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak
	Buikpijn	Vaak	Vaak
	Stomatitis	Vaak	Zeer vaak
	Constipatie	Vaak	Vaak
	Ileus	Soms	-
	Gastro-intestinale hemorragie	Soms	-
	Colitis	Soms	Soms
	Zweervorming in de mond	Soms	Vaak
	Afwijkingen in de mond	Soms	Vaak
	Abdominale distensie	Soms	Soms
	Anale ontsteking	Soms	Soms
	Dyspepsie	Soms	Soms
	Flatulentie	Soms	Soms
	Gastritis	Soms	-
	Gastro-oesofageale refluxziekte	Soms	-
	Glossitis	Soms	-
	Vertraagde maaglediging	Soms	-
	Kokhalzen	Soms	-
	Tandproblemen	Soms	-
	Ascites	Zelden	-
	Acute pancreatitis	Zelden	-
	Subileus	Zelden	-
	Slechte adem	Zelden	-
	Buccale poliep	Zelden	-
	Hemorragische enterocolitis	Zelden	-
	Tandvleesbloeding	Zelden	-
	Oesofagitis	Zelden	-
	Periodontale ziekte	Zelden	-
Proctalgie	Zelden	-	
Reflux gastritis	Zelden	-	
Lever- en galaandoeningen	Hyperbilirubinemie	Vaak	Vaak
	Hepatotoxemie	Soms	-
	Biliaire dilatatie	Zelden	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia	Vaak	Vaak
	Droge huid	Vaak	Vaak
	Pruritus	Vaak	Soms
	Rash	Vaak	Soms
	Nagelafwijkingen	Soms	Soms
	Palmair-plantaire erythrodysesthesiesyndroom <sup>c</sup>	Soms	Soms
	Acne	Soms	-
	Hyperhidrose	Soms	-
	Urticaria	Soms	-
	Blister	Zelden	-

Systeem/orgaanklasse (MedDRA) <sup>a</sup>	Bijwerkingen	Frequentie	
		Monotherapie	Combinatie met bevacizumab
	Erytheem	Zelden	-
	Lichtgevoelige reactie	Zelden	-
	Exfoliatie van de huid	Zelden	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie	Soms	Vaak
	Myalgie	Soms	Vaak
	Spierzwakte	Soms	Soms
	Pijn in ledematen	Soms	Soms
	Botpijn	Soms	-
	Ledematenongemak	Soms	-
	Spierspasmen	Soms	-
	Gezwellen gewrichten	Zelden	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Proteinurie	Vaak	Soms
	Nierfalen	Soms	-
	Hematurie	Soms	-
	Stoornis van de urinelozing	Soms	-
	Niet-infectieuze cystitis	Zelden	-
	Leukocyturie	Zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Stoornis van de menstruatiecyclus	Zelden	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	Zeer vaak
	Pyrexie	Vaak	Soms
	Mucositis	Vaak	Soms
	Malaise	Vaak	-
	Oedeem	Vaak	-
	Verslechtering van de algemene lichamelijke gezondheid	Soms	-
	Pijn	Soms	Soms
	Gevoel van veranderde lichaamstemperatuur	Soms	-
	Xerose	Zelden	-
	Onderzoeken	Gewichtsafname	Vaak
Verhoogd leverenzym		Vaak	Vaak
Verhoogde concentratie alkalische fosfatase in het bloed		Vaak	Soms
Verhoogde lactaatdehydrogenase-concentratie in het bloed		Soms	-
Verhoogd C-reactief proteïne		Soms	-
Verhoogde creatinine-concentratie in het bloed		Soms	-
Verhoogd bloedureum		Soms	-
Verlaagd hematocriet		Soms	-
Verhoogde INR ( <i>International normalised ratio</i> )		Soms	-
Verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd		Zelden	-
QT-verlenging in elektrocardiogram		Zelden	-
Verlaagd totaaleiwit		Zelden	-

- Verschillende voorkeurstermen van MedDRA die klinisch als hetzelfde werden beschouwd, zijn samengevat in één enkele term.
- Er zijn fatale gevallen gerapporteerd.
- Reactie van de huid op handen en voeten.

## Oudere patiënten

Bij patiënten van 65 jaar en ouder die Lonsurf als monotherapie kregen kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen vaker ( $\geq 5\%$ ) voor dan bij patiënten jonger dan 65 jaar: neutropenie (58,9% vs. 48,2%), ernstige neutropenie (41,3% vs. 27,9%), anemie (36,5% vs. 25,2%), ernstige anemie (14,1% vs. 8,9%), verminderde eetlust (22,6% vs. 17,4%) en trombocytopenie (21,4% vs. 12,1%).

Wanneer Lonsurf in combinatie met bevacizumab werd gebruikt, kwamen de volgende behandelingsgerelateerde bijwerkingen bij patiënten van 65 jaar en ouder vaker ( $\geq 5\%$ ) voor dan bij patiënten jonger dan 65 jaar: neutropenie (75,0% vs. 65,1%), ernstige neutropenie (57,0% vs. 41,8%), vermoeidheid (39,0% vs. 32,2%), trombocytopenie (28,0% vs. 20,5%) en stomatitis (14,0% vs. 8,9%).

## Infecties

In de placebogecontroleerde klinische fase III-studies kwamen behandelingsgerelateerde infecties vaker voor bij patiënten die met Lonsurf werden behandeld (5,8%) dan bij patiënten die placebo kregen (1,8%).

In de klinische studie in combinatie met bevacizumab traden behandelingsgerelateerde infecties ongeveer even vaak op bij patiënten die Lonsurf met bevacizumab kregen (2,8%) als bij patiënten die met Lonsurf werden behandeld (2,4%).

## Proteïnurie

In de placebogecontroleerde klinische fase III-studies trad behandelingsgerelateerde proteïnurie vaker op bij patiënten die werden behandeld met Lonsurf (1,8%) dan bij hen die placebo kregen (0,9%); in alle gevallen ging het om proteïnurie graad 1 of 2 (zie rubriek 4.4).

In de klinische studie in combinatie met bevacizumab werd een behandelingsgerelateerde proteïnurie van graad 2 gemeld bij één patiënt die Lonsurf met bevacizumab kreeg (0,4%) en bij geen van de patiënten die met Lonsurf werden behandeld (zie rubriek 4.4).

## Radiotherapie

De incidentie van alle hematologische en myelosuppressiegerelateerde bijwerkingen was bij patiënten die eerder radiotherapie ondergingen iets hoger dan bij patiënten die in de RE COURSE-studie geen radiotherapie hadden ondergaan (respectievelijk 54,6% en 49,2%). De incidentie van febrile neutropenie was hoger bij met Lonsurf behandelde patiënten die eerder radiotherapie ondergingen dan bij de patiënten die geen radiotherapie hadden gehad.

In de klinische studie in combinatie met bevacizumab werd geen verhoogde incidentie van alle hematologische en myelosuppressiegerelateerde bijwerkingen waargenomen bij patiënten die eerder radiotherapie ondergingen in vergelijking met patiënten zonder eerdere radiotherapie in beide groepen van SUNLIGHT: Lonsurf met bevacizumab (73,7% vs. 77,4%) en bij met Lonsurf behandelde patiënten (64,7% vs. 67,7%).

## Ervaringen met het reeds op de markt gebrachte product bij patiënten met gevorderd en niet-operabel of terugkomend colorectaal carcinoom

Interstitiële longziekte is waargenomen bij patiënten die Lonsurf kregen nadat het middel goedgekeurd was.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De hoogste dosis Lonsurf die in klinische studies is toegediend, was 180 mg/m<sup>2</sup> per dag.

De bijwerkingen gerapporteerd in verband met overdosering kwamen overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel.

De belangrijkste te verwachten complicatie bij overdosering is beenmergsuppressie.

Er bestaat geen bekend antidotum voor een overdosis Lonsurf.

De medische behandeling van overdosering moet bestaan uit de gebruikelijke therapeutische en ondersteunende medische maatregelen gericht op bestrijding van de aanwezige klinische verschijnselen en het voorkomen van de mogelijk bijkomende complicaties.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, antimetaboliëten, ATC-code: L01BC59

#### Werkingsmechanisme

De bestanddelen van Lonsurf zijn trifluridine, een antineoplastische nucleosideanalogon op basis van thymidine, en tipiracil (in de vorm van hydrochloride), dat de werking van thymidinefosforylase (TP) remt, in een molverhouding van 1:0,5 (met een gewichtsverhouding van 1:0,471).

Na opname in kankercellen wordt trifluridine gefosforyleerd door thymidinekinase en omgezet in desoxyribonucleïnezuur- (DNA-)substraat, waarna het direct wordt opgenomen in DNA, waar het interfereert met de DNA-functie om proliferatie van kankercellen te voorkomen.

Omdat trifluridine snel wordt afgebroken door TP en na orale inname direct wordt omgezet door het 'first-pass'-effect, wordt deze werkzame stof in dit geneesmiddel gecombineerd met tipiracil (hydrochloride), dat de werking van TP remt.

In niet-klinische studies vertoonde trifluridine/tipiracil (hydrochloride) antitumorwerking tegen zowel colorectaal carcinoomcellijnen die gevoelig zijn voor 5-fluoruracil (5-FU), als tegen colorectaal carcinoomcellijnen die resistent zijn voor 5-FU.

De cytotoxische werking van trifluridine/tipiracil (hydrochloride) tegen diverse xenografts van humane tumoren hield nauw verband met de hoeveelheid trifluridine die werd opgenomen in het DNA, wat suggereert dat dit het primaire werkingsmechanisme is.

#### Farmacodynamische effecten

In een *open-label* studie bij patiënten met solide tumoren in een gevorderd stadium vertoonde Lonsurf geen klinisch relevant effect op de QT/QTc-verlenging vergeleken met placebo.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Gemetastaseerd colorectaal carcinoom*

##### *Gerandomiseerde fase III-studie naar Lonsurf als monotherapie versus placebo*

De klinische werkzaamheid en veiligheid van Lonsurf zijn onderzocht in een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie (RECOURSE) bij patiënten met

eerder behandelde gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Het primaire eindpunt met betrekking tot de werkzaamheid was totale overleving (OS: *overall survival*), terwijl de secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid progressievrije overleving (PFS: *progression-free survival*), totale responspercentage (ORR: *overall response rate*) en percentage ziektecontrole (DCR: *disease control rate*) waren.

In totaal ontvingen 800 patiënten willekeurig Lonsurf (N = 534) in combinatie met de best mogelijke ondersteunende zorg (BSC: *best supportive care*) of de uiterlijk identieke placebo (N = 266) plus BSC in de verhouding 2:1. De dosering van Lonsurf was gebaseerd op het lichaamsoppervlak met een startdosis van 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis. Het studiegeneesmiddel werd gedurende 2 weken oraal, tweemaal daags ('s ochtends na het ontbijt en 's avonds na de avondmaaltijd) ingenomen, gedurende 5 dagen per week met 2 rustdagen, waarna een periode van 14 rustdagen volgde. Deze cyclus werd elke 4 weken herhaald. Patiënten gingen met de behandeling door totdat de ziekte verergerde of totdat een onacceptabel niveau van toxiciteit werd bereikt (zie rubriek 4.2).

Van de 800 gerandomiseerde patiënten was de mediane leeftijd 63 jaar, was 61% man, was 58% Kaukasisch/Blank, was 35% Aziatisch/Oosters en was 1% negroïde/Afro-Amerikaans. Alle patiënten hadden bij de nulmeting een ECOG-PS-score (*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*) van 0 of 1. De primaire tumor bevond zich in het colon (62%) of het rectum (38%). Bij opname in de studie was de KRAS-status bij 49% van de patiënten 'wild type' en bij 51% 'mutatie'. Het mediane aantal eerdere behandelingen voor gemetastaseerde kanker was 3. Alle patiënten ondergingen eerder chemotherapie op basis van fluorpyrimidine, oxaliplatine of irinotecan. Op 1 na ontvingen alle patiënten bevacizumab, terwijl op 2 na van alle patiënten met tumoren van het KRAS-wildtype panitumumab of cetuximab kregen. De 2 behandelingsgroepen waren vergelijkbaar als het gaat om demografische gegevens en ziektekenmerken bij de nulmeting.

Een OS-analyse van de studie, zoals gepland uitgevoerd bij 72% (N = 574) van de gebeurtenissen, toonde een klinisch belangrijke en statistisch significante overlevingskans aan van Lonsurf plus BSC in vergelijking met placebo plus BSC (*hazardratio* van 0,68; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] van 0,58 tot 0,81;  $p < 0,0001$ ) en een mediane OS van respectievelijk 7,1 maanden en 5,3 maanden; met een 1-jaarsoverlevingspercentage van respectievelijk 26,6% en 17,6%. De PFS was significant verbeterd bij patiënten die Lonsurf plus BSC kregen (*hazardratio* van 0,48; 95%-BI van 0,41 tot 0,57;  $p < 0,0001$  (zie tabel 7, figuur 1 en 2).

**Tabel 7 - Werkzaamheidsresultaten uit de klinische fase III-studie (RECOURSE) bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom**

	Lonsurf plus BSC (N = 534)	Placebo plus BSC (N = 266)
<b>Totale overleving (OS)</b>		
Aantal overledenen, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediane OS (maanden) <sup>a</sup> [95%-BI] <sup>b</sup>	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
<i>Hazardratio</i> [95%-BI]	0,68 [0,58, 0,81]	
P-waarde <sup>c</sup>	< 0,0001 (1-zijdig en 2-zijdig)	
<b>Progressievrije overleving (PFS)</b>		
Aantal patiënten met ziekteprogressie of overledenen, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediane PFS (maanden) <sup>a</sup> [95%-BI] <sup>b</sup>	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
<i>Hazardratio</i> [95%-BI]	0,48 [0,41, 0,57]	
P-waarde <sup>c</sup>	< 0,0001 (1-zijdig en 2-zijdig)	

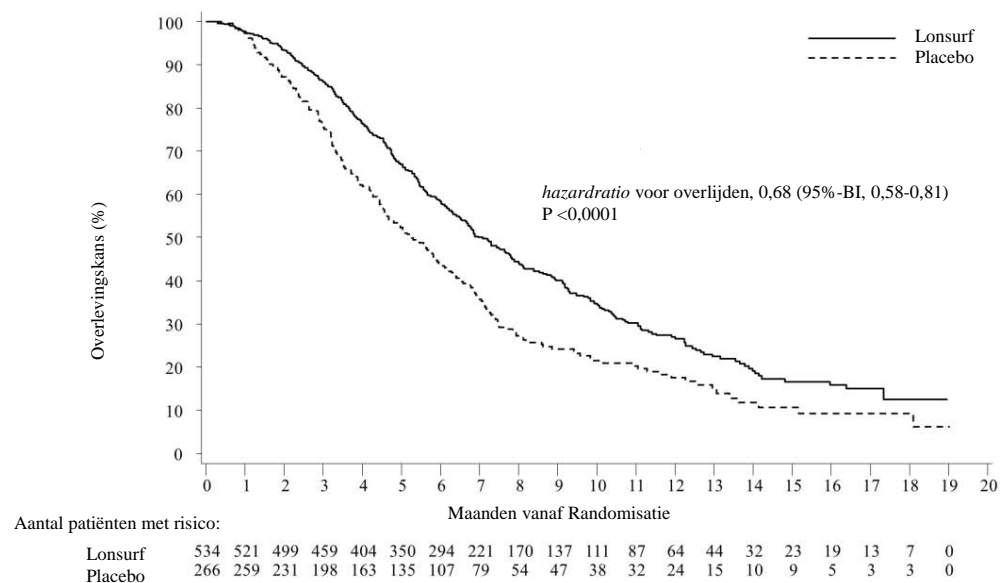
<sup>a</sup> Kaplan-Meier-schattingen

<sup>b</sup> Methodologie van Brookmeyer en Crowley

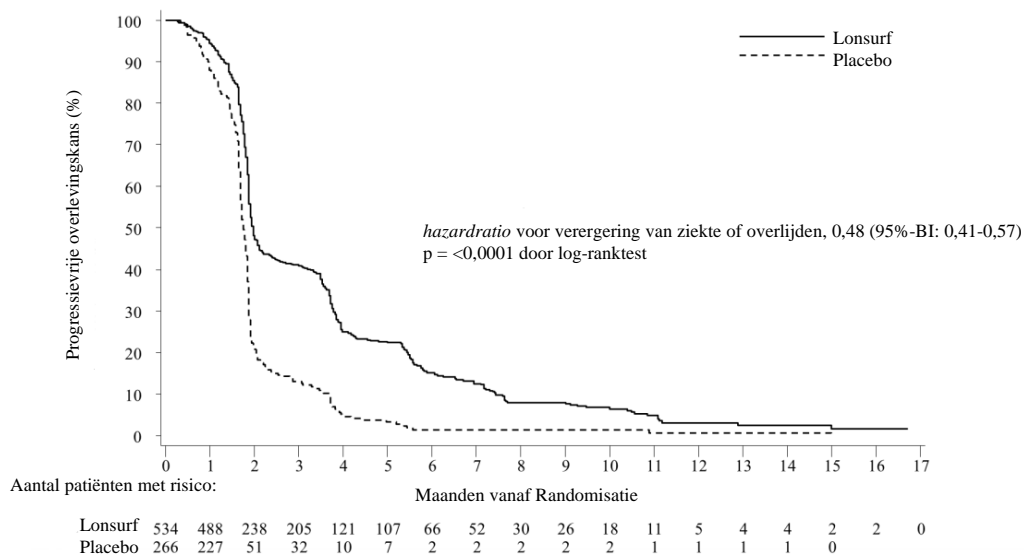
<sup>c</sup> Gestratificeerde log-ranktest (strata: KRAS-status, tijd tussen eerste diagnose van metastasen en randomisatie, geografische regio)



**Figuur 1 - Kaplan-Meier-curves van totale overleving bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (RECOURSE)**



**Figuur 2 - Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (RECOURSE)**



Een bijgewerkte OS-analyse, uitgevoerd bij 89% (N = 712) van de gebeurtenissen, bevestigde de klinisch belangrijke en statistisch significante overlevingskans van Lonsurf plus BSC in vergelijking met placebo plus BSC (*hazardratio*: 0,69; 95%-BI van 0,59 tot 0,81;  $p < 0,0001$ ) en een mediane OS van respectievelijk 7,2 maanden en 5,2 maanden; met een 1-jaarsoverlevingspercentage van respectievelijk 27,1% en 16,6%.

De gunstigere OS en PFS werden consequent waargenomen bij alle relevante vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief ras, geografisch gebied, leeftijd (< 65; ≥ 65), geslacht, ECOG-PS-score, KRAS-status, tijdrimte sinds diagnose van eerste metastase, aantal metastaseplaatsen en primaire tumorplaats. De gunstigere OS met Lonsurf werd gehandhaafd na aanpassing voor alle prognostische factoren, namelijk de tijdrimte sinds de diagnose van de eerste metastase, ECOG-PS-score en het aantal metastaseplaatsen (*hazardratio*: 0,69; 95%-BI van 0,58 tot 0,81).

Eenenzestig procent (61%, N = 485) van alle gerandomiseerde patiënten kreeg fluorpyrimidine als onderdeel van hun laatste behandelingsschema voorafgaand aan randomisatie, waarvan 455 (94%) patiënten op dat moment refractair was voor fluorpyrimidine. Onder deze patiënten bleef de gunstigere OS met Lonsurf gehandhaafd (*hazardratio*: 0,75, 95%-BI van 0,59 tot 0,94).

Achttien procent (18%, N = 144) van alle gerandomiseerde patiënten kreeg voorafgaand aan randomisatie regorafenib. Onder deze patiënten bleef de gunstigere OS met Lonsurf gehandhaafd (*hazardratio*: 0,69, 95%-BI van 0,45 tot 1,05). Het effect bleef ook gehandhaafd bij regorafenib-naïeve patiënten (*hazardratio*: 0,69, 95%-BI van 0,57 tot 0,83).

De DCR (volledige of gedeeltelijke respons, of stabiele ziekte) was significant hoger bij patiënten die behandeld werden met Lonsurf (44% vs. 16%,  $p < 0,0001$ ).

Behandeling met Lonsurf plus BSC resulteerde in een statistisch significante verlenging van PS van  $< 2$  in vergelijking met placebo plus BSC. De mediane tijd tot PS van  $\geq 2$  voor de Lonsurf-groep en de placebogroep was respectievelijk 5,7 maanden en 4,0 maanden, met een *hazardratio* van 0,66 (95%-BI: van 0,56 tot 0,78),  $p < 0,0001$ .

#### *Gerandomiseerde fase III-studie naar Lonsurf in combinatie met bevacizumab versus Lonsurf*

De klinische werkzaamheid en veiligheid van Lonsurf in combinatie met bevacizumab versus Lonsurf-monotherapie werden geëvalueerd in een internationale, gerandomiseerde, open-label fase III-studie (SUNLIGHT) bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die eerder waren behandeld met maximaal twee eerdere systemische behandelingschema's voor gevorderde ziekte, waaronder een met fluorpyrimidine, irinotecan, oxaliplatine, een monoklonaal anti-VEGF-antilichaam en/of een monoklonaal anti-EGFR-antilichaam voor patiënten met een RAS-wildtype tumor. Het primaire werkzaamheidseindpunt was totale overleving (OS) en het voornaamste secundaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (PFS).

In totaal werden 492 patiënten gerandomiseerd (1:1) naar behandeling met Lonsurf met bevacizumab (N=246) of Lonsurf-monotherapie (N=246).

Patiënten kregen Lonsurf (aanvangsdosis 35 mg/m<sup>2</sup>) tweemaal daags oraal toegediend op dag 1 tot 5 en dag 8 tot 12 van elke cyclus van 28 dagen, alleen of in combinatie met bevacizumab (5 mg/kg) elke twee weken intraveneus toegediend (op dag 1 en 15) van elke cyclus van 4 weken. Patiënten zetten therapie voort tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit (zie rubriek 4.2). Bevacizumab-monotherapie was niet toegestaan.

De baselinekenmerken waren in het algemeen in evenwicht tussen de twee groepen. De mediane leeftijd was 63 jaar (spreiding: 20-90), met 44%  $\geq 65$  jaar oud en 12%  $\geq 75$  jaar oud, 52% van de patiënten was man en 95% was blank, 46% had een ECOG PS van 0 en 54% had een ECOG PS van 1. De primaire ziektelocatie was colon (73%) of rectum (27%). In totaal had 71% van de patiënten een RAS-mutant tumor. De mediane duur van behandeling was 5 maanden in de Lonsurf-bevacizumab-groep en 2 maanden in de Lonsurf-groep. In totaal 92% van de patiënten had twee eerdere kankerbehandelingschema's voor gevorderd CRC gekregen, 5% had één en 3% had meer dan twee gekregen. Alle patiënten hadden eerder fluorpyrimidine, irinotecan en oxaliplatine gekregen, 72% had eerder monoklonaal anti-VEGF-antilichaam gekregen, 94% van de patiënten met een RAS-wildtype tumor had eerder monoklonaal anti-EGFR-antilichaam gekregen.

Lonsurf in combinatie met bevacizumab leidde tot een statistisch significante verbetering in de OS en PFS in vergelijking met Lonsurf-monotherapie (zie tabel 8 en figuur 3 en 4).

**Tabel 8 - Werkzaamheidsresultaten van de klinische fase III-studie SUNLIGHT bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom**

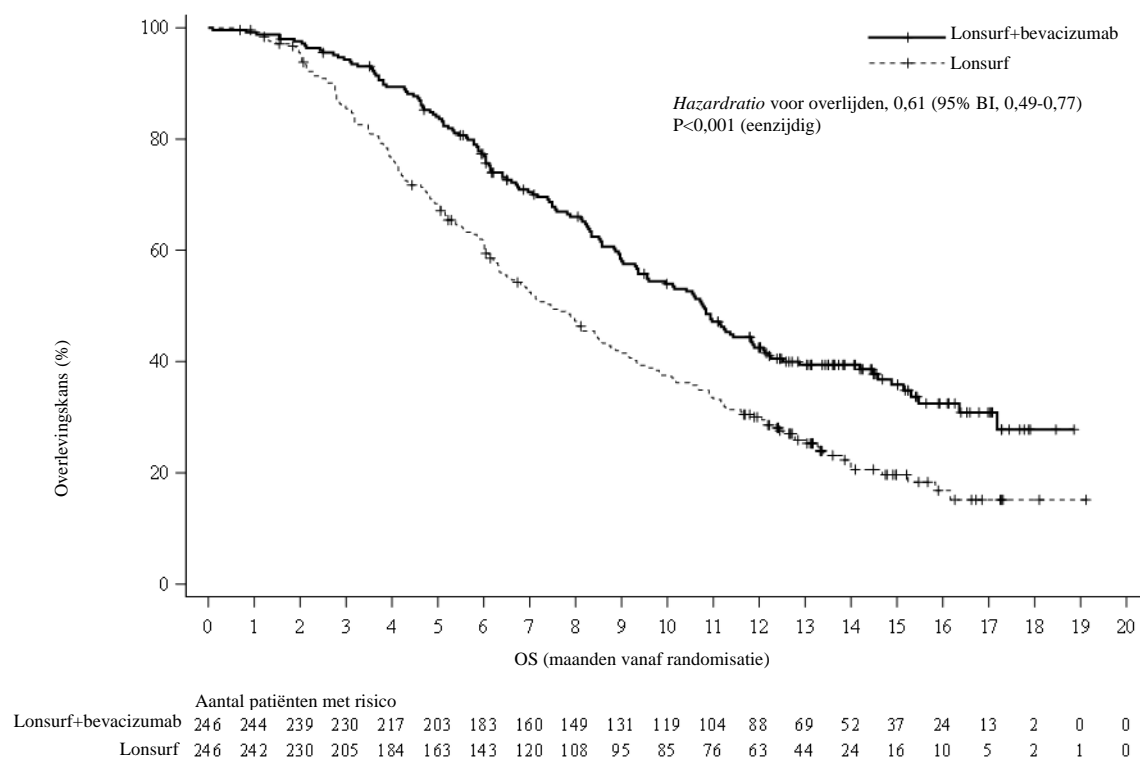
	<b>Lonsurf plus bevacizumab (N=246)</b>	<b>Lonsurf (N=246)</b>
<b>Totale overleving</b>		
Aantal overlijdens, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Mediane OS (maanden) <sup>a</sup> [95%-BI] <sup>b</sup>	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
<i>Hazardratio</i> [95%-BI]	0,61 [0,49; 0,77]	
P-waarde <sup>c</sup>	< 0,001 (eenzijdig)	
<b>Progressievrije overleving (naar oordeel van onderzoeker)</b>		
Aantal patiënten met ziekteprogressie of overledenen, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Mediane PFS (maanden) <sup>a</sup> [95%-BI] <sup>b</sup>	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
<i>Hazardratio</i> [95%-BI]	0,44 [0,36; 0,54]	
P-waarde <sup>c</sup>	< 0,001 (eenzijdig)	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-schattingen

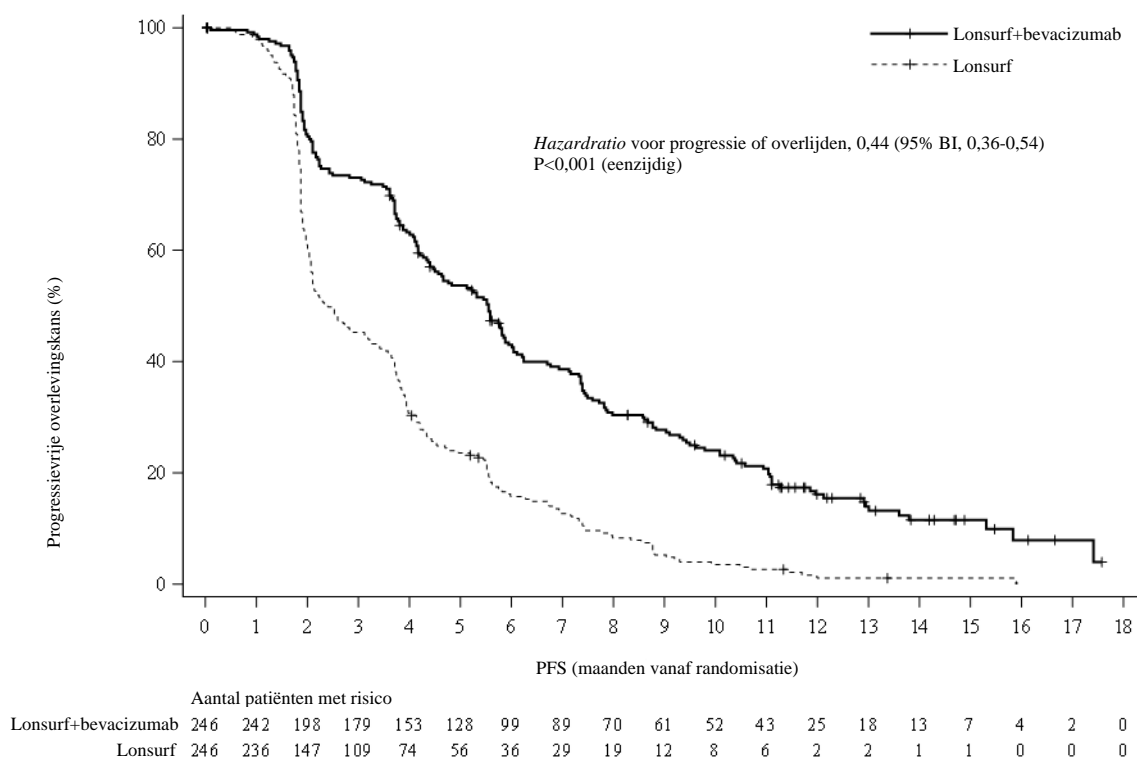
<sup>b</sup> Methode van Brookmeyer en Crowley

<sup>c</sup> Gestratificeerde log-rank-toets (strata: regio, tijd sinds eerste diagnose van metastase, RAS-status)

**Figuur 3- Kaplan-Meier-curves van totale overleving van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (SUNLIGHT)**



**Figuur 4 - Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (SUNLIGHT)**



Het OS- en PFS-voordeel werd consistent waargenomen in alle gerandomiseerde strata en vooraf gespecificeerde deelgroepen, waaronder geslacht, leeftijd (< 65, ≥ 65 jaar), locatie van primaire ziekte (rechts, links), ECOG-prestatiestatus (0, ≥ 1), eerder chirurgische resectie, aantal metastaselocaties (1-2, ≥ 3), verhouding neutrofielen tot lymfocyten (NLR < 3, NLR ≥ 3), aantal eerdere geneesmiddelregimes tegen metastasen (1, ≥ 2), BRAF-status, MSI-status, eerder bevacizumab en daarna regorafenib.

#### *Gemetastaseerd maagcarcinoom*

De klinische werkzaamheid en veiligheid van Lonsurf werden geëvalueerd in een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie (TAGS) bij patiënten met eerder behandeld gemetastaseerd maagcarcinoom (met inbegrip van adenocarcinoom van de gastro-oesofageale junctie), die eerder werden behandeld met ten minste twee eerdere systemische behandelingsschema's voor gevorderde ziekte, waaronder chemotherapie op basis van fluoropyrimidine, platina en ofwel taxaan, ofwel irinotecan, plus, indien geschikt, therapie gericht op de humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2). Het primaire eindpunt met betrekking tot de werkzaamheid was totale overleving (OS), en ondersteunende eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid waren progressievrije overleving (PFS), totale responspercentage (ORR), percentage ziektecontrole (DCR), tijd tot verslechtering van de ECOG-PS ≥ 2 en kwaliteit van leven (QoL). Tumorbeoordelingen overeenkomstig de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), versie 1.1, werden om de 8 weken door de onderzoeker/lokale radioloog uitgevoerd.

In totaal ontvingen 507 patiënten willekeurig Lonsurf (N = 337) in combinatie met de beste ondersteunende zorg (BSC) of placebo (N = 170) plus BSC in de verhouding 2:1. De dosering van Lonsurf was gebaseerd op het lichaamsoppervlak met een startdosis van 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis. Het studiegeneesmiddel werd gedurende 2 weken oraal, tweemaal daags ('s ochtends na het ontbijt en 's avonds na de avondmaaltijd) ingenomen, gedurende 5 dagen per week met 2 rustdagen, waarna een periode van 14 rustdagen volgde. Deze cyclus werd elke 4 weken herhaald. Patiënten gingen met de behandeling door totdat de ziekte verergerde of totdat een onacceptabel niveau van toxiciteit werd bereikt (zie rubriek 4.2).

Van de 507 gerandomiseerde patiënten was de mediane leeftijd 63 jaar, was 73% man, was 70% Kaukasisch/blank, was 16% Aziatisch/Oosters en was < 1% zwart/Afro-Amerikaans. Alle patiënten hadden bij de nulmeting een ECOG-PS-score van 0 of 1. De primaire tumor was maagcarcinoom (71,0%) of carcinoom in de gastro-oesofageale junctie (28,6%) of beide (0,4%). Het mediane aantal eerdere behandelingen voor gemetastaseerde ziekte was 3. Bijna alle patiënten (99,8%) ondergingen eerder chemotherapie op basis van fluorpyrimidine, 100% kreeg eerdere platinatherapie en 90,5% kreeg eerdere taxaantherapie. Ongeveer de helft van de patiënten (55,4%) kreeg eerder irinotecan, 33,3% kreeg eerder ramucirumab en 16,6% kreeg eerdere op HER2-gerichte therapie. De 2 behandelingsgroepen waren vergelijkbaar als het gaat om demografische gegevens en ziektekenmerken bij de nulmeting.

Een OS-analyse van de studie, zoals gepland uitgevoerd bij 76% (N = 384) van de gebeurtenissen, toonde aan dat Lonsurf plus BSC leidde tot een statistisch significante verbetering in OS in vergelijking met placebo plus BSC met een *hazardratio* (HR) van 0,69 (95% BI van 0,58 tot 0,85; een- en tweezijdige p-waarden waren respectievelijk 0,0003 en 0,0006), wat overeenkomt met een verlaging van 31% van het risico op overlijden in de Lonsurf-groep. De mediane OS was 5,7 maanden (95% BI van 4,8 tot 6,2) voor de Lonsurf-groep versus 3,6 maanden (95% BI van 3,1 tot 4,1) voor de placebogroep; met een 1-jaarsoverlevingspercentage van respectievelijk 21,2% en 13,0%. De PFS was significant verbeterd bij patiënten die Lonsurf plus BSC kregen (HR van 0,57; 95% BI van 0,47 tot 0,70; p < 0,0001 (zie tabel 9, figuur 5 en 6).

**Tabel 9 - Werkzaamheidsresultaten uit de klinische fase III-studie (TAGS) bij patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom**

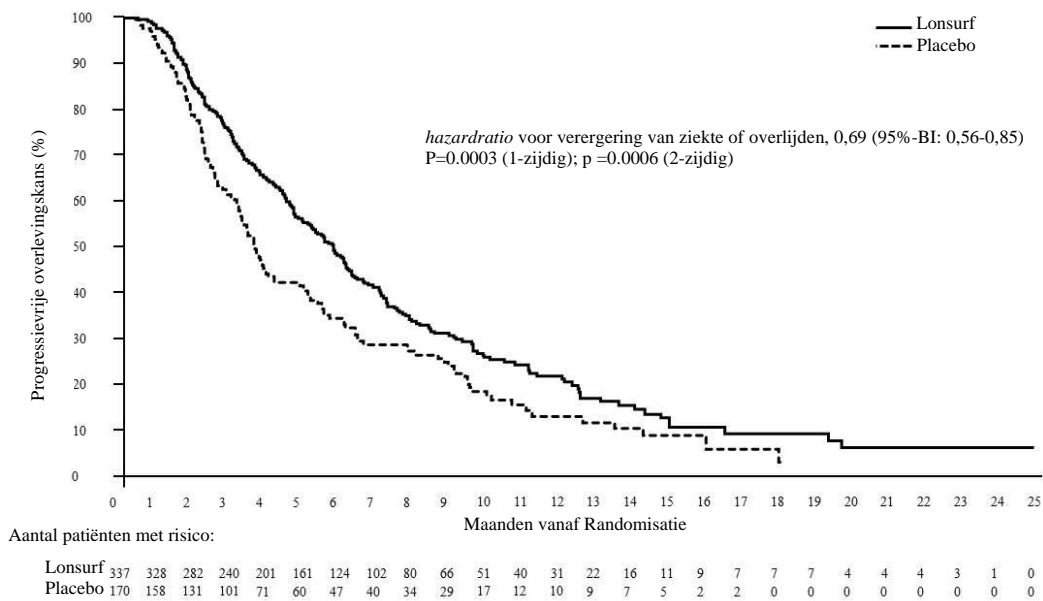
	<b>Lonsurf plus BSC (N=337)</b>	<b>Placebo plus BSC (N=170)</b>
<b>Totale overleving</b>		
Aantal overledenen, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediane OS (maanden) <sup>a</sup> [95%-BI] <sup>b</sup>	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
<i>Hazardratio</i> [95%-BI]	0,69 [0,56, 0,85]	
P-waarde <sup>c</sup>	0,0003 (1-zijdig), 0,0006 (2-zijdig)	
<b>Progressievrije overleving (PFS)</b>		
Aantal patiënten met ziekteprogressie of overledenen, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Mediane PFS (maanden) <sup>a</sup> [95%-BI] <sup>b</sup>	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
<i>Hazardratio</i> [95%-BI]	0,57 [0,47, 0,70]	
P-waarde <sup>c</sup>	< 0,0001 (1-zijdig en 2-zijdig)	

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-schattingen

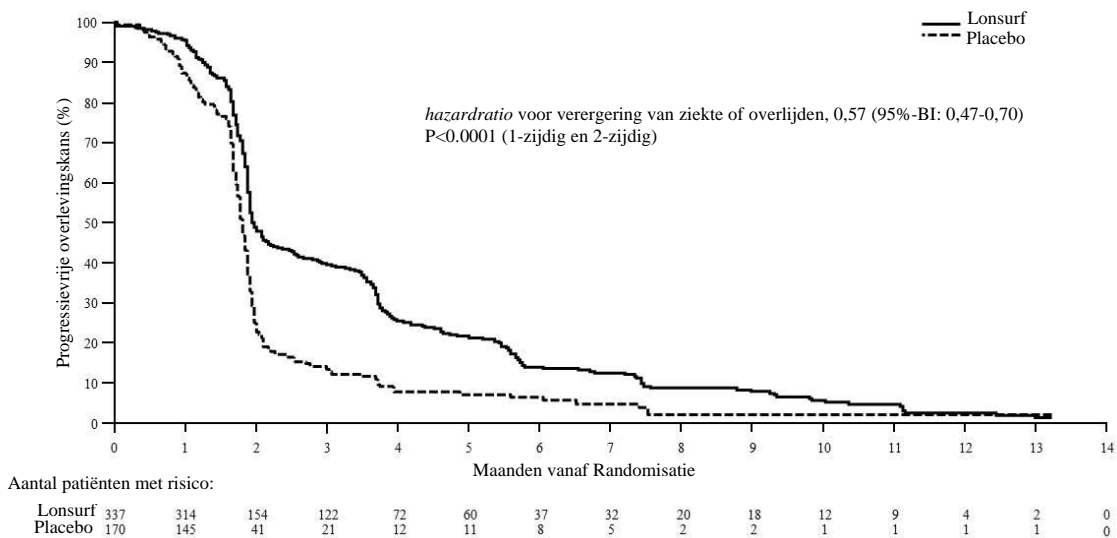
<sup>b</sup> Methodologie van Brookmeyer en Crowley

<sup>c</sup> Gestratificeerde log-ranktest (strata: regio, ECOG-status bij nulmeting, eerdere behandeling met ramucirumab)

**Figuur 5- Kaplan-Meier-curves van totale overleving bij patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom (TAGS)**



**Figuur 6 - Kaplan-Meier-curves van progressievrije overleving bij patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom (TAGS)**



De gunstigere OS en PFS werden consequent waargenomen in alle randomisatiestrata en vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief geslacht, leeftijd (< 65; ≥ 65), etnische afkomst, ECOG-PS-score, eerdere behandeling met ramucirumab, eerdere behandeling met irinotecan, aantal eerdere behandelingsschema's (2; 3; ≥ 4), eerdere gastrectomie, primaire tumorplaats (maag; gastrooesofageale junctie) en HER2-status. De ORR (complete respons + partiële respons) was niet significant hoger bij patiënten die met Lonsurf werden behandeld (4,5% vs. 2,1%, p-waarde = 0,2833), maar de DCR (complete respons of partiële respons of stabiele ziekte) was significant hoger bij met Lonsurf behandelde patiënten (44,1% vs. 14,5%, p < 0,0001). De mediane tijd tot verslechtering van de ECOG-PS tot ≥ 2 was 4,3 maanden voor de Lonsurf-groep versus 2,3 maanden voor de placebogroep met een HR van 0,69 (95%-BI van 0,562 tot 0,854), p-waarde = 0,0005.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lonsurf in alle subgroepen van pediatrische patiënten met refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom en met refractair gemetastaseerd maagcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## Oudere patiënten

De hoeveelheid beschikbare gegevens over met Lonsurf behandelde patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt:

- 87 patiënten (10%) in gepoolde gegevens van de studies RECURSE en TAGS, van wie 2 patiënten 85 jaar of ouder waren. Het effect van Lonsurf op de totale overleving bij patiënten jonger dan 65 jaar en bij patiënten van 65 jaar of ouder was vergelijkbaar.
- 58 patiënten (12%) in de SUNLIGHT-studie waren 75 jaar of ouder, van wie 1 patiënt 85 jaar of ouder was. Het effect van Lonsurf in combinatie met bevacizumab op de totale overleving bij patiënten jonger dan 65 jaar en bij patiënten van 65 jaar of ouder was vergelijkbaar.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van Lonsurf met [<sup>14</sup>C]-trifluridine werd ten minste 57% van de toegediende trifluridine geabsorbeerd en werd slechts 3% van de dosis in ontlasting uitgescheiden. Na orale toediening van Lonsurf met [<sup>14</sup>C]-tipiracil (hydrochloride) werd ten minste 27% van het toegediende tipiracil (hydrochloride) geabsorbeerd en werd 50% van de totale radioactieve dosis aangetroffen in ontlasting, wat een matige gastro-intestinale absorptie van tipiracil (hydrochloride) suggereert. Na een enkelvoudige dosis Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) bij patiënten met solide tumoren in een gevorderd stadium was de gemiddelde tijd tot de piekplasmaconcentratie (t<sub>max</sub>) van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) respectievelijk ongeveer 2 uur en 3 uur.

In farmacokinetische analyses van meervoudige dosistoediening van Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis, tweemaal daags, 5 dagen per week met 2 rustdagen gedurende 2 weken, gevolgd door een periode van 14 rustdagen, waarbij deze cyclus elke 4 weken werd herhaald) was het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijdstip 0 tot de laatste meetbare concentratie (AUC<sub>0-last</sub>) voor trifluridine ongeveer 3 keer hoger, terwijl de maximumconcentratie (C<sub>max</sub>) ongeveer 2 keer hoger was na meervoudige dosistoediening (Dag 12 van Cyclus 1) van Lonsurf dan na een enkelvoudige dosis (Dag 1 van Cyclus 1).

Er was echter geen accumulatie van tipiracil (hydrochloride) en geen verdere accumulatie van trifluridine bij opeenvolgende cycli (Dag 12 van Cyclus 2 en 3) waarin Lonsurf werd toegediend. Na meervoudige doses van Lonsurf (tweemaal daags 35 mg/m<sup>2</sup>/dosis) bij patiënten met solide tumoren in een gevorderd stadium waren de gemiddelde tijden tot de piekplasmaconcentratie (t<sub>max</sub>) van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) respectievelijk ongeveer 2 uur en 3 uur.

### *Bijdrage van tipiracil (hydrochloride)*

Een enkelvoudige toediening van Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis) verhoogde de gemiddelde AUC<sub>0-last</sub> van trifluridine met 37 keer, de C<sub>max</sub> met 22 keer en vertoonde een verminderde variabiliteit vergeleken met alleen trifluridine (35 mg/m<sup>2</sup>/dosis).

### *Effect van voedsel*

Toen Lonsurf werd toegediend in een enkelvoudige dosis van 35 mg/m<sup>2</sup> aan 14 patiënten met solide tumoren na een vetrijke, calorierijke standaardmaaltijd veranderde het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van trifluridine niet, maar verminderde de C<sub>max</sub> van trifluridine,

de  $C_{max}$  van tipiracil (hydrochloride) en de AUC met ongeveer 40% vergeleken met die van patiënten die niets hadden gegeten. In klinische studies werd Lonsurf toegediend binnen 1 uur na het beëindigen van het ontbijt en de avondmaaltijd (zie rubriek 4.2).

### Distributie

De eiwitbinding van trifluridine in humaan plasma was ruim 96%, waarbij het zich hoofdzakelijk bond aan humaan serumalbumine. De plasma-eiwitbinding van tipiracil (hydrochloride) was minder dan 8%. Na een enkelvoudige dosistoediening van Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) bij patiënten met solide tumoren in een gevorderd stadium was het schijnbare distributievolume (Vd/F) van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) respectievelijk 21 l en 333 l.

### Biotransformatie

Trifluridine werd hoofdzakelijk geëlimineerd door middel van stofwisseling, waarbij het door TP werd omgezet in FTY, een inactieve metaboliet. De geabsorbeerde trifluridine werd omgezet, en in de vorm van FTY en isomeren van trifluridine-glucuronide uitgescheiden in urine. Andere, minder belangrijke metabolieten die werden aangetroffen waren 5-carboxyuracil en 5-carboxy-2'-deoxyuridine. De plasma- en urineconcentraties daarvan waren echter laag of er werden slechts sporen van aangetroffen.

Tipiracil (hydrochloride) werd niet omgezet door de S9-fractie van humane lever noch door gecryopreserveerde humane hepatocyten. Tipiracil (hydrochloride) was het belangrijkste bestanddeel, terwijl 6-hydroxymethyluracil consequent de belangrijkste metaboliet was in humaan bloedplasma, urine en ontlasting.

### Eliminatie

Na de inname van meervoudige doses Lonsurf in aanbevolen dosering en schema was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) voor trifluridine op Dag 1 van Cyclus 1 en op Dag 12 van Cyclus 1 respectievelijk 1,4 uur en 2,1 uur. De gemiddelde  $t_{1/2}$ -waarden voor tipiracil (hydrochloride) op Dag 1 van Cyclus 1 en op Dag 12 van Cyclus 1 waren respectievelijk 2,1 uur en 2,4 uur.

Na de toediening van een enkelvoudige dosis Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) bij patiënten met solide tumoren in gevorderd stadium was de orale klaring (CL/F) voor trifluridine en tipiracil (hydrochloride) respectievelijk 10,5 l/u en 109 l/u.

Na de orale inname van een enkelvoudige dosis Lonsurf met [<sup>14</sup>C]-trifluridine was de totale cumulatieve radioactieve uitscheiding 60% van de toegediende dosis. Het merendeel van de teruggevonden radioactiviteit werd binnen 24 uur uitgescheiden in urine (55% van de dosis); de uitscheiding in ontlasting en uitgeademde lucht was in totaal nog geen 3%. Na de orale inname van een enkelvoudige dosis Lonsurf met [<sup>14</sup>C]-tipiracil (hydrochloride) werd 77% van de radioactiviteit van de dosis teruggevonden, waarvan 27% in urine en 50% in ontlasting.

### Lineariteit/non-lineariteit

In een studie voor dosisbepaling (tweemaal daags 15 tot 35 mg/m<sup>2</sup>) had de AUC van 0 tot 10 uur (AUC<sub>0-10</sub>) van trifluridine de neiging meer toe te nemen dan verwacht op basis van dosistoename; de orale klaring (CL/F) en het schijnbare distributievolume (Vd/F) van trifluridine was echter in het algemeen constant voor doses van 20 tot 35 mg/m<sup>2</sup>. De overige blootstellingsparameters bleken zowel voor trifluridine als voor tipiracil (hydrochloride) evenredig aan de dosis.

### Farmacokinetiek in speciale populaties

#### *Leeftijd, geslacht en ras*

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse is er geen klinisch relevant effect van leeftijd, geslacht of ras op de farmacokinetiek van trifluridine of tipiracil (hydrochloride).



### *Nierinsufficiëntie*

Van de 533 patiënten in de RECOURSE-studie die Lonsurf kregen, hadden 306 patiënten (57%) een normale nierfunctie (CrCl van  $\geq 90$  ml/min), hadden 178 patiënten (33%) lichte nierinsufficiëntie (CrCl van 60 tot 89 ml/min) en hadden 47 patiënten (9%) matige nierinsufficiëntie (CrCl van 30 tot 59 ml/min). Van 2 patiënten ontbraken de gegevens. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waren niet in de studie opgenomen.

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling van Lonsurf bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (CrCl van 60 tot 89 ml/min) vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie (CrCl van  $\geq 90$  ml/min). Een hogere blootstelling van Lonsurf werd waargenomen bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (CrCl van 30 tot 59 ml/min). Geschat (CrCl) was een significante covariantie voor CL/F in beide definitieve modellen van trifluridine en tipiracil (hydrochloride). De gemiddelde relatieve AUC bij patiënten met lichte (N = 38) en matige (N = 16) nierinsufficiëntie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (N = 84) was respectievelijk 1,31 en 1,43 voor trifluridine, en respectievelijk 1,34 en 1,65 voor tipiracil (hydrochloride).

In een specifiek onderzoek werd de farmacokinetiek van trifluridine en tipiracilhydrochloride geëvalueerd bij kankerpatiënten met normale nierfunctie (CrCl  $\geq 90$  ml/min, N=12), lichte nierinsufficiëntie (CrCl = 60 tot 89 ml/min, N=12), matige nierinsufficiëntie (CrCl = 30 tot 59 ml/min, N=11) of ernstige nierinsufficiëntie (CrCl = 15 tot 29 ml/min, N=8). Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kregen een aangepaste startdosis van 20 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags (verlaagd naar 15 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid). Het effect van nierinsufficiëntie na herhaalde toediening was respectievelijk een 1,6- en 1,4-voudige toename van totale trifluridineblootstelling bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie, vergeleken met patiënten met normale nierfunctie; de C<sub>max</sub> bleef vergelijkbaar. De totale blootstelling aan tipiracilhydrochloride bij patiënten met matige en ernstige nierinsufficiëntie was na herhaalde toediening respectievelijk 2,3 en 4,1 keer zo hoog, vergeleken met patiënten met normale nierfunctie; dit houdt verband met een sterker verminderde klaring bij toenemende nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) zijn niet onderzocht bij patiënten met een nierziekte in het laatste stadium (CrCl < 15 ml/min of dialyse vereist) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### *Leverinsufficiëntie*

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse waren de parameters voor de leverfuncties, waaronder alkalinefosfatase (ALP, 36-2322 U/l), aspartaataminotransferase (ASAT, 11-197 U/l), alanineaminotransferase (ALAT, 5-182 U/l) en totaal bilirubine (0,17-3,20 mg/dl), geen significante covarianties voor de farmacokinetische parameters van trifluridine, noch voor die van tipiracil (hydrochloride). Serumalbumine bleek de klaring van trifluridine significant in negatieve zin te beïnvloeden. Voor lage albuminewaarden variërend van 2,2 tot 3,5 g/dl bedroegen de corresponderende klaringswaarden 4,2 tot 3,1 l/u.

In een speciale studie werd de farmacokinetiek van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) geëvalueerd bij kankerpatiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (respectievelijk criteriumgroep B en C van het National Cancer Institute [NCI]) en bij patiënten met een normale leverfunctie. Op basis van beperkte gegevens met een aanzienlijke variatie werden geen statistisch significante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van patiënten met een normale leverfunctie ten opzichte van patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie. Noch voor trifluridine, noch voor tipiracil (hydrochloride) werd een correlatie waargenomen tussen farmacokinetische parameters en ASAT en/of totaal bloedbilirubine. De halfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>) en de accumulatieverhouding van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) waren vergelijkbaar tussen de patiënten met lichte, patiënten met matige leverinsufficiëntie en patiënten met een normale leverfunctie.

Er is geen aanpassing van de startdosis nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

### *Gastrectomie*

De invloed van een gastrectomie op farmacokinetische parameters kon niet worden onderzocht bij de farmacokinetische populatieanalyse aangezien er maar weinig patiënten een gastrectomie hadden ondergaan (1% van de gehele groep).

### In-vitro-wisselwerkingsstudies

Trifluridine is een substraat van TP, maar wordt niet omgezet door het cytochroom-P450-systeem (CYP). Tipiracil (hydrochloride) wordt niet omgezet door de S9-fractie van humane lever noch door gecryopreserveerde hepatocyten.

*In-vitro*-studies maken duidelijk dat trifluridine, tipiracil (hydrochloride) en FTY (inactieve metaboliet van trifluridine) de onderzochte CYP-isovormen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4/5) niet remmen. *In-vitro*-evaluatie toonde aan dat trifluridine, tipiracil (hydrochloride) en FTY geen inducerend effect hadden op het humane CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4/5. Naar verwachting zullen trifluridine en tipiracil (hydrochloride) dan ook geen significante geneesmiddeleninteractie veroorzaken of ondergaan die wordt overgebracht door CYP.

*In-vitro*-evaluatie van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) werd uitgevoerd met gebruik van humane opname- en effluxtransporteiwitten (trifluridine met MDR1, OATP1B1, OATP1B3 en BCRP en tipiracil [hydrochloride] met OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 en BCRP). Uit *in-vitro*-studies bleek dat trifluridine noch tipiracil (hydrochloride) een remmer of substraat is voor humane opname- en effluxtransporteiwitten, met uitzondering van OCT2 en MATE1. Tipiracil (hydrochloride) bleek OCT2 en MATE1 *in-vitro* te remmen, maar bij wezenlijk hogere concentraties dan bij de  $C_{max}$  van humaan bloedplasma bij *steady-state*. Daarom is het onwaarschijnlijk dat tipiracil bij aanbevolen doses een wisselwerking met andere geneesmiddelen zal veroorzaken door remming van OCT2 en MATE1. Het transport van tipiracil (hydrochloride) door OCT2 en MATE1 kan worden beïnvloed wanneer Lonsurf gelijktijdig wordt ingenomen met middelen die OCT2 en MATE1 remmen.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De werkzaamheid en veiligheid van Lonsurf bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom in een hogeblootstellingsgroep (> de mediaan) en een lageblootstellingsgroep ( $\leq$  de mediaan) werden vergeleken op basis van de mediane AUC-waarde van trifluridine. De OS bleek gunstiger in de hoge AUC-groep dan in de lagere AUC-groep (mediane OS van respectievelijk 9,3 en 8,1 maanden). Alle AUC-groepen presteerden gedurende de vervolgperiode beter dan de placebogroep. De incidentie van neutropenie graad 3 of meer was hoger in de groep met hoge AUC voor trifluridine (47,8%) dan in de groep met lage AUC voor trifluridine (30,4%).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Toxiciteit bij herhaalde doses

Toxicologisch onderzoek van trifluridine/tipiracil (hydrochloride) werd uitgevoerd bij ratten, honden en apen. De vastgestelde doelorganen waren het lymfe- en hematopoëtische stelsel en het maag-darmkanaal. Alle bijwerkingen (leukopenie, anemie, beenmerghypoplasie, atrofische veranderingen in de lymfe- en hematopoëtische weefsels en het maag-darmkanaal) waren reversibel binnen 9 weken nadat het middel niet meer werd toegediend. Verbleking van het gebit, gebroken tanden/kiezen en malocclusie van het boven- en ondergebit werden waargenomen bij ratten die werden behandeld met trifluridine/tipiracil (hydrochloride). Deze bijwerkingen worden beschouwd als specifiek voor knaagdieren en als niet relevant voor mensen.

### Carcinogenese en mutagenese

Er zijn geen langetermijnstudies uitgevoerd voor de evaluatie van de mogelijk carcinogene werking van trifluridine/tipiracil (hydrochloride) bij dieren. Trifluridine bleek genotoxisch te zijn in een terugmutatietest met bacteriën, een chromosomale aberratietest met gekweekte zoogdiercellen en een micronucleustest bij muizen. Lonsurf moet daarom worden behandeld als mogelijk carcinogeen.

## Reproductietoxiciteit

Uit resultaten van dierstudies bleek geen effect van trifluridine en tipiracil (hydrochloride) op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten. De toename van het aantal corpora lutea en ingenestelde embryo's waargenomen bij vrouwelijke ratten met hoge doses werd niet als nadelig beschouwd (zie rubriek 4.6). Van Lonsurf is aangetoond dat het embryonale/foetale letaliteit en toxiciteit veroorzaakt bij zwangere ratten wanneer het wordt toegediend in doses lager dan de klinische blootstelling. Er zijn geen peri-/postnatale studies naar ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Lactosemonohydraat  
Voorgegelatineerd zetmeel (mais)  
Stearinezuur

#### Filmomhulling

##### *Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmomhulde tabletten*

Hypromellose  
Macrogol (8000)  
Titaandioxide (E171)  
Magnesiumstearaat

##### *Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmomhulde tabletten*

Hypromellose  
Macrogol (8000)  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Magnesiumstearaat

#### Drukinkt

Schellak  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
Carnaubawas  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/Aluminium blisterverpakking met gelamineerd droogmiddel (calciumoxide) met 10 tabletten.

Elke verpakking bevat 20, 40 of 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Was uw handen na aanraking van de tabletten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Frankrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1096/001-006

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2016

Datum van laatste verlenging: 14 december 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmomhulde tabletten  
trifluridine/tipiracil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg trifluridine en 6,14 mg tipiracil (in de vorm van hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat, zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten  
40 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1096/001 20 filmomhulde tabletten  
EU/1/16/1096/002 40 filmomhulde tabletten  
EU/1/16/1096/003 60 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg tabletten  
trifluridine/tipiracil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmomhulde tabletten  
trifluridine/tipiracil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg trifluridine en 8,19 mg tipiracil (in de vorm van hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat, zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 filmomhulde tabletten  
40 filmomhulde tabletten  
60 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1096/004 20 filmomhulde tabletten  
EU/1/16/1096/005 40 filmomhulde tabletten  
EU/1/16/1096/006 60 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tabletten  
trifluridine/tipiracil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmomhulde tabletten Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmomhulde tabletten trifluridine/tipiracil**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Lonsurf en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Lonsurf en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Lonsurf is een type chemotherapie voor de bestrijding van kanker die behoort tot een groep geneesmiddelen die *cytostatica* (antimetabolieten) worden genoemd.

Lonsurf bevat twee verschillende werkzame stoffen: trifluridine en tipiracil.

- Trifluridine remt de groei van kankercellen.
- Tipiracil zorgt ervoor dat trifluridine niet door het lichaam wordt afgebroken, waardoor de werking van trifluridine langer aanhoudt.

Lonsurf wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met dikkedarmkanker, ook wel colorectaal carcinoom genoemd, en maagkanker (waaronder kanker van de aansluiting tussen de slokdarm en de maag).

- Het wordt gebruikt wanneer de kanker is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd).
- Het wordt gebruikt wanneer andere behandelingen niet zijn aangeslagen of indien andere behandelingen niet geschikt voor u zijn.

Lonsurf kan in combinatie met bevacizumab worden gegeven. Het is belangrijk dat u ook de bijsluiter van bevacizumab leest. Als u vragen heeft over dit geneesmiddel, stel die dan aan uw arts.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem Lonsurf niet in indien het bovenstaande voor u geldt. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts voordat u Lonsurf gaat innemen.



### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- u nierstoornissen heeft;
- u leverstoornissen heeft.

Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Lonsurf gaat innemen.

De behandeling kan de onderstaande bijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4):

- verminderd aantal van een bepaald type witte bloedcellen, de neutrofiële leukocyten, (neutropenie), die belangrijk zijn voor de bescherming van het lichaam tegen bacteriële of schimmelinfecties; als gevolg van neutropenie kan koorts (bij febrile neutropenie) en bloedvergiftiging (leidend tot septische shock) optreden;
- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie);
- verminderd aantal bloedplaatjes in het bloed (trombocytopenie), die belangrijk zijn voor het stelpen van bloedingen door middel van samenklontering en stolling in geval van een wondje/letsel aan een bloedvat;
- gastro-intestinale stoornissen.

### **Onderzoek en controle**

Voorafgaand aan elke nieuwe Lonsurf-cyclus zal uw arts bloedonderzoek laten uitvoeren. U begint elke 4 weken met een nieuwe cyclus. Bloedonderzoek is nodig omdat Lonsurf een negatief effect kan hebben op uw bloedcellen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het middel bij hen mogelijk niet werkt of niet veilig is.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast Lonsurf nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn en voor geneesmiddelen op basis van kruiden. Dit is omdat Lonsurf het werkingsmechanisme van sommige andere geneesmiddelen negatief kan beïnvloeden. Daarnaast is het zo dat andere geneesmiddelen het werkingsmechanisme van Lonsurf kunnen beïnvloeden.

Indien u geneesmiddelen inneemt voor de behandeling van HIV, bijvoorbeeld zidovudine, dan is het bijzonder belangrijk dat u uw arts of apotheker daarvan op de hoogte brengt. Zidovudine kan namelijk minder goed werken indien u tegelijkertijd Lonsurf inneemt. Overleg met uw arts of u moet overstappen naar een ander geneesmiddel tegen HIV.

Indien het bovenstaande voor u geldt (of u weet het niet zeker), overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Lonsurf inneemt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden, of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Lonsurf kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind.

Indien u tijdens de behandeling zwanger wordt, moeten u en uw arts beslissen of de voordelen van Lonsurf groter zijn dan het risico op schade aan de baby.

U mag geen borstvoeding geven wanneer u Lonsurf inneemt omdat het niet bekend is of Lonsurf overgaat in moedermelk.

### **Anticonceptie**

U mag niet zwanger worden terwijl u Lonsurf inneemt omdat het middel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind.

U en uw partner moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel tot en met 6 maanden nadat u bent gestopt met het innemen ervan. Indien u of uw partner gedurende deze periode zwanger wordt, overleg dan onmiddellijk met uw arts of apotheker.

### **Vruchtbaarheid**

Lonsurf kan het moeilijker maken om een kind te krijgen. Vraag uw arts om advies voordat u dit middel gaat gebruiken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is niet bekend of Lonsurf van invloed is op uw rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. Bestuur geen motorvoertuigen en gebruik geen gereedschappen of machines indien u verschijnselen ervaart die uw concentratie- en reactievermogen aantasten.

### **Lonsurf bevat lactose**

Indien uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u van dit middel innemen?**

- Uw arts zal de juiste dosis voor u vaststellen – deze is afhankelijk van uw gewicht en lengte en of u nierproblemen heeft.
- Lonsurf is beschikbaar in twee sterkten. De door de arts voorgeschreven dosis kan beide sterkten omvatten.
- Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten u per keer moet innemen.
- U moet tweemaal daags één dosis innemen.

### **Wanneer neemt u dit middel in?**

U neemt Lonsurf 10 dagen in gedurende 2 weken, waarna 2 weken volgen waarin u het geneesmiddel niet inneemt. Deze periode van 4 weken wordt een ‘cyclus’ genoemd. Het specifieke doseringsschema is als volgt:

- **Week 1**
  - neem 5 dagen tweemaal daags 1 dosis in
  - neem 2 dagen geen geneesmiddel in
- **Week 2**
  - neem 5 dagen tweemaal daags 1 dosis in
  - neem 2 dagen geen geneesmiddel in
- **Week 3**
  - neem het geneesmiddel niet in
- **Week 4**
  - neem het geneesmiddel niet in

Vervolgens begint u weer een nieuwe cyclus van 4 weken volgens het bovenstaande schema.

### **Hoe neemt u dit middel in?**

- Neem het geneesmiddel in via de mond.
- Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water.
- Neem de tabletten in binnen 1 uur na uw ontbijt of avondmaaltijd.
- Was uw handen nadat u de tabletten heeft aangeraakt.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Indien u meer Lonsurf heeft ingenomen dan aan u is voorgeschreven, overleg dan met een arts of ga direct naar het ziekenhuis. Neem de verpakking(en) van het geneesmiddel mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Indien u een dosis bent vergeten in te nemen, overleg dan met uw arts of apotheker.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Dit geneesmiddel kan de volgende bijwerkingen veroorzaken als het alleen of in combinatie met bevacizumab wordt gebruikt:

##### **Ernstige bijwerkingen**

Indien u een van de onderstaande ernstige bijwerkingen ervaart, **vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts** (veel bijwerkingen worden aangetoond door laboratoriumonderzoek, bijvoorbeeld de bijwerkingen die het bloed aantasten).

- Neutropenie (*zeer vaak*), febriele neutropenie (*vaak*) en sepsis (*zelden*). De verschijnselen zijn onder meer koude rillingen, koorts, zweten en andere verschijnselen van bacteriële infectie of schimmelinfectie (zie rubriek 2).
- Anemie (*zeer vaak*). De verschijnselen zijn onder meer gevoel van kortademigheid, vermoeidheid of bleek zien (zie rubriek 2).
- Braken (*zeer vaak*) en diarree (*zeer vaak*), wat in ernstige of aanhoudende gevallen kan leiden tot uitdroging.
- Ernstige maag-darmklachten: buikpijn (*vaak*), ascites (*zelden*), colitis (*soms*), acute pancreatitis (*zelden*), ileus (*soms*) en subileus (*zelden*). De verschijnselen zijn onder meer hevige pijn in maag of darmen, mogelijk met braken, (gedeeltelijk) verstopte darmen, koorts en opgezette buik.
- Trombocytopenie (*zeer vaak*). De verschijnselen zijn onder meer ongewone blauwe plekken of bloedingen (zie rubriek 2).
- Longembolie (*soms*): bloedstolsel in longen. De verschijnselen zijn onder meer kortademigheid en pijn in de borst of de benen.
- Er is interstitiële longziekte gemeld bij patiënten die het geneesmiddel kregen. De verschijnselen zijn onder meer moeite met ademen, kortademigheid, met hoesten of koorts.

Sommige van deze ernstige bijwerkingen kunnen overlijden tot gevolg hebben.

##### **Overige bijwerkingen**

Vertel het uw arts indien u een van de onderstaande bijwerkingen ervaart. Veel bijwerkingen worden aangetoond door laboratoriumonderzoek, bijvoorbeeld de bijwerkingen die het bloed aantasten. Uw arts zal bij de uitslagen van uw laboratoriumonderzoek speciaal op deze bijwerkingen letten.

##### **Zeer vaak: kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen**

- verminderde eetlust
- ernstige vermoeidheid (fatigue)
- misselijkheid (nausea)
- verminderd aantal leukocyten (bepaald type witte bloedcellen) – dit kan het risico op infectie verhogen
- zwelling van slijmvliezen in de mond

##### **Vaak: kan voorkomen bij 1 op de 10 personen**

- koorts
- haaruitval
- gewichtsverlies
- verandering van smaak
- constipatie
- zich onwel voelen (malaise)
- lage concentratie albumine in het bloed

- verhoogde bilirubineconcentratie in het bloed – dit kan geelkleuring van huid en oogwit veroorzaken
- verminderd aantal lymfocyten (bepaald type witte bloedcel) – dit kan het risico op infectie vergroten
- zwelling van de handen, benen of voeten
- pijn of andere klachten in de mond
- zwelling van slijmvliezen, bijvoorbeeld die van neus, keel, ogen, vagina, longen en darmen
- toename van leverenzymen
- aanwezigheid van eiwit in urine
- huiduitslag, jeuk aan de huid of droge huid
- gevoel van kortademigheid, infecties van luchtwegen of longen, infecties van/in de borstkas
- virusinfectie
- pijn in uw gewrichten
- draaiërig gevoel, hoofdpijn
- hoge bloeddruk
- zweertjes in de mond
- spierpijn

### **Soms: kan voorkomen bij 1 op de 100 personen**

- lage bloeddruk
- resultaten van bloedonderzoek die wijzen op stollingsproblemen waardoor bloedingen gemakkelijker optreden
- voelbaardere hartslag dan normaal, pijn op de borst
- afwijkende toename of afname van aantal hartslagen
- toename van het aantal witte bloedcellen
- verhoogd aantal monocytën (bepaald type witte bloedcel)
- toename van de concentratie melkzuurdehydrogenase in het bloed
- lage concentratie fosfaten, natrium, kalium of calcium in het bloed
- vermindering van het aantal monocytën (bepaalde typen witte bloedcellen) – dit kan het risico op infectie vergroten
- hoge bloedglucoseconcentratie (hyperglykemie), en toename van de hoeveelheid ureum, creatinine en kalium in het bloed
- resultaten van bloedonderzoek die op infectie wijzen (toename van C-reactieve proteïne)
- draaiduizeligheid (vertigo)
- loopneus, bloedneus, sinusklachten
- keelpijn, hese stem en andere stemklachten
- roodheid van en jeuk in de ogen, ooginfectie, waterige ogen
- dehydratie
- opgeblazen buik, winderigheid, indigestie
- ontsteking van het onderste deel van het spijsverteringsstelsel
- zwelling of bloeding in de darmenmaag- of slokdarmontsteking, toename van maagzuur in de maag of slokdarm, reflux
- pijnlijke tong, kokhalzen
- tandbederf, tandproblemen, tandvleesinfecties
- roodkleuring van de huid
- pijn of ongemak in armen of benen
- pijn, onder andere veroorzaakt door kanker
- botpijn, spierzwakte, spierspasmen
- het koud hebben
- gordelroos (pijnlijke reactie met blaasvorming van de huid over zenuwbanen die zijn aangetast door zenuwontsteking als gevolg van het herpeszostervirus)
- leverstoornissen
- ontsteking of infectie van de galwegen
- nierfalenhoesten, infectie van sinussen of keel

- blaasinfectie
- aanwezigheid van bloed in urine
- plasproblemen (urineretentie), verlies van controle over de blaas (incontinentie) veranderde menstruatiecyclus
- angst
- niet-ernstige neurologische stoornissen
- verheven, jeukende uitslag, netelroos (galbulten), acne
- meer zweten dan normaal, nagelklachten
- slaapstoornissen of niet in slaap kunnen komen
- gevoelloosheid of het slapen van handen en voeten
- roodkleuring van, zwelling van en pijn aan handpalmen en voetzolen (hand-voetsyndroom)

**Zelden: kan voorkomen bij 1 op de 1.000 personen**

- ontsteking of infectie van het darmkanaal
- zwemmerseczeem (voetschimmel), gistinfecties
- vermindering van het aantal granulocyten (bepaalde typen witte bloedcellen) – dit kan het risico op infectie vergroten
- zwelling van of pijn in uw grote tenen
- zwelling in uw gewrichten
- toename van de hoeveelheid zout in uw bloed
- branderig gevoel, onplezierig gevoel, toegenomen gevoeligheid of verlies van gevoel
- flauwvallen (syncope)
- gezichtsstoornissen, zoals wazig zien, dubbelzien, verminderd zien en verschillende vormen van staar
- droge ogen
- oorpijn
- ontsteking van het bovenste deel van het spijsverteringsstelsel
- pijn in het bovenste of onderste deel van het spijsverteringsstelsel
- vochtophoping in de longen
- slechte adem, tandvleesproblemen, bloedend tandvlees
- poliepen in de mond
- ontsteking of bloeding in de darmen
- vergrote diameter van de galbuis
- roodkleuring van de huid, blaarvorming, vervellen
- gevoeligheid voor licht
- blaasontsteking
- veranderde resultaten van urineonderzoek
- bloedstolsels, bijvoorbeeld in hersenen of benen
- veranderingen op het hartfilmpje (ecg: elektrocardiogram)
- lage concentratie totaaleiwitten in het bloed

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de kartonnen buitenverpakking of de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmomhulde tablet

- De werkzame stoffen in dit middel zijn trifluridine en tipiracil. Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg trifluridine en 6,14 mg tipiracil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - tabletkern: lactosemonohydraat, voorgegelatineerd zetmeel (mais), stearinezuur (zie rubriek 2 "Lonsurf bevat lactose");
  - filmomhulling: hypromellose, macrogol (8000), titaandioxide (E171) en magnesiumstearaat;
  - drukinkt: schellak, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), indigokarmijn aluminiumlak (E132), carnaubawas en talk.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmomhulde tablet

- De werkzame stoffen in dit middel zijn trifluridine en tipiracil. Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg trifluridine en 8,19 mg tipiracil.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - tabletkern: lactosemonohydraat, voorgegelatineerd zetmeel (mais), stearinezuur (zie rubriek 2 "Lonsurf bevat lactose");
  - filmomhulling: hypromellose, macrogol (8000), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172) en magnesiumstearaat;
  - printinkt: schellak, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), indigokarmijn aluminiumlak (E132), carnaubawas en talk.

### **Hoe ziet Lonsurf eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- Lonsurf 15 mg/6,14 mg is een witte, biconvexe, ronde, filmomhulde tablet, met een opdruk in grijze inkt van '15' op de ene zijde en van '102' en '15 mg' op de andere zijde.
- Lonsurf 20 mg/8,19 mg is een lichtrode, biconvexe, ronde, filmomhulde tablet, met een opdruk in grijze inkt van '20' op de ene zijde en van '102' en '20 mg' op de andere zijde.

Elke verpakking bevat 20 filmomhulde tabletten (2 blisterverpakkingen van elk 10 tabletten) of 40 filmomhulde tabletten (4 blisterverpakkingen van elk 10 tabletten), of 60 filmomhulde tabletten (6 blisterverpakkingen van elk 10 tabletten). In elke blisterverpakking zit een droogmiddel.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in de handel.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Frankrijk

**Fabrikant**

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

**Norge**

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

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.