

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90,735 mg laktoze monohidrata.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120,980 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete

Tableta je bela, bikonveksna, okrogla filmsko obložena tableta s premerom 7,1 mm in debeline 2,7 mm, s sivo oznako "15" na eni ter "102" in "15 mg" na drugi strani.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

Tableta je blede rdeča, bikonveksna, okrogla filmsko obložena tableta s premerom 7,6 mm in debeline 3,2 mm, s sivo oznako "20" na eni ter "102" in "20 mg" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kolorektalni rak

Zdravilo Lonsurf je indicirano v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so prejeli dva predhodna režima zdravljenja raka, vključno s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in/ali zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci VEGF in zaviralci EGFR.

Rak želodca

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Lonsurf mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih, v monoterapiji ali v kombinaciji z bevacizumabom, je 35 mg/m²/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Kadar se zdravilo Lonsurf uporablja v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje metastatskega KRR, je odmerek bevacizumaba 5 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab.

Odmerek se izračuna na osnovi telesne površine (BSA – Body Surface Area) (glejte Preglednico 1). Odmerek ne sme preseči 80 mg/odmerek.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek ali ne dobi odmerka zdravila, ne sme vzeti več odmerkov hkrati, da nadomesti izpuščene odmerke.

Preglednica 1 – Izračun začetnega odmerka na osnovi BSA

Začetni odmerek	BSA (m ²)	Odmerek v mg (2-krat dnevno)	Število tablet na odmerek (2-krat dnevno)		Celotni dnevni odmerek (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Priporočene prilagoditve odmerka

Glede na varnost in prenašanje zdravila pri posameznih bolnikih bo morda treba odmerjanje prilagoditi.

Dovoljena so največ 3 zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno. Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno.

V primeru hematološke in/ali nehematološke toksičnosti je treba pri bolnikih slediti kriterijem za prekinitev, ponovno uvedbo ter zmanjšanje odmerka, ki so navedeni v Preglednicah 2, 3 in 4.

Preglednica 2 - Kriteriji za prekinitev zdravljenja in ponovno uvedbo odmerka zaradi hematološke toksičnosti, povezane z mielosupresijo

Parameter	Kriterij za prekinitev zdravljenja	Kriterij za ponovno uvedbo odmerka ^a
nevtrofilci	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
trombociti	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Kriterija za ponovno uvedbo odmerka na začetku naslednjega cikla se nanašata na vse bolnike ne glede na to, ali so bili izpolnjeni kriteriji za prekinitev zdravljenja.

Preglednica 3 – Priporočene spremembe odmerkov zdravila Lonsurf v primeru hematoloških in nehematoloških neželenih učinkov

Neželeni učinek	Priporočene spremembe odmerkov
<ul style="list-style-type: none"> • Febrilna nevtropenija. • Nevtropenija ($< 0,5 \times 10^9/l$) ali trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$) 4. stopnje po CTCAE*, ki ima za posledico več kot 1-tedensko zakasnitev začetka naslednjega cikla zdravljenja. • Nehematološki neželeni učinek 3. ali 4. stopnje po CTCAE*; razen navzee in/ali bruhanja 3. stopnje, ki ju lahko nadzorujete z antiemetičnim zdravljenjem, ali diareje, ki se odziva na antidiaroike. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinite odmerjanje, dokler se stopnja toksičnosti ne zniža na 1 ali izhodiščno stopnjo. • Ob ponovni uvedbi odmerka zmanjšajte raven odmerka za 5 mg/m²/odmerek s prejšnje ravni odmerka (Preglednica 4). • Zmanjšanja odmerka so dovoljena do najmanjšega odmerka 20 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno (ali 15 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri hudi ledvični okvari). • Ne povečajte odmerka, potem ko ste ga že zmanjšali.

* enotna razvrstitev meril neželenih dogodkov (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Preglednica 4 – Zmanjšanje odmerka na osnovi BSA

Zmanjšani odmerek	BSA (m ²)	Odmerek v mg (2-krat dnevno)	Število tablet na odmerek (2-krat dnevno)		Celotni dnevni odmerek (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
1. raven zmanjšanja odmerka: s 35 mg/m² na 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 – 1,24	35	1	1	70
	1,25 – 1,39	40	0	2	80
	1,40 – 1,54	45	3	0	90
	1,55 – 1,69	50	2	1	100
	1,70 – 1,94	55	1	2	110
	1,95 – 2,09	60	0	3	120
	2,10 – 2,28	65	3	1	130
	$\geq 2,29$	70	2	2	140

Zmanjšani odmerek	BSA (m ²)	Odmerek v mg (2-krat dnevno)	Število tablet na odmerek (2-krat dnevno)		Celotni dnevni odmerek (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
2. raven zmanjšanja odmerka: s 30 mg/m² na 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 – 1,29	30	2	0	60
	1,30 – 1,49	35	1	1	70
	1,50 – 1,69	40	0	2	80
	1,70 – 1,89	45	3	0	90
	1,90 – 2,09	50	2	1	100
	2,10 – 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
3. raven zmanjšanja odmerka: s 25 mg/m² na 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a Pri celotnem dnevnem odmerku 50 mg mora bolnik vzeti eno 20 mg/8,19 mg tableto zjutraj in dve 15 mg/6,14 mg tableti zvečer.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

- *Blaga ledvična okvara (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) ali zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min)*

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro ni priporočil glede prilagajanja začetnega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

- *Huda ledvična okvara (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min)*

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je priporočeni začetni odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Dovoljeno je eno zmanjšanje odmerka na najmanjši odmerek 15 mg/m² dvakrat dnevno glede na varnost in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku (glejte Preglednico 5). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno.

V primeru hematološke in/ali nehematološke toksičnosti je treba pri bolnikih slediti kriterijem za prekinitev, ponovno uvedbo ter zmanjšanje odmerka, ki so navedeni v Preglednicah 2, 3 in 5.

Preglednica 5 – Začetni odmerek in zmanjšanje odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic na osnovi BSA

Zmanjšani odmerek	BSA (m ²)	Odmerek v mg (2-krat dnevno)	Število tablet na odmerek (2-krat dnevno)		Celotni dnevni odmerek (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Začetni odmerek					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
Zmanjšanje odmerka: z 20 mg/m² na 15 mg/m²					
15 mg/m²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

^a Pri celotnem dnevnem odmerku 50 mg mora bolnik vzeti eno 20 mg/8,19 mg tableto zjutraj in dve 15 mg/6,14 mg tableti zvečer.

- *Končna stopnja ledvične bolezni (očistek kreatinina pod 15 ml/min ali potreba po dializi)*
Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične bolezni. Klinični podatki pri teh bolnikih niso na voljo (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

- *Blaga jetrna okvara*
Pri bolnikih z blago jetrno okvaro ni priporočil glede prilagajanja začetnega odmerka (glejte poglavje 5.2).

- *Zmerna in huda jetrna okvara*
Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro (skupina C oziroma D po kriterijih Nacionalnega Inštituta za raka [NCI – National Cancer Institute], ki sta določeni s skupnim bilirubinom > 1,5-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti [ULN – Upper Limit of Normal]), ker so pri bolnikih z obstoječo zmerno jetrno okvaro opazili večjo pojavnost hiperbilirubinemije 3. ali 4. stopnje, čeprav na osnovi zelo malo podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši

Prilagoditev začetnega odmerka pri bolnikih ≥ 65 let ni potrebna (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Podatkov o učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starejših od 75 let, je malo.

Pediatrična populacija

Zdravilo Lonsurf ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikaciji metastatskega kolorektalnega raka in metastatskega raka želodca.

Etnične skupine

Začetnega odmerka ni treba prilagajati glede na etnično skupino (glejte poglavji 5.1 in 5.2). O uporabi zdravila Lonsurf pri bolnikih črne rase je na voljo malo podatkov, vendar ni bioloških razlogov, na podlagi katerih bi lahko skleпали, da obstajajo razlike med to podskupino in celotno populacijo.

Način uporabe

Zdravilo Lonsurf je za peroralno uporabo. Tablete mora bolnik vzeti s kozarcem vode v 1 uri po koncu jutranjega in večernega obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Supresija kostnega mozga

Zdravilo Lonsurf je povečalo pojavnost mielosupresije vključno z anemijo, nevtropenijo, levkopenijo in trombocitopenijo.

Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko.

Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$, če je število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$ ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja.

Med zdravljenjem z zdravilom Lonsurf so poročali o resnih okužbah (glejte poglavje 4.8). O večini so poročali v povezavi s supresijo kostnega mozga, zato morate stanje bolnika pozorno spremljati in uporabiti ustrezne ukrepe, ko so protimikrobna zdravila in granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF), če je to klinično indicirano. V študijah RECURSE, TAGS in SUNLIGHT je 9,4 %, 17,3 % in 19,5 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf, predvsem v terapevtske namene prejelo G-CSF. V študiji SUNLIGHT je 29,3 % bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf skupaj z bevacizumabom, prejelo G-CSF, vključno s 16,3 % bolnikov, ki so ga prejeli v terapevtske namene.

Toksičnost za prebavila

Zdravilo Lonsurf lahko poveča pojavnost toksičnih učinkov na prebavila, vključno z navzeo, bruhanjem in diarejo.

Bolnike z navzeo, bruhanjem, diarejo in drugimi toksičnimi učinki na prebavila je treba skrbno spremljati. Če je to klinično indicirano, je potrebna uporaba antiemetikov, antidiaroidov ter drugih ukrepov, kot je nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Če je potrebno, prilagodite odmerke (zakasnite in/ali zmanjšajte odmerke)(glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Zdravilo Lonsurf ni primerno za uporabo pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare (očistek kreatinina [CrCl – Creatinine Clearance] < 15 ml/min ali potreba po dializi), ker zdravila Lonsurf pri teh bolnikih še niso preskušali (glejte poglavje 5.2).

Globalna pojavnost neželenih dogodkov (AEs – Adverse Events) je podobna v podskupinah z normalno ledvično funkcijo (očistek kreatinina ≥ 90 ml/min), blago (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min). Kakor koli incidenca resnih, hudih AEs in AEs, ki so vodili v spremembo odmerka, se povečuje z napredujočo stopnjo

ledvične okvare. Dodatno so opazili tudi večjo izpostavljenost trifluridinu in tipiracilijevemu kloridu pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ali z blago ledvično okvaro (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) in prilagojenim začetnim odmerkom 20 mg/m² dvakrat dnevno je bil varnostni profil enak kot varnostni profil zdravila Lonsurf pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago ledvično okvaro. Njihova izpostavljenost trifluridinu je bila podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic, blago in zmerno ledvično okvaro (glejte poglavji 4.2 in 5.2) je bila njihova izpostavljenost tipiracilijevemu kloridu povečana.

Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Lonsurf skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati.

Jetrna okvara

Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva (skupina C oziroma D po kriterijih NCI, ki sta določeni s skupnim bilirubinom > 1,5 x ULN), ker so pri bolnikih z obstoječo zmerno jetrno okvaro opazili večjo pojavnost hiperbilirubinemije 3. ali 4. stopnje, čeprav na osnovi zelo malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Proteinurija

Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi (glejte poglavje 4.8).

Laktozna intoleranca

Zdravilo Lonsurf vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, z odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

In vitro študije so pokazale, da trifluridin, tipiracilijev klorid in 5-trifluorometil uracil (FTY) ne zavirajo aktivnosti humanih izoform citokroma P450 (CYP). Vrednotenje *in vitro* je pokazalo, da trifluridin, tipiracilijev klorid in FTY nimajo inducirajočega učinka na humane izoforme CYP (glejte poglavje 5.2).

In vitro študije so pokazale, da je trifluridin substrat koncentracijskega nukleozidnega prenašalca CNT₁ (CNT – Concentrative Nucleoside Transporters) in ravnotežnih nukleozidnih prenašalcev ENT₁ in ENT₂ (ENT – Equilibrative Nucleoside Transporters). Zato je pri uporabi zdravil, ki vstopajo v interakcije s temi prenašalci, potrebna previdnost. Tipiracilijev klorid je substrat prenašalca za organske katione OCT2 (OCT2 – Organic Cation Transporter 2) in prenašalca za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE1 – MultiDrug and Toxin Extrusion 2), zato se lahko njegova koncentracija ob sočasni uporabi zdravila Lonsurf in inhibitorjev OCT2 in MATE1 poveča.

Previdnost je potrebna ob uporabi zdravil, ki so substrati humane timidin-kinaze, npr. zidovudina. Omenjena zdravila lahko ob sočasni uporabi zdravila Lonsurf tekmujejo z efektorjem trifluridinom za aktivacijo prek timidin-kinaze. Ob uporabi protivirusnih zdravil, ki so substrati humane timidin-kinaze, morate zaradi potencialne manjše učinkovitosti protivirusnega zdravila bolnika spremljati ter razmisliti o zamenjavi z alternativnim protivirusnim zdravilom, ki ni substrat humane timidin-kinaze, kot je lamivudin, didanozin in abakavir (glejte poglavje 5.1).

Ni znano, ali lahko zdravilo Lonsurf zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo zato uporabiti tudi pregradno metodo kontracepcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Na osnovi izkušenj pri živalih lahko trifluridin škoduje plodu, če ga jemlje nosečnica. Ženske se morajo med jemanjem zdravila Lonsurf in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja izogibati zanositvi. Ženske v rodni dobi morajo zato med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije. Trenutno ni znano, ali zdravilo Lonsurf lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, dodatno uporabiti tudi pregradno metodo kontracepcije. Moški, katerih partnerice so v rodni dobi, morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Lonsurf pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja trifluridina obstaja sum, da povzroča prirojene nepravilnosti, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Lonsurf ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z zdravilom Lonsurf.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Lonsurf ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se trifluridin, tipiracilijev klorid in/ali njuni presnovki izločajo v materino mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Lonsurf je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Lonsurf na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Izsledki študij na živalih niso pokazali vpliva na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Bolnikom, ki želijo spočeti otroka, je treba svetovati, da se odločijo za svetovanje o reprodukciji ter shranjevanje jajčnih celic oz. sperme z zamrzovanjem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lonsurf.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lonsurf ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj resna neželena učinka, ki so ju opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf, sta supresija kostnega mozga in toksičnost za prebavila (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Lonsurf v monoterapiji

Varnostni profil zdravila Lonsurf v monoterapiji temelji na zbranih podatkih 1114 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom ali rakom želodca v nadzorovanih kliničnih študijah III. faze. Najbolj pogosti neželeni učinki ($\geq 30\%$) so nevtropenija (53% [$34\% \geq 3.$ stopnjo]), navzea (31% [$1\% \geq 3.$ stopnjo]), utrujenost (31% [$4\% \geq 3.$ stopnjo]) in anemija (30% [$11\% \geq 3.$ stopnjo]). Najbolj pogosti neželeni učinki ($\geq 2\%$), ki so imeli za posledico prenehanje zdravljenja, zmanjšanje odmerka, zakasnitev odmerka zdravila ali prekinitvev odmerjanja, so bili nevtropenija, anemija, utrujenost, levkopenija, trombocitopenija, diareja in navzea.

Zdravilo Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom

Varnostni profil zdravila Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom temelji na podatkih 246 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom v nadzorovani klinični študiji III. faze (SUNLIGHT). Najbolj pogosti neželeni učinki ($\geq 30\%$) so nevtropenija (69 % [48 % $\geq 3.$ stopnjo]), utrujenost (35 % [3 % $\geq 3.$ stopnjo]) in navzea (33 % [1 % $\geq 3.$ stopnjo]).

Najbolj pogosti neželeni učinki ($\geq 2\%$), ki so imeli za posledico prenehanje zdravljenja, zmanjšanje odmerka, zakasnitev odmerka ali prekinitvev odmerjanja zdravila Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom, so bili nevtropenija, utrujenost, trombocitopenija, navzea in anemija.

Kadar se zdravilo Lonsurf uporablja v kombinaciji z bevacizumabom, je pogostnost naslednjih neželenih učinkov povečana v primerjavi z zdravilom Lonsurf v monoterapiji: nevtropenija (69 % v primerjavi s 53 %), huda nevtropenija (48 % v primerjavi s 34 %), trombocitopenija (24 % v primerjavi s 16 %), stomatitis (11 % v primerjavi s 6 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri 533 zdravljenih bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom v študiji III. faze (RECOURSE), nadzorovani s placebom, 335 zdravljenih bolnikih z metastatskim rakom želodca v študiji III. faze (TAGS), nadzorovani s placebom, 246 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf v monoterapiji, in 246 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom, z metastatskim kolorektalnim rakom v nadzorovani klinični študiji III. faze (SUNLIGHT), so navedeni v Preglednici 6. Razvrščeni so po organskih sistemih (SOC – System Organ Class). Za opis določenega učinka, njegovih sinonimov in povezanih stanj so uporabljeni najustreznejši izrazi iz Medicinskega slovarja za regulatorne aktivnosti (MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavijo pri uporabi samo zdravila Lonsurf ali pri uporabi samo bevacizumaba, se lahko pojavijo med zdravljenjem s tema zdraviloma v kombinaciji, tudi če o teh učinkih v kliničnih študijah kombiniranega zdravljenja niso poročali.

Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po pogostnostih. Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6 – Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Lonsurf

Organski sistem (MedDRA) ^a	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Monoterapija	Kombinacija z bevacizumabom
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba spodnjih dihal	pogosti	-
	nevtropenična sepsa	občasni	-
	okužba žolčevodov	občasni	-
	okužba	občasni	pogosti
	okužba sečil	občasni	občasni
	bakterijska okužba	občasni	-
	okužba s kandido	občasni	-
	konjunktivitis	občasni	-
	herpes zoster	občasni	-
	gripa	občasni	-
	okužba zgornjih dihal	občasni	-
	infekcijski enteritis	redki	-
	septični šok ^b	redki	-
	gingivitis	redki	občasni
	tinea pedis	redki	-

Organski sistem (MedDRA) ^a	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Monoterapija	Kombinacija z bevacizumabom
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	bolečina zaradi raka	občasni	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	zelo pogosti	zelo pogosti
	nevtropenija	zelo pogosti	zelo pogosti
	levkopenija	zelo pogosti	pogosti
	trombocitopenija	zelo pogosti	zelo pogosti
	febrilna nevtropenija	pogosti	občasni
	limfopenija	pogosti	pogosti
	pancitopenija	občasni	občasni
	eritropenija	občasni	-
	levkocitoza	občasni	-
	monocitopenija	občasni	-
	monocitoza	občasni	-
granulocitopenija	redki	-	
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšán apetít	zelo pogosti	zelo pogosti
	hipoalbuminemija	pogosti	občasni
	dehidracija	občasni	-
	hiperglikemija	občasni	občasni
	hiperkaliemija	občasni	-
	hipokalcemija	občasni	-
	hipokaliemija	občasni	-
	hiponatriemija	občasni	-
	hipofosfatemija	občasni	-
	putika	redki	-
	hipernatriemija	redki	-
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni	-
	nespečnost	občasni	-
Bolezni živčevja	disgevzija	pogosti	pogosti
	omotica	občasni	pogosti
	glavobol	občasni	pogosti
	periferna nevropatija	občasni	občasni
	parestezija	občasni	občasni
	letargija	občasni	-
	nevrotoksičnost	občasni	-
	pekoč občutek	redki	-
	disestezija	redki	-
	hiperestezija	redki	-
	hipoestezija	redki	-
sinkopa	redki	-	
Očesne bolezni	katarakta	redki	-
	diplopija	redki	-
	suho oko	redki	-
	zamegljen vid	redki	-
	zmanjšana ostrina vida	redki	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	občasni	-
	neugodje v ušesu	redki	-
Srčne bolezni	angina pectoris	občasni	-
	aritmija	občasni	-
	palpitacije	občasni	-

Organski sistem (MedDRA) ^a	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Monoterapija	Kombinacija z bevacizumabom
Žilne bolezni	hipertenzija	občasni	pogosti
	vročinski oblivi	občasni	-
	hipotenzija	občasni	-
	embolija	redki	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti	pogosti
	pljučna embolija ^b	občasni	-
	disfonija	občasni	občasni
	kašelj	občasni	-
	epistaksa	občasni	-
	izcedek iz nosu	redki	občasni
	orofaringealna bolečina	redki	-
	plevralni izliv	redki	-
Bolezni prebavil	diareja	zelo pogosti	zelo pogosti
	bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti	zelo pogosti
	bolečina v trebuhu	pogosti	pogosti
	stomatitis	pogosti	zelo pogosti
	zaprtje	pogosti	pogosti
	ileus	občasni	-
	krvavitev v prebavilih	občasni	-
	kolitis	občasni	občasni
	razjede v ustih	občasni	pogosti
	bolezni ustne votline	občasni	pogosti
	abdominalna distenzija	občasni	občasni
	analno vnetje	občasni	občasni
	dispepsija	občasni	občasni
	flatulenca	občasni	občasni
	gastritis	občasni	-
	gastroezofagealna refluksna bolezen	občasni	-
	glositis	občasni	-
	moteno praznjenje želodca	občasni	-
	siljenje na bruhanje	občasni	-
	bolezni zob	občasni	-
	ascites	redki	-
	akutni pankreatitis	redki	-
	subileus	redki	-
	slab zadah	redki	-
	bukalni polip	redki	-
	hemoragični enterokolitis	redki	-
	krvavitev dlesni	redki	-
	ezofagitis	redki	-
	parodontalna bolezen	redki	-
proktalgija	redki	-	
refluksni gastritis	redki	-	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hiperbilirubinemija	pogosti	pogosti
	hepatotoksičnost	občasni	-
	razširitev žolčnih vodov	redki	-

Organski sistem (MedDRA) ^a	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Monoterapija	Kombinacija z bevacizumabom	
Bolezni kože in podkožja	alopecija	pogosti	pogosti	
	suha koža	pogosti	pogosti	
	pruritus	pogosti	občasni	
	izpuščaj	pogosti	občasni	
	bolezni nohtov	občasni	občasni	
	sindrom palmarne-plantarne eritrodisestezijske ^c	občasni	občasni	
	akne	občasni	-	
	hiperhidroza	občasni	-	
	urtikarija	občasni	-	
	mehur	redki	-	
	eritem	redki	-	
	preobčutljivostne reakcije na svetlobo	redki	-	
	luščenje kože	redki	-	
	Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	občasni	pogosti
		mialgija	občasni	pogosti
mišična oslabelost		občasni	občasni	
bolečina v okončinah		občasni	občasni	
bolečina v kosteh		občasni	-	
neugodje v okončinah		občasni	-	
mišični spazmi		občasni	-	
otekanje sklepov		redki	-	
Bolezni sečil	proteinurija	pogosti	občasni	
	ledvična odpoved	občasni	-	
	hematurija	občasni	-	
	motnje mikcije	občasni	-	
	neinfektivni cistitis	redki	-	
	levkociturija	redki	-	
Motnje reprodukcije in dojk	motnje menstruacije	redki	občasni	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	zelo pogosti	zelo pogosti	
	pireksija	pogosti	občasni	
	vnetje sluznice	pogosti	občasni	
	splošno slabo počutje	pogosti	-	
	edem	pogosti	-	
	poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja	občasni	-	
	bolečina	občasni	občasni	
	občutek spremembe telesne temperature	občasni	-	
	kseroza	redki	-	
	Preiskave	zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti
zvišanje jetrnih encimov		pogosti	pogosti	
zvišanje alkalne fosfataze v krvi		pogosti	občasni	
zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi		občasni	-	
zvišanje C-reaktivnega proteina		občasni	-	
zvišanje kreatinina v krvi		občasni	-	
zvišanje sečnine v krvi		občasni	-	
zmanjšan hematokrit		občasni	-	
povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR)		občasni	-	

Organski sistem (MedDRA) ^a	Neželeni učinki	Pogostnost	
		Monoterapija	Kombinacija z bevacizumabom
	podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ)	redki	-
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu	redki	-
	znižanje celokupnih proteinov	redki	-

^a Različni prednostni izrazi iz slovarja MedDRA, ki označujejo podobno klinično stanje, so bili združeni v en sam izraz.

^b Poročani so bili smrtni primeri.

^c kožna reakcija na dlane in stopalih

Starejši

Pri bolnikih starih 65 let ali več, zdravljenih z zdravilom Lonsurf v monoterapiji, je bila glede na bolnike, mlajše od 65 let, večja pojavnost ($\geq 5\%$) naslednjih z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov: nevtropenija (58,9 % v primerjavi z 48,2 %), huda nevtropenija (41,3 % v primerjavi s 27,9 %), anemija (36,5 % v primerjavi s 25,2 %), huda anemija (14,1 % v primerjavi z 8,9 %), zmanjšan apetit (22,6 % v primerjavi s 17,4 %) in trombocitopenija (21,4 % v primerjavi z 21,1 %). Pri bolnikih starih 65 let ali več, zdravljenih z zdravilom Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom, je bila glede na bolnike, mlajše od 65 let, večja pojavnost ($\geq 5\%$) naslednjih z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov: nevtropenija (75,0 % v primerjavi s 65,1 %), huda nevtropenija (57,0 % v primerjavi z 41,8 %), utrujenost (39,0 % v primerjavi z 32,2 %), trombocitopenija (28,0 % v primerjavi z 20,5 %) in stomatitis (14,0 % v primerjavi z 8,9 %).

Okužbe

V kliničnih študijah III. faze, nadzorovanih s placebom, so se okužbe, povezane z zdravljenjem, pojavljale pogosteje v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf (5,8 %), kot pri skupini, ki je prejela placebo (1,8 %).

V klinični študiji v kombinaciji z bevacizumabom so se okužbe, povezane z zdravljenjem, pojavljale podobno pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lonsurf skupaj z bevacizumabom (2,8 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli zdravilo Lonsurf (2,4 %).

Proteinurija

V kliničnih študijah III. faze, nadzorovanih s placebom, se je proteinurija, povezana z zdravljenjem, pojavljala pogosteje v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf (1,8 %), kot pri skupini, ki je prejela placebo (0,9 %). Vse so bile 1. ali 2. stopnje glede na izraženost (glejte poglavje 4.4).

V klinični študiji v kombinaciji z bevacizumabom je en bolnik, ki je zdravilo Lonsurf prejel z bevacizumabom, (0,4 %) poročal o proteinuriji 2. stopnje, povezani z zdravljenjem, medtem ko v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf, primerov proteinurije ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Obsevalno zdravljenje

Pri bolnikih v preskušanju RE COURSE, ki so predhodno prejeli obsevalno zdravljenje, je bila pojavnost celokupnih hematoloških neželenih učinkov in neželenih učinkov, povezanih s supresijo kostnega mozga, rahlo večja kot pri bolnikih, ki niso bili obsevani (54,6 % v primerjavi z 49,2 %). Predvsem pojavnost febrilne nevtropenije je bila v primerjavi z bolniki, ki niso bili obsevani, večja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lonsurf po predhodnem obsevalnem zdravljenju.

V klinični študiji v kombinaciji z bevacizumabom niso opazili povečanja pojavnosti celokupnih hematoloških in z mielosupresijo povezanih neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli predhodno obsevalno zdravljenje, v primerjavi z bolniki brez predhodnega obsevalnega zdravljenja v obeh krakih

študije SUNLIGHT: zdravilo Lonsurf skupaj z bevacizumabom (73,7 % v primerjavi s 77,4 %) in zdravilo Lonsurf (64,7 % v primerjavi s 67,7 %).

Izkušnje po začetku trženja zdravila pri bolnikih z neoperabilnim napredovalim ali ponovljenim kolorektalnim rakom

Po odobritvi so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf, poročali o primerih intersticijske boleznij pljuč.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek zdravila Lonsurf v kliničnih študijah je bil 180 mg/m² na dan.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom.

Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga.

Specifični antidot za preveliko odmerjanje zdravila Lonsurf ni znan.

Obravnava prevelikega odmerjanja naj vključuje običajne terapevtske in podporne medicinske ukrepe za zmanjševanje klinično izraženih učinkov in preprečevanje njihovih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59

Mehanizem delovanja

Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid, v molarnem razmerju 1:0,5 (masno razmerje 1:0,471).

Po privzemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako moti njeno funkcijo in preprečuje celično proliferacijo.

TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid.

V predkliničnih študijah je kombinacija trifluridin/tipiracilijev klorid pokazala protitumorno delovanje pri celičnih linijah kolorektalnega raka, tako pri občutljivih kot rezistentnih na 5-fluorouracil (5-FU).

Citotoksična učinkovitost trifluridina/tipiracilijevega klorida proti različnim humanim tumorskim ksenotransplantatom je močno sovpadala s količino trifluridina, vgrajenega v DNA, kar nakazuje, da je to primarni mehanizem delovanja.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Lonsurf v odprti študiji pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji v primerjavi s placebom ni imelo klinično pomembnih učinkov na podaljšanje intervala QT/QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski kolorektalni rak

Randomizirana študija III. faze zdravila Lonsurf v monoterapiji v primerjavi s placebom

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Lonsurf so ovrednotili v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji III. faze (RECOURSE) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS – Overall Survival). Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression Free Survival), celotni delež odziva (ORR – Overall Response Rate) in stopnja nadzora nad boleznijo (DCR – Disease Control Rate).

Skupaj je bilo 800 bolnikov randomiziranih 2:1 v skupino, ki je prejela zdravilo Lonsurf (N = 534) in najboljšo podporno oskrbo (BSC – Best Supportive Care) ali ustrezen placebo (N = 266) in BSC. Odmerjanje zdravila Lonsurf je bilo osnovano na telesni površini (BSA) z začetnim odmerkom 35 mg/m²/odmerek. Preučevano zdravilo so bolniki s ponovitvijo vsake štiri tedne jemali peroralno dvakrat na dan po jutranjem in večernem obroku 5 dni na teden z 2-dnevnim premorom 2 tedna, ki jima je sledilo 14 dni brez zdravljenja. Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Med 800 randomiziranimi bolniki je bila mediana starost 63 let, 61 % je bilo moških, 58 % je bilo belcev, 35 % je bilo azijskega oz. orientalskega porekla in 1 % je bilo črne rase. Vsi bolniki so imeli izhodiščno stanje zmogljivosti (PS – Performance Status) po ECOG (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1. Primarno mesto bolezni je bilo debelo črevo (62 %) ali rektum (38 %). Ob vključitvi v klinično študijo je imelo 49 % bolnikov divji tip gena KRAS, 51 % bolnikov pa mutirani gen KRAS. Mediana števila predhodnih linij zdravljenja metastatske bolezni je bila 3. Vsi bolniki so prej prejeli kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana. Vsi razen 1 bolnika so prejeli bevacizumab in vsi razen 2 bolnikov z divjim tipom gena KRAS so prejeli panitumumab ali cetuksimab. Obe zdravljeni skupini sta bili glede na demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni med seboj primerljivi.

Vnaprej načrtovana analiza OS, izvedena pri 72 % dogodkov (N = 574), je pokazala klinično pomembno ter statistično značilno podaljšanje preživetja pri zdravilu Lonsurf in BSC v primerjavi s placebom in BSC (razmerje ogroženosti 0,68; 95-% interval zaupanja [CI – Confidence Interval] [od 0,58 do 0,81]; $p < 0,0001$) z mediano OS 7,1 meseca v primerjavi s 5,3 meseca ter stopnjo preživetja po 1 letu 26,6 % v primerjavi s 17,6 %. PFS se je značilno izboljšal pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lonsurf in BSC (razmerje ogroženosti 0,48; 95-% CI [od 0,41 do 0,57]; $p < 0,0001$) (glejte Preglednico 7 ter Sliki 1 in 2).

Preglednica 7 – Rezultati učinkovitosti iz klinične študije III. faze (RECOURSE) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom

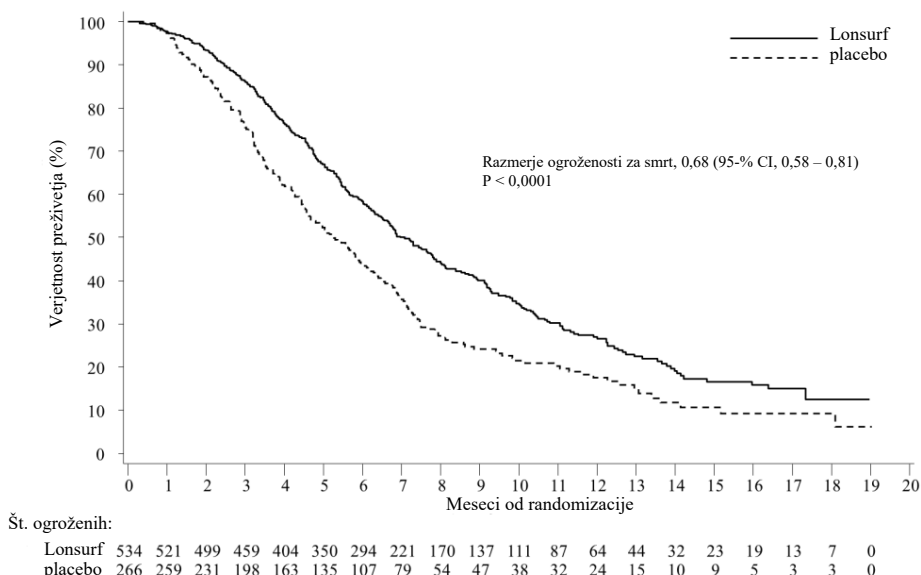
	Lonsurf in BSC (N = 534)	Placebo in BSC (N = 266)
Celokupno preživetje		
Število smrti, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana OS (meseči) ^a [95-% CI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Razmerje ogroženosti [95-% CI]	0,68 [0,58; 0,81]	
Vrednost P ^c	< 0,0001 (enostranska in obojestranska)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število napredovanj bolezni ali smrti, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediana PFS (meseči) ^a [95-% CI] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Razmerje ogroženosti [95-% CI]	0,48 [0,41; 0,57]	
Vrednost p ^c	< 0,0001 (enostranska in obojestranska)	

^a ocena po metodi Kaplan-Meier

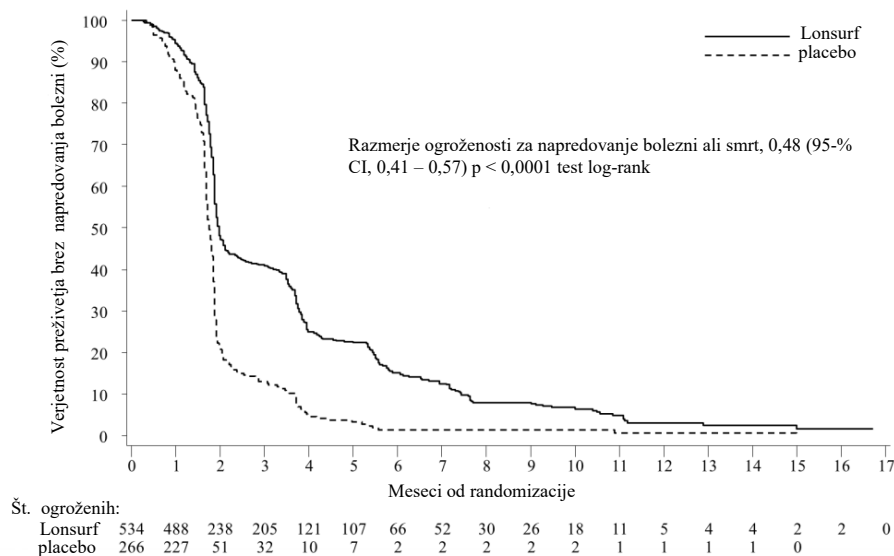
^b metodologija Brookmeyer in Crowley

^c stratificirani test log-rank (stratificiran glede na: status gena KRAS, čas od prve diagnoze metastatske bolezni, regija)

Slika 1 – Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (RECOURSE)



Slika 2 – Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (RECOURSE)



Dodatna analiza OS, izvedena pri 89 % dogodkov (N = 712), je potrdila klinično pomembno in statistično značilno podaljšanje preživetja pri zdravlilu Lonsurf in BSC v primerjavi s placebom in BSC (razmerje ogroženosti 0,69; 95-% CI [od 0,59 do 0,81]; p < 0,0001) z mediano OS 7,2 meseca v primerjavi s 5,2 meseca ter stopnjo preživetja po 1 letu 27,1 % v primerjavi s 16,6 %.

Podaljšanje OS in PFS so dosledno pokazali v vseh ustreznih predhodno določenih podskupinah vključno glede na etnično pripadnost, geografsko regijo, starost (< 65; ≥ 65), spol, PS po ECOG, status KRAS, čas od prve diagnoze metastatske bolezni, število mest metastaz in mesto primarnega tumorja. Korist zdravljenja z zdravilom Lonsurf glede podaljšanja preživetja se je ohranila tudi po prilagoditvi na vse pomembne prognostične dejavnike, in sicer na čas od prve diagnoze metastatske bolezni, PS po ECOG in število mest metastaz (razmerje ogroženosti: 0,69; 95-% CI [od 0,58 do 0,81]).

Enainšestdeset odstotkov (61 %, N = 485) vseh randomiziranih bolnikov je prejelo fluoropirimidin kot del zadnjega režima zdravljenja pred randomizacijo. 455 teh bolnikov (94 %) je bilo v tistem času neodzivnih na fluoropirimidin. Med temi bolniki je bila ohranjena korist zdravljenja z zdravilom Lonsurf glede podaljšanja OS (razmerje ogroženosti: 0,75, 95-% CI [od 0,59 do 0,94]).

Osemnajst odstotkov (18 %, N = 144) vseh randomiziranih bolnikov je pred randomizacijo prejelo regorafenib. Med temi bolniki je bila ohranjena korist zdravljenja z zdravilom Lonsurf glede podaljšanja celokupnega preživetja (razmerje ogroženosti: 0,69, 95-% CI [od 0,45 do 1,05]). Korist je bila prav tako ohranjena pri bolnikih, ki se še niso zdravili z regorafenibom (razmerje ogroženosti: 0,69, 95 % CI [od 0,57 do 0,83]).

DCR (popoln odziv ali delni odziv ali stabilna bolezen) je bil značilno višji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf (44 % v primerjavi s 16 %, p < 0,0001).

Zdravljenje z zdravilom Lonsurf in BSC je povzročilo statistično značilno podaljšanje PS < 2 v primerjavi s placebom in z BSC. Mediana vrednost časa do PS ≥ 2 je bila v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf, 5,7 meseca in v placebo skupini 4,0 mesece z razmerjem ogroženosti 0,66 (95-% CI [od 0,56 do 0,78]), p < 0,0001.

Randomizirana študija III. faze zdravila Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom v primerjavi z zdravilom Lonsurf

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom v primerjavi z zdravilom Lonsurf v monoterapiji, so ovrednotili v mednarodni, randomizirani, odprti, študiji III. faze (SUNLIGHT) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno zdravljeni z največ dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen, vključno s fluoropirimidini, irinotekanom, oksaliplatinom, monoklonskimi protitelesi proti VEGF in/ali monoklonskimi protitelesi proti EGFR pri bolnikih z divjim tipom RAS. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS) in ključni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS).

Skupaj je bilo 492 bolnikov randomiziranih 1:1 v skupino, ki je prejela zdravilo Lonsurf z bevacizumabom (N = 246), ali skupino, ki je prejela zdravilo Lonsurf v monoterapiji (N = 246). Bolniki so prejeli zdravilo Lonsurf (v začetnem odmerku 35 mg/m²) peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja samostojno ali v kombinaciji z bevacizumabom (5 mg/kg), intravensko vsaka 2 tedna (na 1. in 15. dan) posameznega 4-tedenskega cikla. Bolniki so nadaljevali z zdravljenjem do napredovanja bolezni ali nasprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 4.2). Bevacizumab v monoterapiji ni bil dovoljen.

Izhodiščne značilnosti so bile na splošno uravnotežene med obema skupinama. Mediana starosti je bila 63 let (razpon: 20–90 let), s 44 % ≥ 65 let starosti in 12 % ≥ 75 let starosti, 52 % bolnikov je bilo moških in 95 % je bilo belcev, 46 % je imelo PS po ECOG 0 in 54 % je imelo PS po ECOG 1. Primarno mesto bolezni je bil kolon (73 %) ali rektum (27 %). Celokupno je imelo 71 % bolnikov mutirani tip RAS. Mediana trajanja zdravljenja je bila 5 mesecev v skupini, ki je prejela Lonsurf + bevacizumab, in 2 meseca v skupini, ki je prejela Lonsurf. Skupaj je 92 % bolnikov prejelo dva predhodna režima zdravljenja za napredovali KRR, 5 % bolnikov je prejelo enega in 3 % bolnikov je prejelo več kot dva. Vsi bolniki so predhodno prejeli fluoropirimidin, irinotekan oz. oksaliplatin, 72 % bolnikov je predhodno prejelo monoklonsko protiteleso proti VEGF, 94 % bolnikov z divjim tipom RAS je predhodno prejelo monoklonsko protiteleso proti EGFR.

Zdravljenje z zdravilom Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom je povzročilo statistično značilno izboljšanje OS in PFS v primerjavi z zdravilom Lonsurf v monoterapiji (glejte Preglednico 8 ter Slike 3 in 4).

Preglednica 8 – Rezultati učinkovitosti iz klinične študije III. faze (SUNLIGHT) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom

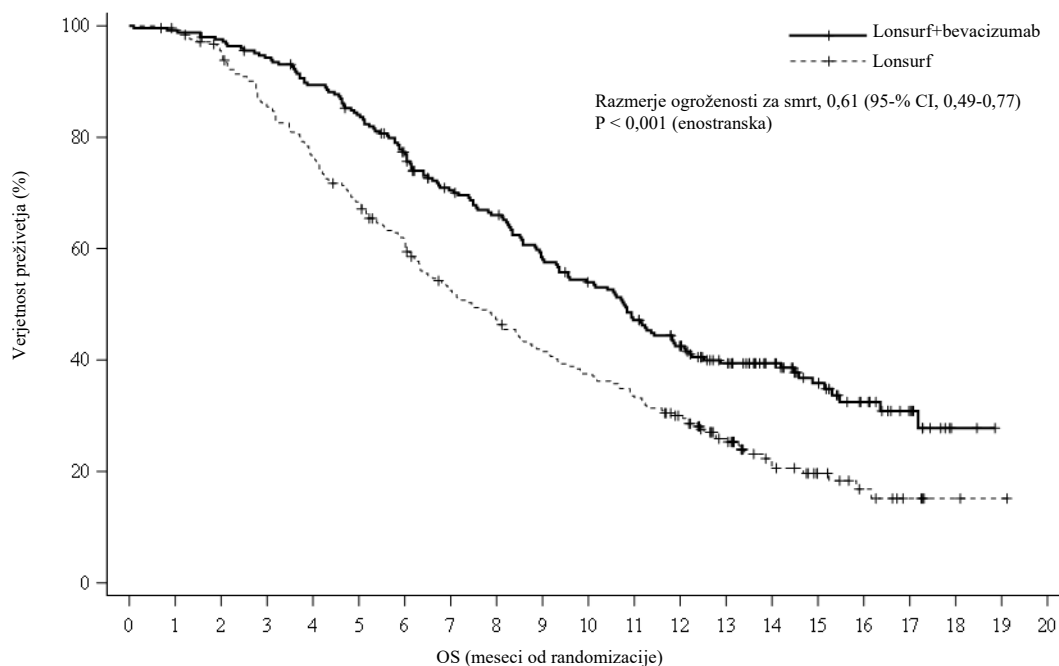
	Lonsurf + bevacizumab (N = 246)	Lonsurf (N = 246)
Celokupno preživetje		
Število smrti, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Mediana OS (mesece) ^a [95-% CI] ^b	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Razmerje ogroženosti [95-% CI]	0,61 [0,49; 0,77]	
Vrednost P ^c	< 0,001 (enostranska)	
Preživetje brez napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca)		
Število napredovanj bolezni ali smrti, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Mediana PFS (mesece) ^a [95-% CI] ^b	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Razmerje ogroženosti [95-% CI]	0,44 [0,36; 0,54]	
Vrednost P ^c	< 0,001 (enostranska)	

^a ocena po metodi Kaplan-Meier

^b metodologija Brookmeyer in Crowley

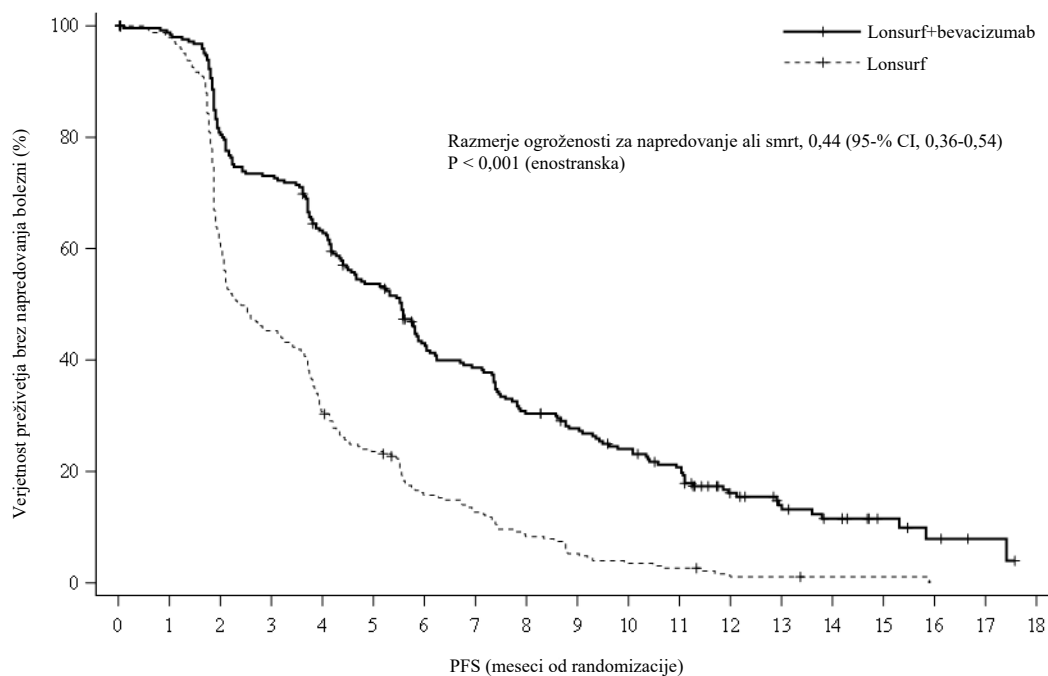
^c stratificirani test log-rank (stratificiran glede na: regija, čas od prve diagnoze metastatske bolezni, RAS status)

Slika 3 - Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (SUNLIGHT)



	Število ogroženih bolnikov																				
Lonsurf + bevacizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
Lonsurf	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

Slika 4 - Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (SUNLIGHT)



	Število ogroženih bolnikov																			
Lonsurf + bevacizumab	246	242	198	179	153	128	99	89	70	61	52	43	25	18	13	7	4	2	0	0
Lonsurf	246	236	147	109	74	56	36	29	19	12	8	6	2	2	1	1	0	0	0	0

Podaljšanje OS in PFS se je dosledno pokazalo v vseh randomiziranih slojih in v vseh predhodno določenih podskupinah, vključno s spolom, starostjo (< 65, ≥ 65 let), mestom primarne bolezni (desno, levo), statusom zmogljivosti po ECOG (0, ≥1), predhodno kirurško resekcijo, številom metastatskih mest (1–2, ≥ 3), razmerjem med nevtrofilci in limfociti (NLR < 3, NLR ≥ 3), številom predhodnih režimov zdravljenja (1, ≥ 2), statusom BRAF, statusom MSI in predhodnim prejetjem bevacizumaba s sledečim regorafenibom.

Metastatski rak želodca

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Lonsurf so ovrednotili v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji III. faze (TAGS) pri bolnikih s predhodno zdravljenim metastatskim rakom želodca (vključujoč adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda), ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj dvema sistemskima oblikama zdravljenja za napredovalo bolezen vključujoč kemoterapijo na osnovi fluoropirimidinov, platine in bodisi taksanov ali irinotekana ter z dodanim tarčnim zdravljenjem proti receptorjem humanega epidermalnega ravnega dejavnika 2 (HER2), če je bilo potrebno. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil celokupno preživetje (OS). Dodatni opazovani dogodki učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), celotni delež odziva (ORR), stopnja nadzora nad boleznijo (DCR), čas do poslabšanja stanja zmogljivosti ≥2 po ECOG in kakovost življenja (QoL – Quality of Life). Ocene tumorja je v skladu z merili za ocenjevanje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), različica 1.1, izvajal raziskovalec/ lokalni radiolog vsakih 8 tednov.

Skupaj je bilo 507 bolnikov randomiziranih 2:1 v skupino, ki je prejela zdravilo Lonsurf (N = 337) in najboljšo podporno oskrbo (BSC) ali placebo (N = 170) in BSC. Odmerjanje zdravila Lonsurf je bilo osnovano na telesni površini (BSA) z začetnim odmerkom 35 mg/m²/odmerek. Preučevano zdravilo so bolniki s ponovitvijo vsake štiri tedne jemali peroralno dvakrat na dan po jutranjem in večernem obroku 5 dni na teden z 2-dnevnim premorom 2 tedna, ki jima je sledilo 14 dni brez zdravljenja. Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (glejte poglavje 4.2).

Med 507 randomiziranimi bolniki je bila mediana starost 63 let, 73 % je bilo moških, 70 % je bilo belcev, 16 % je bilo Azijcev in < 1 % je bilo črncev/Afroameričanov. Vsi bolniki so imeli izhodiščno stanje zmogljivosti (PS) po ECOG (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1. Primarni rak je bil rak želodca (71,0 %) ali rak gastroezofagealnega prehoda (28,6 %) ali oba (0,4 %). Mediana števila predhodnih linij zdravljenja metastatske bolezni je bila 3. Skoraj vsi bolniki (99,8 %) so prej prejeli fluoropirimidine, 100 % jih je prej prejelo zdravljenje na osnovi platine in 90,5 % jih je prej prejelo zdravljenje na osnovi taksanov. Približno polovica bolnikov (55,4 %) je prej prejelo irinotekan, 33,3 % jih je prej prejelo ramucirumab in 16,6 % bolnikov je prej prejelo tarčno zdravljenje proti HER2. Obe zdravljeni skupini sta bili glede na demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni primerljivi.

Vnaprej načrtovana analiza OS študije, izvedena pri 76 % dogodkov (N = 384), je pokazala statistično značilno podaljšanje celokupnega preživetja pri zdravilu Lonsurf in BSC v primerjavi s placebom in BSC z razmerjem ogroženosti (HR – hazard ratio) 0,69 (95-% CI: 0,56; 0,85; 1- in 2-stranski p-vrednosti sta bili 0,0003 oz. 0,0006), kar ustreza 31 % zmanjšanju tveganja za smrt v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf. Mediana OS je bila 5,7 meseca (95-% CI: 4,8; 6,2) v skupini, zdravljeni z zdravilom Lonsurf, v primerjavi s 3,6 meseca (95-% CI: 3,1; 4,1) v placebo skupini; z 1-letno stopnjo preživetja 21,2 % v primerjavi s 13,0 %.

PFS je bil statistično značilno podaljšan pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Lonsurf in BSC, v primerjavi s placebom in BSC (razmerje ogroženosti: 0,57; 95-% CI [od 0,47 do 0,70]; p < 0,0001) (glejte Preglednico 9, Sliko 5 in Sliko 6).

Preglednica 9 – Rezultati učinkovitosti iz klinične študije III. faze (TAGS) pri bolnikih z metastatskim rakom želodca

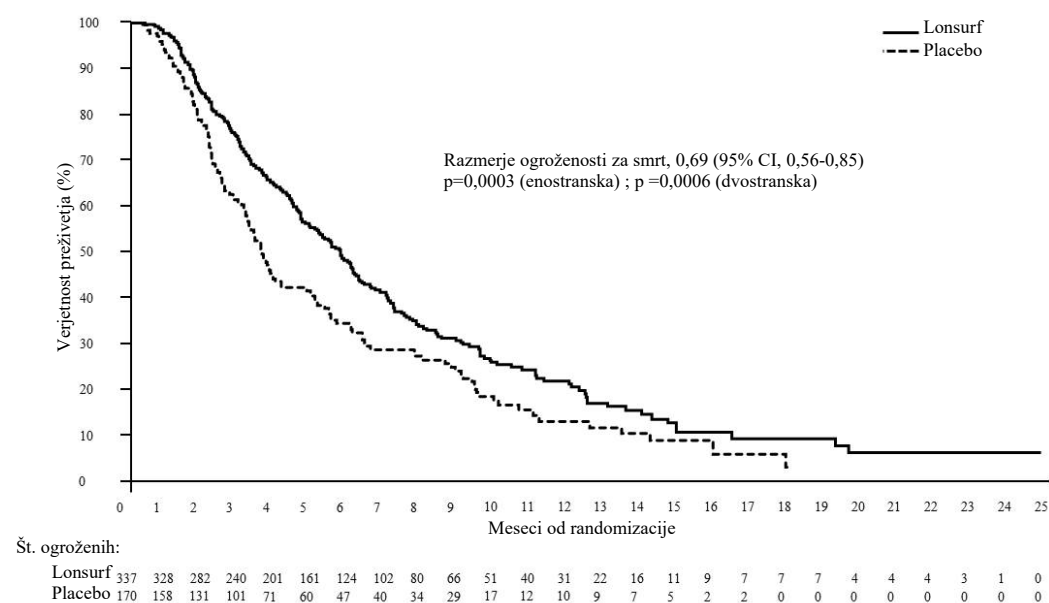
	Lonsurf in BSC (N = 337)	Placebo in BSC (N = 170)
Celokupno preživetje		
Število smrti, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana OS (mesece) ^a [95-% CI] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Razmerje ogroženosti [95-% CI]	0,69 [0,56; 0,85]	
Vrednost P ^c	0,0003 (enostranska), 0,0006 (obojestranska)	
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število napredovanj bolezni ali smrti, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Mediana PFS (mesece) ^a [95-% CI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Razmerje ogroženosti [95-% CI]	0,57 [0,47; 0,70]	
Vrednost p ^c	< 0,0001 (enostranska in obojestranska)	

^a ocena po metodi Kaplan-Meier

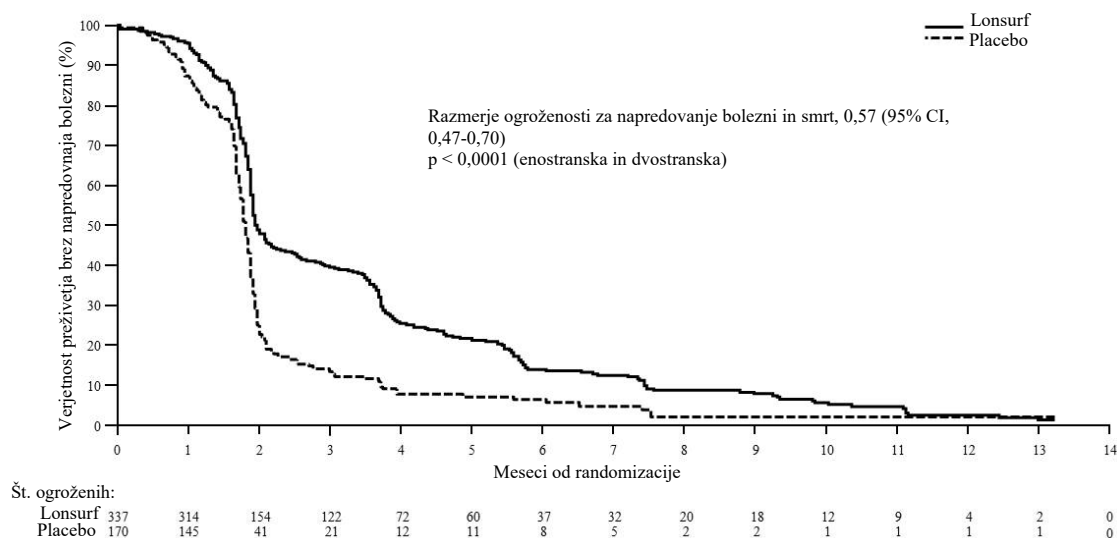
^b metodologija Brookmeyer in Crowley

^c stratificirani test log-rank (stratificiran glede na: regijo, izhodiščno stanje ECOG, pred zdravljenjem z ramucirumabom)

Slika 5 – Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja pri bolnikih z metastatskim rakom želodca (TAGS)



Slika 6 – Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z metastatskim rakom želodca (TAGS)



Podaljšanje OS in PFS se je dosledno pokazalo v vseh randomiziranih slojih in v vseh predhodno določenih podskupinah glede na spol, starost (< 65 let; ≥ 65 let), etnično pripadnost, PS po ECOG, predhodno zdravljenje z ramucirumabom, predhodno zdravljenje z irinotekanom, število predhodnih linij zdravljenja (2; 3; ≥ 4), predhodno gastrektomijo, mesto primarnega tumorja (želodec, gastroezofagealni prehod) in status HER2.

ORR (popoln odziv + delni odziv) ni bil bistveno večji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf (4,5 % v primerjavi z 2,1 %, p-vrednost = 0,2833), vendar je bil DCR (popoln odziv ali delni odziv ali stabilna bolezen) značilno višji pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lonsurf (44,1 % v primerjavi s 14,5 %, p < 0,0001).

Mediana časa do poslabšanja stanja zmogljivosti po ECOG na ≥ 2 je bila 4,3 meseca za skupino, zdravljeno z zdravilom Lonsurf, v primerjavi z 2,3 meseca za placebo skupino, pri čemer je bilo razmerje ogroženosti 0,69 (95%-CI: od 0,562 do 0,854), p-vrednost = 0,0005.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lonsurf za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju neodzivnega metastatskega kolorektalnega raka in neodzivnega metastatskega raka želodca (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Starejši

Podatkov o bolnikih zdravljenih z zdravilom Lonsurf, starih 75 let in več, je malo:

- 87 bolnikov (10 %) po skupnih podatkih iz študij RECURSE in TAGS, od katerih sta bila 2 bolnika stara 85 let ali več. Učinek zdravila Lonsurf na podaljšanje celokupnega preživetja je bil pri bolnikih < 65 let in bolnikih ≥ 65 let podoben.
- 58 bolnikov (12 %) v študiji SUNLIGHT je bilo starih 75 let in več, od teh je bil 1 bolnik star 85 let ali starejši. Učinek zdravila Lonsurf v kombinaciji z bevacizumabom na podaljšanje celokupnega preživetja je bil pri bolnikih < 65 let in bolnikih ≥ 65 let podoben.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju zdravila Lonsurf s [¹⁴C]-trifluridinom se absorbira vsaj 57 % trifluridina in le 3 % odmerka se izloči z blatom. Po peroralnem jemanju zdravila Lonsurf s [¹⁴C]-tipiracilijevega kloridom se absorbira vsaj 27 % tipiracilijevega klorida in le 50 % celotne radioaktivnosti danega odmerka so izmerili v blatu, kar kaže na zmeren obseg gastrointestinalne absorpcije tipiracilijevega

klorida.

Po enkratnem odmerku zdravila Lonsurf (35 mg/m²) pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji je bil srednji čas do največje plazemske koncentracije (t_{max}) trifluridina okoli 2 uri, tipiracilijevega klorida pa 3 ure.

V farmakokinetični analizi dajanja večkratnih odmerkov zdravila Lonsurf (35 mg/m²/odmerek, dvakrat dnevno 5 dni v tednu z 2-dnevnim premorom 2 tedna, ki jima je sledilo 14 dni brez zdravljenja, kar so ponovili vsake 4 tedne), je bila površina pod krivuljo koncentracija-čas od časa 0 do zadnje merljive koncentracije (AUC_{0-zadnji}) trifluridina približno 3-krat večja kot po enkratnem odmerku (1. dan 1. cikla). Največja koncentracija (C_{max}) je bila po dajanju večkratnih odmerkov (12. dan 1. cikla) zdravila Lonsurf približno 2-krat večja kot po enkratnem odmerku (1. dan 1. cikla).

Akumulacije tipiracilijevega klorida in nadaljnje akumulacije trifluridina z nadaljnjimi cikli (12. dan 2. in 3. cikla) zdravljenja z zdravilom Lonsurf ni bilo. Po večkratnih odmerkih zdravila Lonsurf (35 mg/m²/odmerek dvakrat na dan) pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji je bil srednji čas do največje plazemske koncentracije (t_{max}) trifluridina okoli 2 uri, tipiracilijevega klorida pa 3 ure.

Prispevek tipiracilijevega klorida

Enkratni odmerek zdravila Lonsurf (35 mg/m²/odmerek) je povečal srednji AUC_{0-zadnji} trifluridina za 37-krat in C_{max} za 22-krat z zmanjšano variabilnostjo v primerjavi s samim trifluridinom (35 mg/m²/odmerek).

Vpliv hrane

Ko so zdravilo Lonsurf v enkratnem odmerku 35 mg/m² dali 14 bolnikom s solidnimi tumorji po standardnem obroku, bogatem z maščobami in s kalorijami, se površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) trifluridina ni spremenila, za približno 40 % pa so se v primerjavi s tistimi, ki so zdravilo vzeli na tešče, zmanjšali C_{max} trifluridina ter C_{max} in AUC tipiracilijevega klorida. V kliničnih študijah so zdravilo Lonsurf jemali najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Vezava trifluridina na beljakovine v plazmi je bila več kot 96-%. Trifluridin se veže predvsem na serumski albumin. Vezava tipiracilijevega klorida na beljakovine v plazmi je bila manj kot 8-%. Po enkratnem odmerku zdravila Lonsurf (35 mg/m²) pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji je bil navidezni volumen porazdelitve (Vd/F) trifluridina 21 l, tipiracilijevega klorida pa 333 l.

Biotransformacija

Trifluridin se večinoma izloča s presnovo s TPazo, ki ga pretvori v neaktiven presnovek 5-trifluorometil uracil (FTY). Absorbirani trifluridin se presnovi in izloči v urin kot FTY in izomere glukuronidov trifluridina. Zaznali so tudi druge manj pomembne presnovke, 5-karboksiuracil in 5-karboksi-2'-deoksiuridin, a so bile njihove vrednosti v plazmi in urinu nizke ali so se pojavljali le v sledovih.

Tipiracilijev klorid se v S9 frakciji humanih jeter ali v krioprezerviranih humanih hepatocitih ni presnavljal. Glavna sestavina v humani plazmi, urinu in blatu je bil v vseh primerih tipiracilijev klorid, glavni presnovek pa 6-hidroksimetiluracil.

Izločanje

Po večkratnem odmerjanju zdravila Lonsurf v priporočenem režimu in odmerku je bil srednji razpolovni čas izločanja (t_{1/2}) trifluridina na 1. dan 1. cikla 1,4 ure, na 12. dan 1. cikla pa 2,1 ure.

Srednja vrednost $t_{1/2}$ tipiracilijevega klorida je bila na 1. dan 1. cikla 2,1 ure, na 12. dan 1. cikla pa 2,4 ure.

Po enkratnem odmerku zdravila Lonsurf (35 mg/m²) pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji je bil peroralni očistek (CL/F) trifluridina 10,5 l/h, tipiracilijevega klorida pa 109 l/h. Po enkratnem peroralnem odmerku zdravila Lonsurf s [¹⁴C]-trifluridina je bilo skupno kumulativno izločene radioaktivnosti 60 % danega odmerka. Večina zaznane radioaktivnosti se je v 24 urah izločila v urin (55 % odmerka), izločanje z blatom in izdihanim zrakom je znašalo manj kot 3 % skupaj. Po enkratnem peroralnem dajanju zdravila Lonsurf s [¹⁴C]-tipiracilijevim kloridom je bila zaznana radioaktivnost 77 % odmerka, ki sta jo sestavljala v 27 % izločanje z urinom in v 50 % izločanje z blatom.

Linearnost/nelinearnost

V študiji za ugotavljanje odmerka (od 15 do 35 mg/m² dvakrat na dan) se je AUC od časa 0 do 10 ur (AUC₀₋₁₀) trifluridina praviloma povečal bolj kot pričakovano na podlagi povečanja odmerka, peroralni očistek (CL/F) in navidezni volumen porazdelitve (Vd/F) pa sta bila na splošno konstantna v razponu odmerkov od 20 do 35 mg/m². Drugi parametri izpostavljenosti trifluridinu in tipiracilijevemu kloridu naj bi bili sorazmerni z odmerkom.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starost, spol in etnična pripadnost

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, spol ali etnična pripadnost nimajo klinično pomembnih vplivov na farmakokinetiko trifluridina ali tipiracilijevega klorida.

Ledvična okvara

Od 533 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lonsurf v študiji RECURSE, jih je 306 (57 %) imelo normalno delovanje ledvic (očistek kreatinina \geq 90 ml/min), 178 (33 %) bolnikov je imelo blago ledvično okvaro (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) in 47 (9 %) bolnikov je imelo zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min). Podatki so manjkali za 2 bolnika. Bolniki s hudo ledvično okvaro v študijo niso bili vključeni.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bila izpostavljenost zdravilu Lonsurf pri bolnikih z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina = od 60 do 89 ml/min) podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina \geq 90 ml/min). Povečano izpostavljenost zdravilu Lonsurf so opazili pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina = od 30 do 59 ml/min). Ocenjeni očistek kreatinina je bil pomembna hkratna spremenljivka peroralnega očistka (CL/F) pri obeh končnih modelih trifluridina in tipiracilijevega klorida. Srednje relativno razmerje AUC pri bolnikih z blago (n = 38) ledvično okvaro v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (n = 84) je bilo 1,31 za trifluridin in 1,34 za tipiracilijev klorid, pri bolnikih z zmerno (n = 16) ledvično okvaro pa 1,43 za trifluridin in 1,65 za tipiracilijev klorid.

V namenski študiji pri bolnikih z rakom so ovrednotili farmakokinetiko trifluridina in tipiracilijevega klorida pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina \geq 90 ml/min, N=12), blago ledvično okvaro (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min, N=12), zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min, N=11) ali hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min, N=8). Bolniki s hudo ledvično okvaro so prejeli prilagojeni začetni odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (zmanjšan na 15 mg/m² dvakrat dnevno glede na varnost in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je bil učinek ledvične okvare po ponavljajočem se odmerjanju 1,6-kratno povečanje celotne izpostavljenosti trifluridinu pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro oz. 1,4-kratno povečanje celotne izpostavljenosti trifluridinu pri bolnikih s hudo ledvično okvaro; C_{max} je ostal podoben. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic je bila celotna izpostavljenost tipiracilijevemu kloridu pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro po ponavljajočem se odmerjanju 2,3-krat oz. 4,1-krat večja, kar je bilo povezano

z vedno bolj zmanjšanim očistkom pri vedno večji ledvični okvari. Farmakokinetike trifluridina in tipiracilijevega klorida pri bolnikih s končno stopnjo ledvične bolezni (očistek kreatinina < 15 ml/min ali potreba po dializi) niso preučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize parametri spremljanja delovanja jeter, vključno z alkalno fosfatazo (AF, 36 – 2322 U/l), aspartat-aminotransferazo (AST, 11 – 197 U/l), alanin-aminotransferazo (ALT, 5 – 182 U/l) in celotnim bilirubinom (0,17 – 3,20 mg/dl), niso bili hkratne spremenljivke farmakokinetičnih parametrov niti trifluridina niti tipiracilijevega klorida. Ugotovili so, da serumski albumin značilno vpliva na očistek trifluridina, in sicer z negativno povezanostjo. Pri nizkih vrednostih albumina od 2,2 do 3,5 g/dl, so bile ustrezne vrednosti očistka od 4,2 do 3,1 l/h.

V namenski študiji so vrednotili farmakokinetiko trifluridina in tipiracilijevega klorida pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro (skupina B oziroma C po kriterijih Nacionalnega Inštituta za raka [NCI – National Cancer Institute]) in pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Na osnovi omejenih podatkov z znatno variabilnostjo niso opazili nobenih statistično značilnih razlik v farmakokinetiki med bolniki z normalnim delovanjem jeter in bolniki z blago ali zmerno jetrno okvaro. Niti pri trifluridinu niti pri tipiracilijevemu kloridu niso opazili korelacije med farmakokinetičnimi parametri in AST ali/in skupnim bilirubinom v krvi. Razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) in razmerje akumulacije trifluridina in tipiracilijevega klorida sta bila pri bolnikih z zmerno, blago jetrno okvaro in normalnim delovanjem jeter podobna. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2).

Gastrektomija

Vpliva gastrektomije na farmakokinetične parametre v populacijski farmakokinetični analizi ni bilo mogoče ovrednotiti, ker je bilo le malo bolnikov po gastrektomiji (1 % vseh bolnikov).

Študije medsebojnega delovanja *in vitro*

Trifluridin je substrat TPaze, a se ne presnavlja s citokromom P450 (CYP). Tipiracilijev klorid se ne presnavlja niti v S9 frakciji humanih jeter niti v krioprezerviranih humanih hepatocitih.

Študije *in vitro* so pokazale, da trifluridin, tipiracilijev klorid in FTY (neaktiven presnovek trifluridina) ne zavirajo testiranih izoform CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4/5). Vrednotenje *in vitro* je pokazalo, da trifluridin, tipiracilijev klorid in FTY nimajo inducirajočega učinka na humane CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4/5. Zato ni pričakovati, da bi bila trifluridin in tipiracilijev klorid vključena v pomembno medsebojno delovanje z drugimi zdravili prek CYP.

Vrednotenje trifluridina in tipiracilijevega klorida *in vitro* so izvajali z uporabo humanih privzemnih in izločevalnih prenašalcev (trifluridin z MDR1, OATP1B1, OATP1B3 in BCRP, tipiracilijev klorid z OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 in BCRP). Na osnovi študij *in vitro* niti trifluridin niti tipiracilijev klorid nista inhibitorja ali substrata privzemnih in izločevalnih prenašalcev pri človeku, z izjemo OCT2 in MATE1. Tipiracilijev klorid je *in vitro* zaviral prenašalca OCT2 in MATE1, a v znatno višjih koncentracijah kot je plazemska C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku. Zato je malo verjetno, da bi bil v priporočenih odmerkih zaradi zaviranja OCT2 in MATE1 vključen v medsebojno delovanje z drugimi zdravili. Sočasna uporaba zdravila Lonsurf z zaviralci OCT2 in MATE1 lahko vpliva na prenos tipiracilijevega klorida z OCT2 in MATE1.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost in varnost zdravila Lonsurf pri metastatskem kolorektalnem raku so primerjali med skupino z veliko izpostavljenostjo (> mediana) in skupino z majhno izpostavljenostjo (\leq mediana) na osnovi mediane vrednosti AUC trifluridina. OS je bil bolj ugoden v skupini z večjim AUC kot pri

skupini z majhnim AUC (mediana OS 9,3 meseca v primerjavi z 8,1 meseca). Obe skupini na osnovi AUC sta bili v času spremljanja bolj zmogljivi kot skupina, ki je prejela placebo. Pojavnost nevtropenije ≥ 3 . stopnje je bila večja v skupini z večjim AUC trifluridina (47,8 %) kot v skupini z manjšim AUC trifluridina (30,4 %).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Toksikološka ocena trifluridina/tipiracilijevega klorida je bila izvedena na podganah, psih in opicah. Ugotovljeni ciljni organi so bili limfatični in hematopoetski sistem ter gastrointestinalni trakt. Vse spremembe, to so levkopenija, anemija, hipoplazija kostnega mozga, atrofične spremembe v limfatičnih in hematopoetskih tkivih ter gastrointestinalnem traktu, so bile reverzibilne v 9 tednih po ukinitvi zdravlila. Pri podganah, ki so jim dajali trifluridin/tipiracilijev klorid, so opazili beljenje, lomljenje in nepravilno izraščanje zob; omenjene spremembe se smatrajo specifične za glodalce in niso pomembne za ljudi.

Kancerogenost in mutagenost

Dolgoročnih študij kancerogenega potenciala trifluridina/tipiracilijevega klorida pri živalih niso izvedli. Trifluridin je bil genotoksičen v preskusu povratne mutacije pri bakterijah, preskusu kromosomskih aberacij pri kultiviranih sesalskih celicah in preskusu mikronukleusov pri miših. Zdravilo Lonsurf je zato treba obravnavati kot potencialen kancerogen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Rezultati študij pri živalih ne kažejo, da bi trifluridin in tipiracilijev klorid vplivala na plodnost pri podganjih samcih in samicah. Povečanje števila rumenih telesc in števila vsajenih embrijev, ki so ga opazili pri podganjih samicah pri velikih odmerkih, ni bilo ocenjeno kot škodljivo (glejte poglavje 4.6). Zdravilo Lonsurf je pri brejih podganjih samicah pri odmerkih, ki so bili manjši od klinične izpostavljenosti, povzročilo embriofetalno smrtnost in toksičnost. Študij toksičnosti na perinatalni in postnatalni razvoj niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
predgelirani koruzni škrob
stearinska kislina

Filmska obloga

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
makrogol (8000)
titanov dioksid (E171)
magnezijev stearat

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
makrogol (8000)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
magnezijev stearat

Črnilo

šelak
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
karnauba vosek
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti z laminiranim sušilnim sredstvom (kalcijev oksid), ki vsebujejo 10 tablet.

Eno pakiranje vsebuje 20, 40 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po rokovanju s tabletami si je treba umiti roke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1096/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. april 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 14. december 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete
trifluridin/tipiracil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

20 filmsko obloženih tablet
40 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1096/001 20 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1096/002 40 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1096/003 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lonsurf 15 mg/6.14 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lonsurf 15 mg/6,14 mg tablete
trifluridin/tipiracil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete
trifluridin/tipiracil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

20 filmsko obloženih tablet
40 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1096/004 20 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1096/005 40 filmsko obloženih tablet
EU/1/16/1096/006 60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lonsurf 20 mg/8.19 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tablete
trifluridin/tipiracil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete
Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete
trifluridin/tipiracil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Lonsurf in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lonsurf
3. Kako jemati zdravilo Lonsurf
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lonsurf
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lonsurf in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lonsurf je vrsta kemoterapije za zdravljenje raka, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo citostatiki (antimetaboliti).

Zdravilo Lonsurf vsebuje dve različni učinkovini: trifluridin in tipiracil.

- Trifluridin zavira rast rakavih celic.
- Tipiracil preprečuje razgradnjo trifluridina v telesu in mu tako pomaga, da deluje dlje časa.

Zdravilo Lonsurf uporabljamo za zdravljenje odraslih z rakom debelega črevesa ali danke – t.i. kolorektalnim rakom, in rakom želodca (vključno z rakom prehoda med požiralnikom in želodcem).

- Uporabljamo ga za zdravljenje raka, ki se je razširil na druge dele telesa (metastaze).
- Uporablja se potem, ko druga zdravila niso pomagala, ali v primeru, da druga zdravila za vas niso primerna.

Zdravilo Lonsurf se lahko daje v kombinaciji z bevacizumabom. Pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo bevacizumaba. Če imate kakršna koli vprašanja o tem zdravilu, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lonsurf

Ne jemljite zdravila Lonsurf

- Če ste alergični na trifluridin ali tipiracil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Ne jemljite zdravila Lonsurf, če navedeno velja za vas. Če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Lonsurf posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lonsurf se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate težave z ledvicami,

- imate težave z jetri.

Če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Lonsurf posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje lahko povzroči naslednje neželene učinke (glejte poglavje 4):

- zmanjšano število določenih tipov belih krvnih celic (nevtropenija), ki so pomembni za obrambo telesa pred okužbami z bakterijami in glivami. Kot posledica nevtropenije se lahko pojavita zvišana telesna temperatura (febrilna nevtropenija) in okužbe krvi (septični šok);
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija);
- zmanjšano število trombocitov v krvi (trombocitopenija), ki so pomembni pri ustavljanju krvavitvev z zlepljanjem in s strjevanjem ob poškodbah krvnih kapilar;
- prebavne težave.

Preiskave in pregledi

Pred vsakim ciklom zdravljenja z zdravilom Lonsurf bo vaš zdravnik naročil preiskave krvi. Z novim ciklom zdravljenja boste začeli vsake 4 tedne. Preiskave so potrebne, ker lahko zdravilo Lonsurf včasih vpliva na krvne celice.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker morda pri njih ne deluje ali ni varno.

Druga zdravila in zdravilo Lonsurf

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, ter zdravila rastlinskega izvora. Zdravilo Lonsurf namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Prav tako lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Lonsurf.

Zdravnika ali farmacevta morate še posebej obvestiti, če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, kot je zidovudin. Če jemljete zdravilo Lonsurf, zidovudin namreč lahko ne deluje dovolj dobro. Posvetujte se z zdravnikom, ali je potrebna menjava zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV.

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas (oz. niste prepričani, ali se nanaša na vas), se pred jemanjem zdravila Lonsurf posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Lonsurf lahko škoduje nerojenemu otroku.

Če zanosite, se boste morali vi in vaš zdravnik odločiti, ali so koristi zdravila Lonsurf večje od tveganja za škodljive učinke na vašega otroka.

Med zdravljenjem z zdravilom Lonsurf ne smete dojiti, saj ni znano, ali zdravilo Lonsurf prehaja v materino mleko.

Kontracepcija

Med zdravljenjem s tem zdravilom ne smete zanositi, ker lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Med jemanjem tega zdravila in še 6 mesecev po zaključenem zdravljenju morate vi in vaš partner oz. partnerica uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Če med tem časom vi ali vaša partnerica zanosite, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom.

Plodnost

Zdravilo Lonsurf lahko vpliva na vašo sposobnost imeti otroke. Pred jemanjem zdravila se za nasvet obrnite na zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Lonsurf spremeni vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če občutite simptome, ki vplivajo na vašo zbranost in odzivnost, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Lonsurf vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Lonsurf

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko tablet zdravila vzeti

- Zdravnik bo odločil, kateri je pravi odmerek za vas – odmerek je odvisen od vaše telesne mase, višine in tega, ali imate težave z ledvicami.
- Zdravilo Lonsurf je na voljo v dveh jakostih. Zdravnik vam bo za vaš predpisani odmerek lahko predpisal obe jakosti zdravila.
- Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet vzeti vsakokrat.
- Odmerek boste vzeli 2-krat na dan.

Kdaj jemati zdravilo

Zdravilo Lonsurf boste jemali 10 dni v prvih 2 tednih, nato boste imeli 2 tedna premora. To 4-tedensko obdobje se imenuje cikel zdravljenja, ki sledi naslednji posebni shemi odmerjanja:

- **1. teden**
 - Odmerek jemljite 5 dni 2-krat na dan.
 - Nato imate 2 dni premora – brez zdravila.
- **2. teden**
 - Odmerek jemljite 5 dni 2-krat na dan.
 - Nato imate 2 dni premora – brez zdravila.
- **3. teden**
 - Brez zdravila.
- **4. teden**
 - Brez zdravila.

Potem boste začeli naslednji 4-tedenski cikel zdravljenja po zgornji shemi.

Kako jemati zdravilo

- Zdravilo jemljite skozi usta.
- Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode.
- Zdravilo vzemite največ 1 uro po jutranjem in večernem obroku.
- Po rokovanju s tabletami zdravila si umijte roke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lonsurf, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lonsurf, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite škatlo(e) zdravil(a).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lonsurf

- Če ste pozabili vzeti odmerek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri jemanju tega zdravila, če ga jemljete samostojno ali v kombinaciji z bevacizumabom, se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika** (veliko neželenih učinkov se kaže v laboratorijskih izvidih – na primer tisti, ki vplivajo na krvne celice):

- nevtropenija (*zelo pogosti*), febrilna nevtropenija (*pogosti*) in septični šok (*redki*). Znaki vključujejo mraženje, zvišano telesno temperaturo, potenje ali druge znake bakterijske ali glivične okužbe (glejte poglavje 2);
- anemija (*zelo pogosti*). Znaki vključujejo občutek zasoplosti, utrujenosti ali blede kožo (glejte poglavje 2);
- bruhanje (*zelo pogosti*) in driska (*zelo pogosti*), ki lahko vodita v dehidracijo, če sta hudi ali dolgotrajni;
- hude prebavne težave: bolečina v trebuhu (*pogosti*), ascites (*redki*), kolitis (*občasni*), akutni pankreatitis (*redki*), ileus (*občasni*) in subileus (*redki*). Znaki vključujejo možno bolečino v želodcu ali prebavilih, ki je lahko povezana z bruhanjem, zaporo ali delno zaporo črevesja, zvišano telesno temperaturo ali otekanjem trebušne votline;
- trombocitopenija (*zelo pogosti*). Znaki vključujejo neobičajne modrice ali krvavitve (glejte poglavje 2);
- pljučna embolija (*občasni*): krvni strdki v pljučih. Znaki vključujejo zasoplost in bolečino v prsih ali nogah;
- pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo, so poročali o intersticijski bolezni pljuč. Znaki vključujejo težko dihanje, zasoplost s kašljem ali zvišano telesno temperaturo.

Nekateri od teh resnih neželenih učinkov lahko vodijo v smrt.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, če opazite kateri koli neželeni učinek. Mnogi neželeni učinki so razvidni iz laboratorijskih preiskav – na primer tisti, ki vplivajo na krvne celice. Zdravnik bo prek vaših izvidov preiskav spremljal te neželene učinke.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zmanjšan apetit
- občutek hude utrujenosti
- siljenje na bruhanje (navzea)
- znižanje vrednosti belih krvnih celic, imenovanih levkociti – kar lahko poveča tveganje za okužbe
- otekanje sluznic v ustih

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- zvišana telesna temperatura
- izguba las
- izguba telesne mase
- spremembe okusa
- zaprtje
- občutek splošnega slabega počutja
- nizka vrednost albumina v krvi
- zvišanje vrednosti bilirubina v krvi – kar lahko povzroči rumeno obarvanje kože ali oči
- znižanje števila belih krvnih celic, imenovanih limfociti – kar lahko poveča tveganje za okužbe
- otekanje dlani ali nog ali stopal
- bolečina ali težave v ustih
- otekanje sluznic – lahko v nosu, žrelu, očeh, nožnici, pljučih ali črevesju
- zvišanje jetrnih encimov
- beljakovine v urinu
- izpuščaji, srbeča ali suha koža
- zasoplost, okužbe dihalnih poti ali pljuč, okužbe v prsnem košu
- virusna okužba
- bolečina v sklepih

- omotica, glavobol
- visok krvni tlak
- razjede v ustih
- bolečina v mišicah

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nizek krvni tlak
- izvidi krvnih preiskav, ki kažejo na težave pri strjevanju krvi, zaradi česar lažje nastopi krvavitev
- bolj izrazit srčni utrip, bolečina v prsnem košu
- nenormalno povečanje ali zmanjšanje srčne frekvence
- zvišanje števila belih krvnih celic
- zvišanje števila belih krvnih celic, imenovanih monociti
- zvišanje vrednosti laktatne dehidrogenaze v krvi
- nizke vrednosti fosfatov, natrija, kalija ali kalcija v krvi
- znižanje vrednosti belih krvnih celic, imenovanih monociti – kar lahko poveča tveganje za okužbe
- visok krvni sladkor (hiperglikemija), zvišanje vrednosti sečnine, kreatinina in kalija v krvi
- izvid krvne preiskave, ki kaže na vnetje (zvišana vrednost C-reaktivnega proteina)
- vrtoglavica (vertigo)
- izcedek ali krvavitev iz nosu, težave s sinusi
- vneto žrelo, hripav glas, težave z glasom
- rdeče, srbeče oko, vnetje oči, solzne oči
- dehidracija
- občutek napihnjenosti, vetrovi, prebavne motnje
- vnetje v spodnjem delu prebavnega trakta
- otekanje ali krvavitev v črevesju
- vnetje ali povečano izločanje kisline v želodcu ali požiralniku, refluks
- boleč jezik, siljenje na bruhanje
- zobna gniloba, težave z zobmi, okužbe dlesni
- vročinski oblivi
- bolečina ali nelagodje v rokah in nogah
- bolečina, vključno z bolečino zaradi raka
- bolečina v kosteh, mišična šibkost ali krči v mišicah
- občutek mraza
- pasovec (bolečina in mehurčkast izpuščaj na koži nad živčnimi potmi, prizadetimi zaradi vnetja živcev z virusom herpes zoster)
- boleznijeter
- vnetje ali okužba žolčevodov
- odpoved ledvic
- kašelj, vnetje sinusov, žrela
- okužba mehurja
- kri v urinu
- težave pri odvajanju urina (zadrževanje urina), nesposobnost zadrževanja urina (inkontinenca)
- spremembe menstrualnega cikla
- anksioznost
- manj hude nevrološke težave
- izbočen srbeč izpuščaj, koprivnica, akne
- čezmerno potenje, težave z nohti
- težave s spanjem in uspavanjem
- občutek otrplosti ali mravljinčenja v dlaneh ali stopalih
- pordelost, otekanje, bolečina v dlaneh in podplatih (sindrom roka – noga)

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- vnetje in okužba v črevesju

- atletsko stopalo – glivična okužba stopal, okužba s kvasovkami
- znižanje vrednosti belih krvnih celic, imenovanih granulociti – kar lahko poveča tveganje za okužbe
- otekanje ali bolečina v palcih na nogah
- otekanje sklepov
- zvišane vrednosti elektrolitov v krvi
- pekoč občutek, neprijetna občutljivost za dotik, povečanje ali izguba občutljivosti za dotik
- omedlevica (sinkopa)
- težave z vidom, kot so zamegljen vid, dvojni vid, zmanjšan vid, katarakta
- suhe oči
- bolečina v ušesu
- vnetje v zgornjem delu prebavnega trakta
- bolečina v zgornjem ali spodnjem predelu prebavnega trakta
- nabiranje tekočine v pljučih
- slab zadah, težave z dlesnimi, krvavitev iz dlesni
- polipi v ustih
- vnetje ali krvavitev v črevesju
- povečanje premera žolčevodov
- izbočena rdeča koža, mehurji, odstopanje kože
- občutljivost na svetlobo
- vnetje mehurja
- spremembe v izvidih urina
- krvni strdki, npr. v možganih ali nogah
- spremembe v zapisu srčnega ritma (EKG - elektrokardiogram)
- nizke vrednosti celotnih proteinov v krvi.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lonsurf

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lonsurf

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložena tableta

- Učinkovini sta trifluridin in tipiracil. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila.
- Druge sestavine so:

- jedro tablete: laktoza monohidrat, predgelirani koruzni škrob in stearinska kislina (glejte poglavje Zdravilo Lonsurf vsebuje laktozo);
- filmska obloga: hipromeloza, makrogol (8000), titanov dioksid (E171) in magnezijev stearat;
- črnilo: šelak, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), indigotin (E132), karnauba vosek in smukec.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložena tableta

- Učinkovini sta trifluridin in tipiracil. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila.
- Druge sestavine so:
 - jedro tablete: laktoza monohidrat, predgelirani koruzni škrob in stearinska kislina (glejte poglavje Zdravilo Lonsurf vsebuje laktozo);
 - filmska obloga: hipromeloza, makrogol (8000), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172) in magnezijev stearat;
 - črnilo: šelak, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), indigotin (E132), karnauba vosek in smukec.

Izgled zdravila Lonsurf in vsebina pakiranja

Zdravilo Lonsurf 15 mg/6,14 mg je v obliki belih, bikonveksnih, okroglih filmsko obloženih tablet s sivo oznako "15" na eni ter "102" in "15 mg" na drugi strani.

Zdravilo Lonsurf 20 mg/8,19 mg je v obliki blede rdečih, bikonveksnih, okroglih filmsko obloženih tablet s sivo oznako "20" na eni ter "102" in "20 mg" na drugi strani.

Vsako pakiranje vsebuje 20 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 10 tablet) ali 40 filmsko obloženih tablet (4 pretisne omote po 10 tablet) ali 60 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 10 tablet). V folijo vsakega pretisnega omota je vključeno sušilno sredstvo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.