

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmovertrukne tabletter

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg trifluridin og 6,14 mg tipiracil (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 90,735 mg lactosemonohydrat.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg trifluridin og 8,19 mg tipiracil (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 120,980 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmovertrukne tabletter

Tabletten er en hvid, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet med en diameter på 7,1 mm og en tykkelse på 2,7 mm, præget med "15" på den ene side og "102" og "15 mg" på den anden side med gråt blæk.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmovertrukne tabletter

Tabletten er en bleggrød, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet med en diameter på 7,6 mm og en tykkelse på 3,2 mm, præget med "20" på den ene side og "102" og "20 mg" på den anden side med gråt blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kolorektal cancer

Lonsurf er indiceret i kombination med bevacizumab til behandling af metastatisk kolorektal cancer hos voksne patienter, som har modtaget to tidligere behandlingsregimer mod cancer, herunder fluorpyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, anti-VEGF-midler og/eller anti-EGFR-midler.

Lonsurf er indiceret som monoterapi til behandling af metastatisk kolorektal cancer hos voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med, eller som ikke anses som kandidater til, tilgængelige behandlinger, herunder fluorpyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi, anti-VEGF-midler, og anti-EGFR-midler.

Gastrisk cancer

Lonsurf er indiceret som monoterapi til behandling af metastatisk gastrisk cancer hos voksne patienter, herunder adenokarcinom i den gastroøsofageale overgang, som tidligere er blevet behandlet med mindst to forudgående systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Lonsurf bør ordineres af læger med erfaring i administration af anticancerbehandling.

Dosering

Den anbefalede startdosis af Lonsurf hos voksne, som monoterapi eller i kombination med bevacizumab, er 35 mg/m²/dosis administreret oralt to gange dagligt på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dages-cyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).

Når Lonsurf bruges i kombination med bevacizumab til behandling af metastatisk kolorektal cancer, er dosen af bevacizumab 5 mg/kg legemsvægt, som gives en gang hver 2. uge. Der henvises til den fulde produktinformation for bevacizumab.

Dosis beregnes ud fra kroppens overfladeareal (*body surface area*, BSA) (se tabel 1). Dosis må ikke overstige 80 mg.

Hvis en dosis glemmes eller undlades, må patienten ikke tage den glemte dosis.

Tabel 1 – Beregning af startdosis ud fra BSA

Startdosis	BSA (m ²)	Dosis i mg (2x dagligt)	Tabletter pr. dosis (2 × dagligt)		Total daglig dosis (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

Anbefalede dosisjusteringer

Dosisjustering kan være nødvendig, baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Maksimalt 3 dosisreduktioner er tilladt til en minimumdosis på 20 mg/m² to gange dagligt. Oprapning af dosis efter dosisreduktion er ikke tilladt.

I tilfælde af hæmatologisk og/eller ikke-hæmatologisk toksicitet skal patienten følge kriterierne for doseringsafbrydelse, doseringsgenoptagelse og dosisreduktion i tabel 2, tabel 3 og tabel 4.

Tabel 2 – Kriterier for doseringsafbrydelse og doseringsgenoptagelse ved hæmatologisk toksicitet relateret til myelosuppression

Parameter	Kriterie for doseringsafbrydelse	Kriterie for doseringsgenoptagelse ^a
Neutrofiler	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocytter	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Kriterierne for doseringsgenoptagelse er gældende for alle patienter ved starten af næste cyklus, uanset om kriterierne for doseringsafbrydelse blev mødt eller ej.

Tabel 3 – Anbefalede dosisjusteringer for Lonsurf ved hæmatologiske og ikke-hæmatologiske bivirkninger

Bivirkninger	Anbefalede dosis modifikationer
<ul style="list-style-type: none"> • Febril neutropeni • CTCAE* grad 4 neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) eller trombocytopeni ($< 25 \times 10^9/l$), som resulterer i mere end 1 uges forsinkelse i start af næste cyklus • CTCAE* grad 3 eller grad 4 ikke-hæmatologisk bivirkning med undtagelse af grad 3 kvalme og/eller opkastning, som kontrolleres med antiemetisk behandling, og diarré, som reagerer på anti-diarré-lægemidler 	<ul style="list-style-type: none"> • Afbryd doseringen, indtil bivirkningen bliver grad 1 eller som ved <i>baseline</i> • Ved genoptagelse af dosering nedsættes dosisniveauet med $5 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ fra det tidligere dosisniveau (tabel 4) • Dosisreduktion er tilladt til en minimumdosis på $20 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ to gange dagligt (eller $15 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ to gange dagligt ved svært nedsat nyrefunktion) • Øg ikke dosis, efter den er reduceret

* Fælles bivirkningsterminologi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Tabel 4 – Dosisreduktioner ud fra BSA

Reduceret dosis	BSA (m ²)	Dosis i mg (2x dagligt)	Tabletter pr. dosis (2 x dagligt)		Total daglig dosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Niveau 1-dosisreduktion: Fra 35 mg/m² til 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 – 1,24	35	1	1	70
	1,25 – 1,39	40	0	2	80
	1,40 – 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
Niveau 2-dosisreduktion: Fra 30 mg/m² til 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

Reduceret dosis	BSA (m ²)	Dosis i mg (2x dagligt)	Tabletter pr. dosis (2 x dagligt)		Total daglig dosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Niveau 3-dosisreduktion: Fra 25 mg/m² til 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 Ved en total daglig dosis på 50 mg skal patienten tage en 20 mg/8,19 mg tablet om morgenen og to 15 mg/6,14 mg tabletter om aftenen.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

- *Let nedsat nyrefunktion (CrCl 60 til 89 ml/min) og moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til 59 ml/min)*

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

- *Svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 til 29 ml/min)*

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion anbefales en startdosis på 20 mg/m² to gange dagligt (se pkt. 4.4 og 5.2). En dosisreduktion til en minimumdosis på 15 mg/m² to gange dagligt er tilladt baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet (se tabel 5). Optrapning af dosis efter dosisreduktion er ikke tilladt.

I tilfælde af hæmatologisk og/eller ikke-hæmatologisk toksicitet skal patienten følge kriterierne for doseringsafbrydelse, doseringsgenoptagelse og dosisreduktion i tabel 2, tabel 3 og tabel 5.

Tabel 5 – Startdosis og dosisreduktion hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ud fra BSA

Reduceret dosis	BSA (m ²)	Dosis i mg (2 x dagligt)	Tabletter pr. dosis (2 x dagligt)		Total daglig dosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Startdosis					
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
Dosisreduktion: Fra 20 mg/m² til 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 Ved en total daglig dosis på 50 mg skal patienten tage en 20 mg/8,19 mg tablet om morgenen og to 15 mg/6,14 mg tabletter om aftenen.

- *Terminal nyresygdom (CrCl under 15 ml/min eller som kræver dialyse)*

Administration anbefales ikke til patienter med terminal nyresygdom, da der ikke foreligger data for denne patientgruppe (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

- *Let nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

- *Moderat eller svært nedsat leverfunktion*

Administration anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion ved *baseline* (*National Cancer Institute* [NCI] *Criteria* gruppe C og D, defineret ved total-bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$), da der er observeret en højere forekomst af hyperbilirubinæmi grad 3 og 4 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion ved *baseline*, selvom dette er baseret på meget begrænsede data (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2).

Der er begrænsede effekt- og sikkerhedsdata fra patienter over 75 år.

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Lonsurf hos den pædiatriske population til indikationerne metastatisk kolorektal cancer og metastatisk gastrisk cancer.

Race

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis på baggrund i patientens race (se pkt. 5.1 og 5.2). Der er begrænsede data fra anvendelse af Lonsurf til sorte/afroamerikanske patienter, men der er ikke biologisk rationale for at forvente nogen forskel mellem denne undergruppe og den samlede population.

Administration

Lonsurf er til oral anvendelse. Tabletterne skal tages sammen med et glas vand en time efter afslutning af morgen- og aftenmåltiderne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Knoglemarvssuppression

Lonsurf forårsagede en stigning i forekomsten af myelosuppression, herunder anæmi, neutropeni, leukopeni og trombocytopeni.

For at overvåge toksiciteten skal komplet blodtælling foretages før initiering af behandlingen samt efter behov, men som minimum før hver behandlingscyklus.

Behandling må ikke startes, hvis det absolutte neutrofilantal er $< 1,5 \times 10^9/l$, hvis trombocytallet er $< 75 \times 10^9/l$, eller hvis patienten har en uafklaret grad 3 eller 4 ikke-hæmatologisk klinisk relevant toksicitet fra tidligere behandlinger.

Der er rapporteret alvorlige infektioner efter behandling med Lonsurf (se pkt. 4.8). Da størstedelen blev rapporteret i forbindelse med knoglemarvssuppression, skal patientens tilstand overvåges nøje, og passende behandling, såsom antimikrobielle midler og granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), skal administreres som klinisk indiceret. I RECOURSE-, TAGS- og SUNLIGHT-studierne fik henholdsvis 9,4 %, 17,3 % og 19,5 % af patienterne i Lonsurf-gruppen G-CSF, hovedsageligt anvendt terapeutisk. I SUNLIGHT-studiet fik 29,3 % af patienterne i Lonsurf-bevacizumab-gruppen G-CSF, herunder 16,3 % til terapeutisk anvendelse.

Gastrointestinal toksicitet

Lonsurf forårsagede en stigning i forekomsten af gastrointestinal toksicitet, herunder kvalme, opkastning og diarré.

Patienter med kvalme, opkastning, diarré og andre gastrointestinale bivirkninger skal overvåges nøje, og antiemetisk, anti-diarré og andre foranstaltninger, såsom væske/elektrolyt-substitutionsbehandling skal administreres som klinisk indiceret. Doseringsmodifikation (udskydelse og/eller dosisreduktion) skal foretages efter behov (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Lonsurf anbefales ikke til patienter med terminal nyresygdom (kreatininclearance [CrCl] < 15 ml/min) eller patienter, som kræver dialyse, da Lonsurf ikke er undersøgt hos denne patientgruppe (se pkt. 5.2). Den globale bivirkningsforekomst er den samme hos undergrupper med normal nyrefunktion (CrCl ≥ 90 ml/min), let nedsat nyrefunktion (CrCl = 60-89 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (CrCl = 30-59 ml/min). Forekomsten af alvorlige, svære bivirkninger og bivirkninger, som medfører dosismodifikation, har tendens til at øges i takt med stigende niveauer af nedsat nyrefunktion. I tillæg blev en højere eksponering for trifluridin og tipiracilhydrochlorid observeret hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl = 15-29 ml/min) og justeret startdosis på 20 mg/m² to gange dagligt havde en sikkerhedsprofil i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for Lonsurf hos patienter med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion. Deres eksponering for trifluridin var den samme som hos patienter med normal nyrefunktion og deres eksponering for tipiracilhydrochlorid var højere sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion, let og moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion bør overvåges nøje under behandlingen med Lonsurf. Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion bør overvåges oftere for hæmatologisk toksicitet.

Nedsat leverfunktion

Lonsurf anbefales ikke til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion ved *baseline* (*National Cancer Institute* [NCI] *Criteria* gruppe C og D, defineret ved total-bilirubin $> 1,5 \times$ ULN), da der er observeret en højere forekomst af hyperbilirubinæmi grad 3 og 4 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion ved *baseline*, selvom dette er baseret på meget begrænsede data (se pkt. 5.2).

Proteinuri

Monitorering af proteinuri med urinstix anbefales før start og under behandlingen (se pkt. 4.8).

Lactoseintolerans

Lonsurf indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro studier indikerede, at trifluridin, tipiracilhydrochlorid og 5-[trifluormethyl] uracil (FTY) ikke hæmmer aktiviteten af humane CYP-isozymer. *In vitro* evaluering indikerede, at trifluridin, tipiracilhydrochlorid og FTY ikke har induktiv effekt på humane CYP-isozymer (se pkt. 5.2).

In vitro studier indikerede, at trifluridin er et substrat for nukleosid-transportørerne CNT1, ENT1 og ENT2. Derfor er forsigtighed påkrævet, når der anvendes lægemidler, der interagerer med disse transportører. Tipiracilhydrochlorid er substrat for OCT2 og MATE1, derfor kan koncentrationen blive øget, når Lonsurf administreres samtidig med hæmmere af OCT2 eller MATE1.

Forsigtighed er påkrævet ved brug sammen med lægemidler, som er substrater for human thymidinkinase, f.eks. zidovudin. Disse lægemidler kan, hvis de anvendes samtidigt med Lonsurf, konkurrere med effectoren trifluridin om aktivering via thymidinkinaser. Når der anvendes antivirale lægemidler, som er substrater for human thymidinkinase, skal der derfor monitoreres for muligt nedsat effekt af det antivirale lægemiddel, og det bør overvejes at skifte til et andet antiviralt lægemiddel, der ikke er et substrat for human thymidinkinase, som f.eks. lamivudin, didanosin og abacavir (se pkt. 5.1).

Det vides ikke, om Lonsurf kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler. Derfor skal kvinder, der anvender et hormonelt præventionsmiddel, også anvende en barriere-præventionsmetode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Prævention til mænd og kvinder

Baseret på resultater fra dyr kan trifluridin forårsage fosterskader ved administration til gravide kvinder. Kvinder bør undgå at blive gravide, mens de tager Lonsurf og i op til 6 måneder efter endt behandling. Kvinder i den fertile alder skal derfor bruge meget effektive præventionsmidler, mens de tager Lonsurf og i 6 måneder efter, behandlingen er stoppet. Det vides i øjeblikket ikke, om Lonsurf kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler, og derfor bør kvinder, der anvender hormonale præventionsmidler, også anvende en barriere-præventionsmetode. Mænd, med en partner i den fødedygtige alder, skal anvende sikker kontrception under behandlingen og i op til 6 måneder efter seponering af behandlingen.

Graviditet

Der er ikke tilgængelige data fra anvendelse af Lonsurf til gravide kvinder. Baseret på virkningsmekanismen er trifluridin mistænkt for at forårsage medfødte misdannelser, når det administreres under graviditet. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Lonsurf bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Lonsurf.

Amning

Det vides ikke, om Lonsurf eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at trifluridin, tipiracilhydrochlorid og/eller deres metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning bør afbrydes under behandling med Lonsurf.

Fertilitet

Der er ikke tilgængelige data om virkningerne af Lonsurf på menneskets fertilitet. Resultater af dyrestudier indikerede ikke en effekt af Lonsurf på hanlig eller hunlig fertilitet (se pkt. 5.3). Patienter, som ønsker at få børn, bør tilrådes at søge rådgivning vedrørende reproduktion og at få foretaget kryokonservering af enten ovum eller sæden, før de starter behandling med Lonsurf.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lonsurf påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed, svimmelhed og utilpashed kan forekomme under behandlingen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De alvorligste observerede bivirkninger hos patienter, der fik Lonsurf, er knoglemarvssuppression og gastrointestinal toksicitet (se pkt. 4.4).

Lonsurf som monoterapi

Sikkerhedsprofilen for Lonsurf som monoterapi er baseret på poolede data fra 1 114 patienter med metastatisk kolorektal eller gastrisk cancer i kontrollerede kliniske fase III-studier.

De hyppigste bivirkninger ($\geq 30\%$) er neutropeni (53 % [34 % \geq grad 3]), kvalme (31 % [1 % \geq grad 3]), træthed (31 % [4 % \geq grad 3]) og anæmi (30 % [11 % \geq grad 3]). De bivirkninger, som hyppigst ($\geq 2\%$) resulterede i seponering af behandlingen, dosisreduktion, dosisudskydelse eller doseringsafbrydelse, var neutropeni, anæmi, træthed, leukopeni, trombocytopeni, diarré og kvalme.

Lonsurf i kombination med bevacizumab

Sikkerhedsprofilen for Lonsurf i kombination med bevacizumab er baseret på data fra 246 patienter med metastatisk kolorektal cancer i det kontrollerede kliniske fase III-studie (SUNLIGHT).

De hyppigste bivirkninger ($\geq 30\%$) er neutropeni (69 % [48 % \geq grad 3]), træthed (35 % [3 % \geq grad 3]) og kvalme (33 % [1 % \geq grad 3]).

De hyppigste bivirkninger ($\geq 2\%$), der resulterede i seponering af Lonsurf, dosisreduktion, dosisudskydelse eller doseringsafbrydelse af Lonsurf ved brug i kombination med bevacizumab, var neutropeni, træthed, trombocytopeni, kvalme og anæmi.

Når Lonsurf blev anvendt i kombination med bevacizumab, var hyppigheden af følgende bivirkninger forhøjet sammenlignet med Lonsurf som monoterapi: neutropeni (69 % versus 53 %), svær neutropeni (48 % versus 34 %), trombocytopeni (24 % versus 16 %), stomatitis (11 % versus 6 %).

Tablet over bivirkninger

De bivirkninger, der blev observeret hos 533 behandlede patienter med metastatisk kolorektal cancer i det placebokontrollerede kliniske fase III-studie (RECOURSE), hos 335 behandlede patienter med metastatisk gastrisk cancer i det placebokontrollerede kliniske fase III-studie (TAGS), hos 246 patienter behandlet med Lonsurf som monoterapi og hos 246 patienter behandlet med Lonsurf i kombination med bevacizumab for metastatisk kolorektal cancer i det kontrollerede kliniske fase III-studie (SUNLIGHT), er vist i tabel 6. De er klassificeret i henhold til systemorganklasse (SOC) og den relaterede MedDRA- (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) term, som anvendes til at beskrive en bestemt lægemiddelbivirkning og dens synonymer og relaterede tilstande.

Bivirkninger, der vides at forekomme ved behandling med Lonsurf alene eller ved behandling med bevacizumab, kan forekomme under behandling med disse lægemidler i kombination, også hvis disse bivirkninger ikke er blevet indberettet i kliniske forsøg med kombinationsbehandling.

Bivirkningerne er grupperet efter frekvens. Frekvensgrupperne er defineret ud fra følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Table 6 – Bivirkninger rapporteret i kliniske studier hos patienter behandlet med Lonsurf

Systemorganklasse (MedDRA) ^a	Bivirkninger	Hyppighed	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
Infektioner og parasitære sygdomme	Nedre luftvejsinfektion	Almindelig	-
	Neutropenisk sepsis	Ikke almindelig	-
	Infektion i galdevejene	Ikke almindelig	-
	Infektion	Ikke almindelig	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Bakteriel infektion	Ikke almindelig	-
	Candida infektion	Ikke almindelig	-
	Konjunktivitis	Ikke almindelig	-
	Herpes zoster	Ikke almindelig	-
	Influenza	Ikke almindelig	-
	Øvre luftvejsinfektion	Ikke almindelig	-
	Infektøs enteritis	Sjælden	-
	Septisk shock ^b	Sjælden	-
	Gingivitis	Sjælden	Ikke almindelig
Tinea pedis	Sjælden	-	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	Cancersmerter	Ikke almindelig	-
Blod og lymfesystem	Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig
	Neutropeni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Leukopeni	Meget almindelig	Almindelig
	Trombocytopeni	Meget almindelig	Meget almindelig
	Febril neutropeni	Almindelig	Ikke almindelig
	Lymfopeni	Almindelig	Almindelig
	Pancytopeni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Erytropeni	Ikke almindelig	-
	Leukocytose	Ikke almindelig	-
	Monocytopeni	Ikke almindelig	-
	Monocytose	Ikke almindelig	-
	Granulocytopeni	Sjælden	-
	Metabolisme og ernæring	Appetitløshed	Meget almindelig
Hypoalbuminæmi		Almindelig	Ikke almindelig
Dehydrering		Ikke almindelig	-
Hyperglykæmi		Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hyperkaliæmi		Ikke almindelig	-
Hypokalcæmi		Ikke almindelig	-
Hypokaliæmi		Ikke almindelig	-
Hyponatriæmi		Ikke almindelig	-
Hypofosfatæmi		Ikke almindelig	-
Gigt		Sjælden	-
Hypernatriæmi		Sjælden	-
Psykiske forstyrrelser	Angst	Ikke almindelig	-
	Insomni	Ikke almindelig	-
Nervesystemet	Dysgeusi	Almindelig	Almindelig
	Svimmelhed	Ikke almindelig	Almindelig
	Hovedpine	Ikke almindelig	Almindelig
	Perifer neuropati	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Paræstesi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Letargi	Ikke almindelig	-

Systemorganklasse (MedDRA) ^a	Bivirkninger	Hyppighed	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
	Neurotoksicitet	Ikke almindelig	-
	Brændende fornemmelse	Sjælden	-
	Dysæstesi	Sjælden	-
	Hyperæstesi	Sjælden	-
	Hypoæstesi	Sjælden	-
	Synkope	Sjælden	-
Øjne	Katarakt	Sjælden	-
	Diplopi	Sjælden	-
	Tørre øjne	Sjælden	-
	Synsforstyrrelser	Sjælden	-
	Nedsat synsskarphed	Sjælden	-
Øre og labyrint	Vertigo	Ikke almindelig	-
	Ubehag i øret	Sjælden	-
Hjerte	Angina pectoris	Ikke almindelig	-
	Arytmi	Ikke almindelig	-
	Palpitationer	Ikke almindelig	-
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Ikke almindelig	Almindelig
	Ansigtssrødme	Ikke almindelig	-
	Hypotension	Ikke almindelig	-
	Emboli	Sjælden	-
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Almindelig	Almindelig
	Lungeemboli ^b	Ikke almindelig	-
	Dysfoni	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Hoste	Ikke almindelig	-
	Epistaxis	Ikke almindelig	-
	Rinorré	Sjælden	Ikke almindelig
	Orofaryngeale smerter	Sjælden	-
	Pleuraeffusion	Sjælden	-
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig
	Abdominalsmerter	Almindelig	Almindelig
	Stomatitis	Almindelig	Meget almindelig
	Obstipation	Almindelig	Almindelig
	Ileus	Ikke almindelig	-
	Gastrointestinal blødning	Ikke almindelig	-
	Colitis	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Mundsår	Ikke almindelig	Almindelig
	Oral lidelse	Ikke almindelig	Almindelig
	Abdominal udspiling	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Anal inflammation	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Dyspepsi	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Flatulens	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Gastritis	Ikke almindelig	-
	Gastroøsofageal reflukssygdom	Ikke almindelig	-
	Glossitis	Ikke almindelig	-
	Nedsat gastrisk tømning	Ikke almindelig	-
	Opkastningsfornemmelse	Ikke almindelig	-
	Tandlidelse	Ikke almindelig	-
	Ascites	Sjælden	-
	Akut pankreatitis	Sjælden	-
	Subileus	Sjælden	-
	Dårlig ånde	Sjælden	-
	Bukkal polyp	Sjælden	-

Systemorganklasse (MedDRA) ^a	Bivirkninger	Hyppighed	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
	Hæmoragisk enterocolitis	Sjælden	-
	Gingivalblødning	Sjælden	-
	Øsofagitis	Sjælden	-
	Periodontal sygdom	Sjælden	-
	Proktalgi	Sjælden	-
	Refluksgastritis	Sjælden	-
Lever og galdeveje	Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Almindelig
	Levertoksicitet	Ikke almindelig	-
	Biliær dilatation	Sjælden	-
Hud og subkutane væv	Alopeci	Almindelig	Almindelig
	Tør hud	Almindelig	Almindelig
	Pruritus	Almindelig	Ikke almindelig
	Udslæt	Almindelig	Ikke almindelig
	Neglelidelse	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Palmoplantart erytrodysestesisyndrom ^c	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Acne	Ikke almindelig	-
	Hyperhidrose	Ikke almindelig	-
	Urticaria	Ikke almindelig	-
	Blister	Sjælden	-
	Erytem	Sjælden	-
	Fotosensitivitetsreaktion	Sjælden	-
	Hudeksfoliering	Sjælden	-
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Ikke almindelig	Almindelig
	Myalgi	Ikke almindelig	Almindelig
	Muskelsvaghed	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Ekstremitetssmerter	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Knoglesmerter	Ikke almindelig	-
	Ubehag i lemmer	Ikke almindelig	-
	Muskelspasmer	Ikke almindelig	-
	Hævede led	Sjælden	-
Nyrer og urinveje	Proteinuri	Almindelig	Ikke almindelig
	Nyresvigt	Ikke almindelig	-
	Hæmaturi	Ikke almindelig	-
	Vandladningsforstyrrelser	Ikke almindelig	-
	Ikke-infektøs cystitis	Sjælden	-
	Leukocyturi	Sjælden	-
Det reproduktive system og mammae	Menstruationsforstyrrelser	Sjælden	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig	Meget almindelig
	Pyreksi	Almindelig	Ikke almindelig
	Mucosainflammation	Almindelig	Ikke almindelig
	Utilpashed	Almindelig	-
	Ødem	Almindelig	-
	Generel forværring af fysisk sundhedstilstand	Ikke almindelig	-
	Smerte	Ikke almindelig	Ikke almindelig
	Følelse af forandret kropstemperatur	Ikke almindelig	-
	Xerose	Sjælden	-
Undersøgelser	Nedsat vægt	Almindelig	Almindelig
	Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Almindelig
	Forhøjet alkalisk fosfatase	Almindelig	Ikke almindelig
	Forhøjet blod-laktatdehydrogenase	Ikke almindelig	-

Systemorganklasse (MedDRA) ^a	Bivirkninger	Hyppighed	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
	Forhøjet C-reaktivt protein	Ikke almindelig	-
	Forhøjet blodkreatinin	Ikke almindelig	-
	Forhøjet blod-urinstof	Ikke almindelig	-
	Nedsat hæmatokrit	Ikke almindelig	-
	Forhøjet international normaliseret ratio	Ikke almindelig	-
	Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid	Sjælden	-
	QT forlænget i elektrokardiogram	Sjælden	-
	Nedsat total-protein	Sjælden	-

- Forskellige foretrukne MedDRA-termer, som blev betragtet som værende klinisk ens, er grupperet i en enkelt term.
- Der er rapporteret tilfælde med dødelig udgang.
- Hånd-fod-hudreaktion.

Ældre

Patienter på 65 år og ældre, som fik Lonsurf som monoterapi, havde, sammenlignet med patienter under 65 år, en højere incidens ($\geq 5\%$) af følgende behandlingsrelaterede bivirkninger: neutropeni (58,9 % versus 48,2 %), svær neutropeni (41,3 % versus 27,9 %), anæmi (36,5 % versus 25,2 %), svær anæmi (14,1 % versus 8,9 %), nedsat appetit (22,6 % versus 17,4 %) og trombocytopeni (21,4 % versus 12,1 %).

Da Lonsurf blev anvendt i kombination med bevacizumab, havde patienter på 65 år og ældre en højere incidens ($\geq 5\%$) af følgende behandlingsrelaterede bivirkninger sammenlignet med patienter under 65 år: neutropeni (75,0 % versus 65,1 %), svær neutropeni (57,0 % versus 41,8 %), træthed (39,0 % versus 32,2 %), trombocytopeni (28,0 % versus 20,5 %) og stomatitis (14,0 % versus 8,9 %).

Infektioner

I de placebokontrollerede kliniske fase III-studier forekom behandlingsrelaterede infektioner oftere hos Lonsurf-behandlede patienter (5,8 %) end hos patienter i placebo-gruppen (1,8 %).

I det kliniske studie af Lonsurf i kombination med bevacizumab, svarede forekomsten af behandlingsrelaterede infektioner hos patienter, som modtog Lonsurf sammen med bevacizumab (2,8 %), til forekomsten hos Lonsurf-behandlede patienter (2,4 %).

Proteinuri

I de placebokontrollerede kliniske fase III-studier forekom behandlingsrelateret proteinuri oftere hos patienter behandlet med Lonsurf (1,8 %) end hos patienter i placebogruppen (0,9 %). Alle tilfælde af proteinuri var af grad 1 eller 2 (se pkt. 4.4).

I det kliniske studie af Lonsurf i kombination med bevacizumab indberettede én patient, som modtog Lonsurf sammen med bevacizumab (0,4 %), behandlingsrelateret proteinuri, som var af grad 2, og ingen af de Lonsurf-behandlede patienter (se pkt. 4.4).

Strålebehandling

I RECURSE var der en lidt højere samlet forekomst af hæmatologiske og myelosuppressionsrelaterede bivirkninger hos patienter, der tidligere havde fået strålebehandling, sammenlignet med patienter uden forudgående strålebehandling (henholdsvis 54,6 % versus 49,2 %), hvor det skal bemærkes, at febril neutropeni var hyppigere hos Lonsurf-behandlede patienter, som tidligere havde fået strålebehandling, end hos patienter, som ikke havde.

I det kliniske studie af Lonsurf i kombination med bevacizumab blev der ikke observeret nogen stigning i den samlede forekomst af hæmatologiske og myelosuppressionsrelaterede bivirkninger hos

patienter, der tidligere havde fået strålebehandling, sammenlignet med patienter uden forudgående strålebehandling, i begge arme i SUNLIGHT: Lonsurf med bevacizumab (73,7 % versus 77,4 %) og hos Lonsurf-behandlede patienter (64,7 % versus 67,7 %).

Erfaring efter markedsføring hos patienter med ikke-resektabel fremskreden eller recidiverende kolorektal cancer

Efter godkendelse har der været rapporter om interstitiel lungesygdom hos patienter i behandling med Lonsurf.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste dosis Lonsurf, der blev administreret i kliniske studier, var 180 mg/m² pr. dag.

Bivirkningerne rapporteret i forbindelse med overdoser var i overensstemmelse med den etablerede sikkerhedsprofil.

Den primære forventede komplikation af overdosering er knoglemarvssuppression.

Der er ingen kendt antidot mod overdosering af Lonsurf.

Behandling af overdosering bør omfatte sædvanlig terapeutisk og støttende intervention, rettet mod at afhjælpe de kliniske symptomer og forebygge deres mulige komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, ATC-kode: L01BC59

Virkningsmekanisme

Lonsurf består af en antineoplastisk thymidin-baseret nukleosidanalogue, trifluridin, og thymidinofosforylase- (TPase-) hæmmeren tipiracilhydrochlorid i et molforhold 1:0,5 (vægtforhold, 1:0,471).

Efter optagelse i cancerceller fosforyleres trifluridin af thymidinkinase, som intracellulært metaboliseres yderligere til et deoxyribonukleinsyre (DNA)-substrat og inkorporeres direkte i DNA og dermed interfererer med DNA-funktionen og hindrer celleproliferation.

Trifluridin nedbrydes imidlertid hurtigt af TPase og metaboliseres hurtigt efter oral administration ved en *first-pass* effekt, hvorfor TPase-hæmmeren, tipiracilhydrochlorid, er tilsat.

I ikke-kliniske studier demonstrerede trifluridin/tipiracilhydrochlorid antitumoraktivitet overfor både 5-fluoruracil (5-FU) følsomme og resistente kolorektal cancer-cellelinjer.

Den cytotoxiske aktivitet af trifluridin/tipiracilhydrochlorid mod adskillige humane tumorxenotransplantater korrelerede stærkt med mængden af trifluridin inkorporeret i DNA, hvilket antyder, at dette er den primære virkningsmekanisme.

Farmakodynamisk virkning

Lonsurf havde ikke en klinisk relevant effekt på QT/QTc-forlængelse sammenlignet med placebo i et åbent studie hos patienter med avancerede solide tumorer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastatisk kolorektal cancer

Et randomiseret fase III-studie af Lonsurf som monoterapi versus placebo

Lonsurfs kliniske effekt og sikkerhed blev evalueret i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindt placebo-kontrolleret fase III-studie (RECOURSE) hos patienter, som tidligere var behandlet for metastatisk kolorektal cancer. Det primære effektmål var samlet overlevelse (*overall survival*, OS), og støttende effektmål var progressionsfri overlevelse (*progression-free survival*, PFS), samlet responsrate (*overall response rate*, ORR) og sygdomskontrolrate (*disease control rate*, DCR).

I alt blev 800 patienter randomiseret 2:1 til at få Lonsurf (N = 534) plus den bedste understøttende behandling (*best supportive care*, BSC) eller matchende placebo (N = 266) plus BSC. Lonsurf-dosis blev administreret på basis af BSA med en startdosis på 35 mg/m²/dosis. Behandlingen i studiet blev administreret oralt 2 gange dagligt, efter morgen- og aftenmåltiderne, med 5 dages behandling og 2 dages pause i 2 uger, efterfulgt af 14 dages pause og gentaget hver 4. uge. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.2).

Hos de 800 randomiserede patienter var medianalderen 63 år, 61 % var mænd, 58 % var kaukasere/hvide, 35 % var asiater/orientalske, og 1 % var sorte/afroamerikanere, og alle patienter havde *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *performance status* (PS) på 0 eller 1 ved *baseline*. Det primære fokus for sygdommen var kolon (62 %) eller rektum (38 %). Ved studiestart var KRAS-status vild (49 %) eller muteret (51 %). Mediantallet af førstelinjebehandlinger af metastatisk sygdom var 3. Alle patienter havde tidligere fået behandling med fluoropyrimidin-, oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi. Alle, bortset fra 1 patient, fik bevacizumab, og alle, bortset fra 2 patienter med KRAS-vildtype-tumorer fik panitumumab eller cetuximab. De 2 behandlingsgrupper var sammenlignelige med hensyn til demografiske og *baseline*-sygdomskaraktistika.

En OS-analyse af studiet blev gennemført som planlagt ved 72 % (N = 574) af hændelserne, og demonstrerede en klinisk relevant og statistisk signifikant overlevelseshæder ved Lonsurf plus BSC sammenlignet med placebo plus BSC (*hazard ratio*: 0,68; 95 % konfidensinterval [CI] [0,58 til 0,81]; p < 0,0001) med en median OS på henholdsvis 7,1 måneder *versus* 5,3 måneder og en 1-årig overlevelseshæder på henholdsvis 26,6 % og 17,6%. PFS var signifikant bedre hos patienter, der fik Lonsurf plus BSC (*hazard ratio*: 0,48; 95 % CI [0,41 til 0,57]; p < 0,0001 (se tabel 7, figur 1 og figur 2).

Tabel 7 - Effektræsultater fra det kliniske fase III-studie (RECOURSE) hos patienter med metastatisk kolorektal cancer

	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Samlet overlevelse		
Antal døde, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Median OS (måneder) ^a [95 % CI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI]	0,68 [0,58; 0,81]	
P-værdi ^c	< 0,0001 (1-sidet og 2-sidet)	

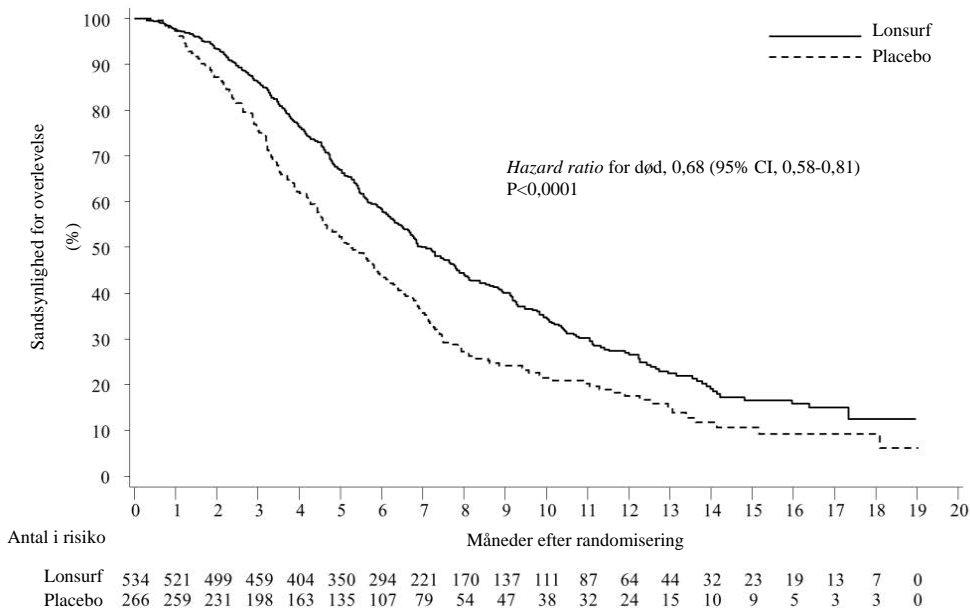
	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Progressionsfri overlevelse		
Antal med progression eller død, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Median PFS (måned) ^a [95 % CI] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI]	0,48 [0,41; 0,57]	
P-værdi ^c	<0,0001 (1-sidet og 2-sidet)	

^a Kaplan-Meier estimater

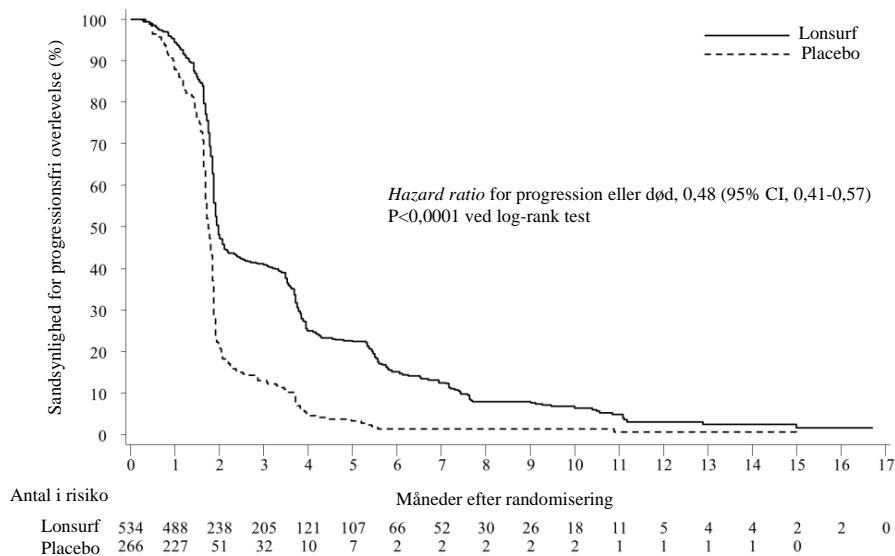
^b Brookmeyer og Crowley metodologi

^c Stratificeret log-rank test (strata: KRAS-status, tid siden diagnosticering af første metastase, region)

Figur 1- Kaplan-Meier kurve for samlet overlevelse hos patienter med metastatisk kolorektal cancer (RECOURSE)



Figur 2 - Kaplan-Meier kurve for progressionsfri overlevelse hos patienter med metastatisk kolorektal cancer (RECOURSE)



En opdateret OS-analyse blev udført ved 89 % (N = 712) af hændelserne og bekræftede den klinisk relevante og statistisk signifikante overlevelseshfordel ved Lonsurf plus BSC sammenlignet med placebo plus BSC (*hazard ratio*: 0,69; 95 % CI [0,59 til 0,81]; $p < 0,0001$) med en median OS på 7,2 måneder *versus* 5,2 måneder og en 1-årig overlevelseshrate på henholdsvis 27,1 % og 16,6 %.

OS- og PFS-fordelen blev observeret i alle relevante præspecificerede undergrupper, herunder race, geografisk område, alder (< 65; ≥ 65), køn, ECOG-PS, KRAS-status, tid siden diagnosticering af den første metastase, antal metastatiske steder og fokus for primær tumor. Lonsurfs overlevelseshfordel blev opretholdt efter justering for alle væsentlige prognostiske faktorer, tid siden diagnosticering af den første metastase, ECOG-PS og antal metastatiske steder (*hazard ratio*: 0,69; 95 % CI [0,58 til 0,81]).

61 % (N = 485) af alle randomiserede patienter fik fluoropyrimidin, som en del af deres sidste behandlingsregime før randomisering, hvor (94 %) var refraktære overfor fluoropyrimidin på dette tidspunkt. OS-fordelen ved Lonsurf blev opretholdt hos disse patienter (*hazard ratio*: 0,75, 95 % CI [0,59 til 0,94]).

18 % (N = 144) af alle randomiserede patienter fik regorafenib før randomiseringen. OS-fordelen ved Lonsurf blev opretholdt hos disse patienter (*hazard ratio*: 0,69, 95 % CI [0,45 til 1,05]). Effekten blev også opretholdt hos regorafenib-naive patienter (*hazard ratio*: 0,69, 95 % CI [0,57 til 0,83]).

DCR (komplet respons, partielt respons eller stabil sygdom) var signifikant højere hos patienter, som blev behandlet med Lonsurf (44 % *versus* 16 %, $p < 0,0001$).

Behandling med Lonsurf plus BSC resulterede i en statistisk signifikant forlængelse af tiden med ECOG-PS < 2 sammenlignet med placebo plus BSC. Mediantiden til PS ≥ 2 for Lonsurf-gruppen og placebo-gruppen var henholdsvis 5,7 måneder og 4,0 måneder med en *hazard ratio* på 0,66 (95 % CI: [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Et randomiseret fase III-studie af Lonsurf i kombination med bevacizumab versus Lonsurf

Den kliniske effekt og sikkerhed ved Lonsurf i kombination med bevacizumab versus Lonsurf som monoterapi blev evalueret i et internationalt, randomiseret, åbent fase III-studie (SUNLIGHT) hos patienter med metastatisk kolorektal cancer, som tidligere er blevet behandlet med højst to forudgående systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom, herunder behandling med fluoropyrimidin, irinotecan, oxaliplatin, anti-VEGF monoklonalt antistof og/eller anti-EGFR monoklonalt antistof for patienter med en RAS-vildtype-tumor. Det primære effektmål var samlet overlevelse (overall survival, OS), og det overordnede sekundære effektmål var progressionsfri overlevelse (progression-free survival, PFS).

I alt blev 492 patienter randomiseret (1:1) til at modtage Lonsurf med bevacizumab (N = 246) eller Lonsurf som monoterapi (N = 246).

Patienterne modtog Lonsurf (med en startdosis på 35 mg/m²), som blev administreret oralt to gange dagligt på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 i hver 28-dages-cyklus, idet Lonsurf blev administreret alene eller i kombination med bevacizumab (5 mg/kg), som blev administreret intravenøst hver 2. uge (på dag 1 og 15) i hver 4-ugers-cyklus. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.2). Bevacizumab som monoterapi var ikke tilladt.

Baseline-karakteristika var generelt afbalancerede mellem de to grupper. Medianalderen var 63 år (interval: 20-90), med 44 % > 65 år og 12 % > 75 år, 52 % af patienterne var mænd, og 95 % var hvide, 46 % havde ECOG PS på 0, og 54 % havde ECOG PS på 1. Det primære fokus for sygdommen var kolon (73 %) eller rektum (27 %). I alt havde 71 % af patienterne en RAS-mutant tumor.

Medianvarigheden af behandlingen var 5 måneder for Lonsurf-bevacizumab-gruppen og 2 måneder for Lonsurf-gruppen. I alt 92 % af patienterne havde modtaget to forudgående behandlingsregimer for fremskreden kolorektal cancer, 5 % havde modtaget ét, og 3 % havde modtaget mere end to. Alle patienter havde tidligere fået behandling med fluoropyrimidin, irinotecan og oxaliplatin, 72 % havde tidligere fået behandling med anti-VEGF monoklonalt antistof, 94 % af patienterne med en RAS-vildtype-tumor havde tidligere fået behandling med anti-EGFR monoklonalt antistof.

Lonsurf i kombination med bevacizumab resulterede i en statistisk signifikant forbedring af OS og PFS sammenlignet med Lonsurf som monoterapi (se tabel 8 og figur 3 og 4).

Tabel 8 – Effektræsultater fra det kliniske fase III-studie (SUNLIGHT) hos patienter med metastatisk kolorektal cancer

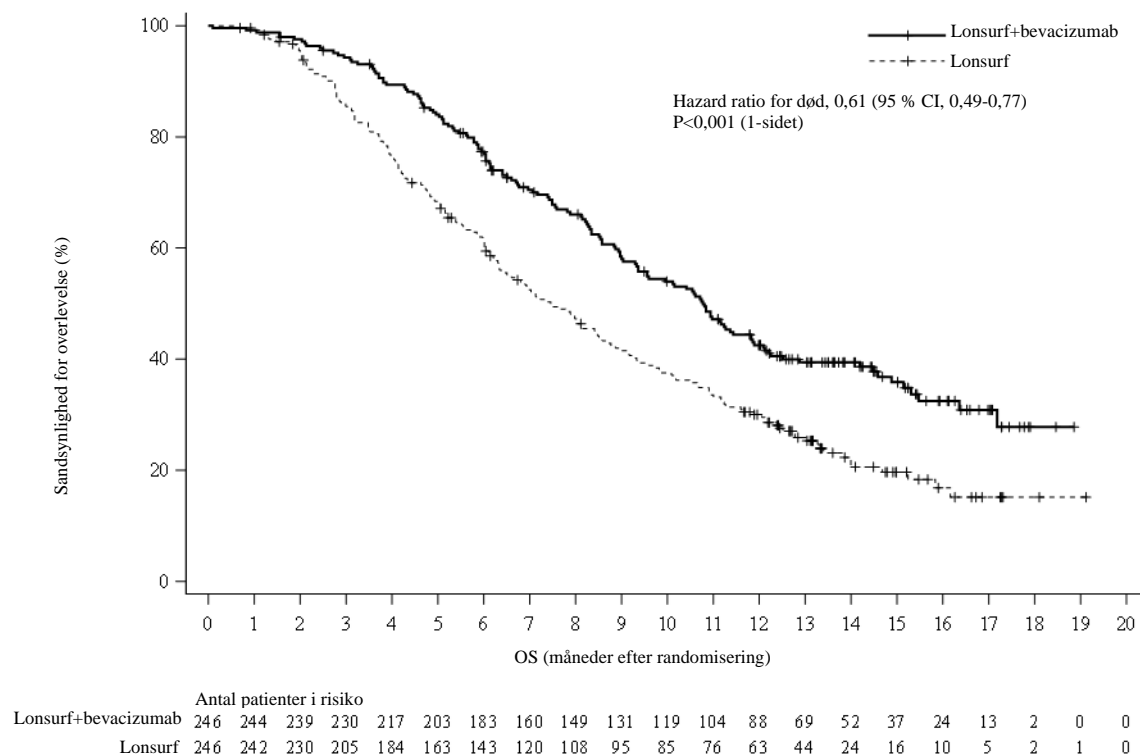
	Lonsurf plus bevacizumab (N=246)	Lonsurf (N=246)
Samlet overlevelse		
Antal døde, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Median OS (måneder) ^a [95 % CI] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Hazard ratio [95 % CI]	0,61 [0,49, 0,77]	
P-værdi ^c	< 0,001 (1-sidet)	
Progressionsfri overlevelse (pr. investigator)		
Antal med progression eller død, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Median PFS (måneder) ^a [95 % CI] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Hazard ratio [95 % CI]	0,44 [0,36, 0,54]	
P-værdi ^c	< 0,001 (1-sidet)	

^a Kaplan-Meier estimater

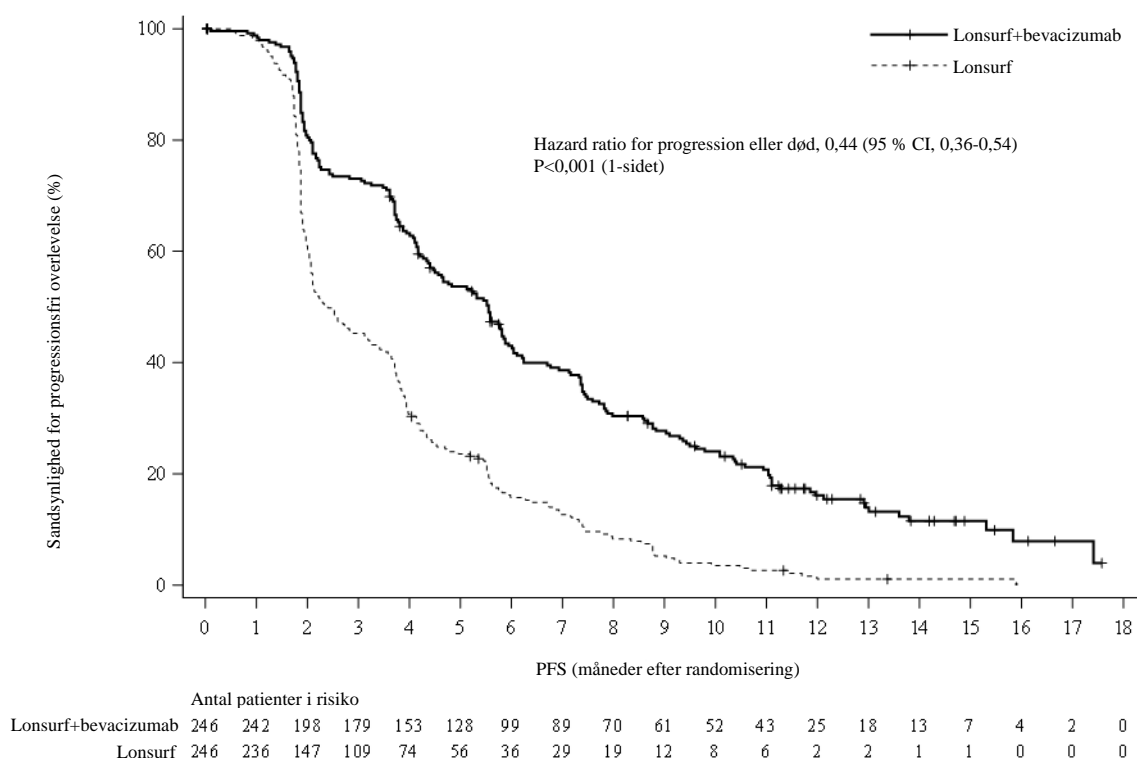
^b Brookmeyer og Crowley metodologi

^c Stratificeret log-rank test (strata: region, tid siden første diagnosticering af metastase, RAS-status)

Figur 3 – Kaplan-Meier kurver for samlet overlevelse hos patienter med metastatisk kolorektal cancer (SUNLIGHT)



Figur 4 – Kaplan-Meier kurver for progressionsfri overlevelse hos patienter med metastatisk kolorektal cancer (SUNLIGHT)



OS- og PFT-fordelen blev konsekvent observeret i alle randomiserede strata og præspecificerede undergrupper, herunder køn, alder (< 65, ≥ 65 år), placering af primærsygdom (højre, venstre), ECOG performance status (0, ≥ 1), foregående kirurgisk resektion, antallet af metastatiske områder (1-2, ≥ 3), forholdet mellem neutrofil og lymfocyt (NLR < 3, NLR ≥ 3), antallet af foregående medicineringsregimer mod metastatisk cancer (1, ≥ 2), BRAF-status, MSI-status, tidligere behandling med bevacizumab og efterfølgende behandling med regorafenib.

Metastatisk gastrisk cancer

Lonsurfs kliniske effekt og sikkerhed blev evalueret i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase III-studie (TAGS) hos patienter, som tidligere var behandlet for metastatisk gastrisk cancer (herunder adenokarcinom i den gastroøsofageale overgang), og som tidligere var blevet behandlet med mindst to foregående systemiske behandlingsregimer for fremskreden sygdom, herunder fluoropyrimidin-, platin- og enten taxan- eller irinotecan-baseret kemoterapi samt, hvis relevant, human epidermal vækstfaktor-receptor 2 (HER2)-målrettet behandling. Det primære effektmål var samlet overlevelse (OS), og støttende effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS), samlet responsrate (ORR), sygdomskontrolrate (DCR), tid til forværring af *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≥ 2* og livskvalitet (*quality of life, QoL*). Tumorvurderingen, i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)* version 1.1, blev udført af investigator/lokal radiolog hver 8. uge.

I alt blev 507 patienter randomiseret 2:1 til at få Lonsurf (N = 337) plus den bedste understøttende behandling (BSC) eller placebo (N = 170) plus BSC. Lonsurf-dosis blev administreret på basis af BSA med en startdosis på 35 mg/m²/dosis. Behandlingen i studiet blev administreret oralt 2 gange dagligt, efter morgen- og aftenmåltiderne, med 5 dages behandling og 2 dages pause i 2 uger, efterfulgt af 14 dages pause og gentaget hver 4. uge. Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.2).

Hos de 507 randomiserede patienter var medianalderen 63 år, 73 % var mænd, 70 % var hvide, 16 % var asiater og < 1 % var sorte/afroamerikanere, og alle patienter havde ECOG PS på 0 eller 1 ved *baseline*. De primære cancerformer var gastrisk cancer (71,0 %), cancer i den gastroøsofageale

overgang (28,6 %) eller begge (0,4 %). Mediantallet af tidligere behandlingsregimer for metastatisk sygdom var 3. Næsten alle (99,8 %) patienter havde tidligere fået behandling med fluoropyrimidin, 100 % havde tidligere fået behandling med platin og 90,5 % havde tidligere fået behandling med taxan. Cirka halvdelen (55,4 %) af patienterne havde tidligere fået behandling med irinotecan, 33,3 % havde tidligere fået behandling med ramucisumab og 16,6 % havde tidligere fået HER2-måltrettet behandling. De 2 behandlingsgrupper var sammenlignelige med hensyn til demografiske- og *baseline*-sygdomskaraktistika.

En OS-analyse af studiet blev gennemført som planlagt ved 76 % (N = 384) af hændelserne og demonstrerede en klinisk relevant og statistisk signifikant forbedring af OS ved Lonsurf plus BSC sammenlignet med placebo og BSC med en *hazard ratio* (HR) på 0,69 (95 % CI: 0,56; 0,85; 1- og 2-sidede p-værdier var henholdsvis 0,0003 og 0,0006) svarende til en reduktion på 31 % i risikoen for død i Lonsurf-gruppen. Median OS var 5,7 måneder (95 % CI: 4,8; 6,2) for Lonsurf-gruppen *versus* 3,6 måneder (95 % CI: 3,1; 4,1) for placebo-gruppen, med 1-årige overlevelsesserater på henholdsvis 21,2 % og 13,0 %.

PFS var signifikant bedre hos patienter, der fik Lonsurf plus BSC sammenlignet med placebo plus BSC (HR på 0,57; 95 % CI [0,47 til 0,70]; $p < 0,0001$ (se tabel 9, Figur 5 og Figur 6).

Tabel 9 - Effekresultater fra det kliniske fase III-studie (TAGS) hos patienter med metastatisk gastrisk cancer

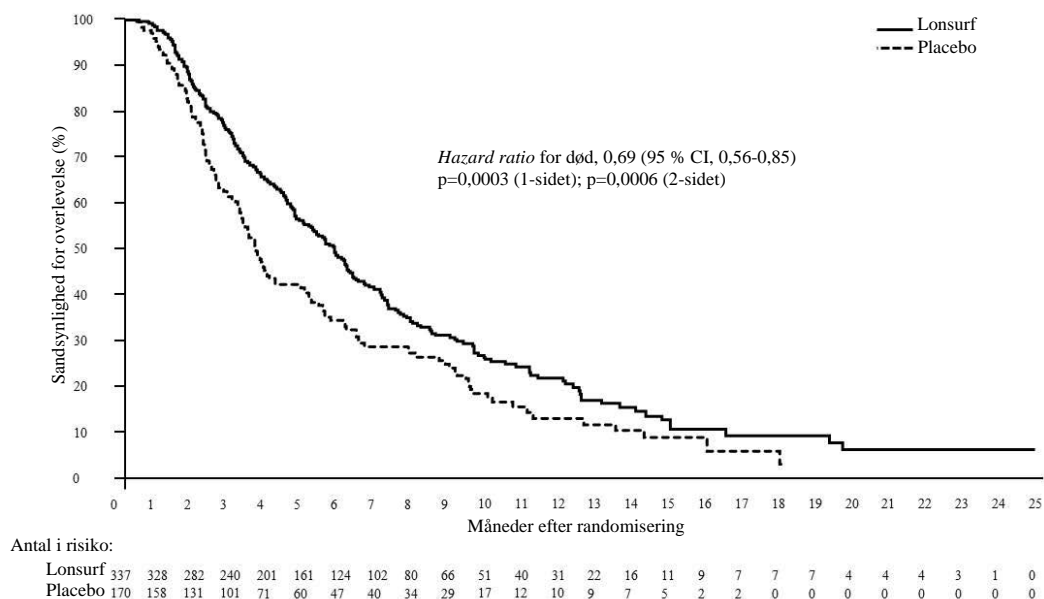
	Lonsurf plus BSC (N=337)	Placebo plus BSC (N=170)
Samlet overlevelse		
Antal døde, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Median OS (måneder) ^a [95 % CI] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI]	0,69 [0,56; 0,85]	
P-værdi ^c	0,0003 (1-sidet), 0,0006 (2-sidet)	
Progressionsfri overlevelse		
Antal med progression eller død, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Median PFS (måneder) ^a [95 % CI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI]	0,57 [0,47; 0,70]	
P-værdi ^c	< 0,0001 (1-sidet og 2-sidet)	

^a Kaplan-Meier estimater

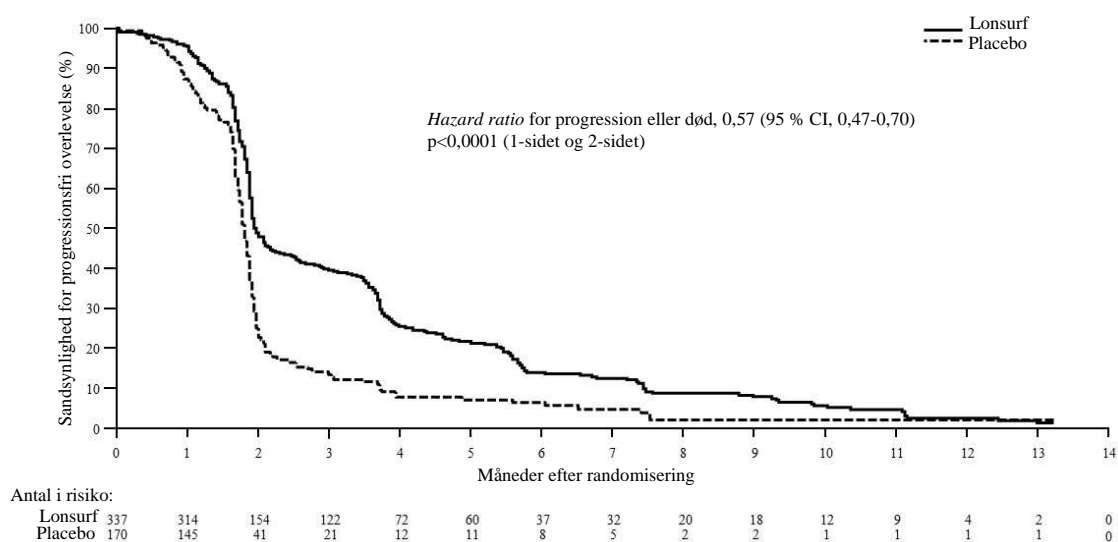
^b Brookmeyer og Crowley metodologi

^c Stratificeret log-rank test (strata: region, ECOG-status ved *baseline*, tidligere behandling med ramucirumab)

Figur 5- Kaplan-Meier kurve for samlet overlevelse hos patienter med metastatisk gastrisk cancer (TAGS)



Figur 6 – Kaplan-Meier kurve for progressionsfri overlevelse hos patienter med metastatisk gastrisk cancer (TAGS)



OS- og PFT-fordelen blev konsekvent observeret i alle randomiserede strata og på tværs af de fleste præspecificerede undergrupper, herunder køn, alder (< 65; ≥ 65 år), etnisk oprindelse, ECOG PS, tidligere behandling med ramucirumab, tidligere behandling med irinotecan, antal af tidligere regimer (2; 3; ≥ 4), tidligere gastrektomi, fokus for primær tumor (gastrisk, gastroøsofageal overgang) og HER2-status.

ORR (komplet respons + partielt respons) var ikke signifikant højere hos patienter, som blev behandlet med Lonsurf (4,5 % versus 2,1 %, p-værdi = 0,2833), men DCR (komplet respons, partielt respons eller stabil sygdom) var signifikant højere hos patienter, som blev behandlet med Lonsurf (44,1 % versus 14,5 %, p < 0,0001).

Mediantiden til forværring af ECOG PS til ≥ 2 var 4,3 måneder for Lonsurf-gruppen versus 2,3 måneder for placebo-gruppen med HR på 0,69 (95 % CI: 0,562; 0,854), p-værdi = 0,0005.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lonsurf i alle undergrupper af den pædiatriske population ved refraktær metastatisk kolorektal cancer og ved refraktær metastatisk gastrisk cancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Ældre

Der er begrænsede data for patienter fra 75 år og derover behandlet med Lonsurf:

- 87 patienter (10 %) i poolede data fra RECOURSE- og TAGS-studierne, hvor 2 patienter var 85 år eller ældre. Effekten af Lonsurf på samlet overlevelse var ens hos patienter i alderen <65 år og ≥65 år.
- 58 patienter (12 %) var 75 år og derover, hvor 1 patient var 85 år eller ældre i SUNLIGHT-studiet. Effekten af Lonsurf i kombination med bevacizumab på samlet overlevelse var ens hos patienter i alderen < 65 år og ≥ 65 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af Lonsurf med [¹⁴C]-trifluridin blev mindst 57 % af den administrerede trifluridin absorberet, og kun 3 % af dosis blev udskilt i fæces. Efter oral administration af Lonsurf med [¹⁴C]-tipiracilhydrochlorid blev mindst 27 % af det administrerede tipiracilhydrochlorid absorberet, og 50 % af den totale radioaktive dosis blev målt i fæces, hvilket indikerer moderat gastrointestinal absorption af tipiracilhydrochlorid.

Efter en enkelt dosis af Lonsurf (35 mg/m²) til patienter med fremskredne solide tumorer var de gennemsnitlige tider til maksimale plasmakoncentrationer (t_{max}) af trifluridin og tipiracilhydrochlorid omkring henholdsvis 2 timer og 3 timer.

I de farmakokinetiske analyser efter multipel administrationen af Lonsurf (35 mg/m²/dosis to gange dagligt med 5 dages behandling og 2 dages pause i 2 uger, efterfulgt af 14 dages pause og gentaget hver 4. uge), var arealet under koncentration-tid-kurven fra tid 0 til den sidste målbare koncentration (AUC_{0-sidste}) for trifluridin ca. 3 gange højere, og maksimumkoncentrationen (C_{max}) var cirka 2 gange højere efter administration af multiple doser (dag 12 i cyklus 1) af Lonsurf end efter en enkelt dosis (dag 1 i cyklus 1).

Der var ingen akkumulering af tipiracilhydrochlorid og ingen yderligere akkumulering af trifluridin ved successive cykler (dag 12 i cyklus 2 og 3) efter administration af Lonsurf. Efter multiple doser Lonsurf (35 mg/m²/dosis to gange dagligt) hos patienter med fremskredne solide tumorer var de gennemsnitlige tider til maksimale plasmakoncentrationer (t_{max}) af trifluridin og tipiracilhydrochlorid omkring henholdsvis 2 timer og 3 timer.

Bidrag fra tipiracilhydrochlorid

Administration af en enkelt dosis Lonsurf (35 mg/m²/dosis) øgede det gennemsnitlige AUC_{0-sidst} for trifluridin 37 gange og C_{max} 22 gange med mindre variabilitet sammenlignet med trifluridin alene (35 mg/m²/dosis).

Effekt af føde

Når en enkelt dosis af Lonsurf på 35 mg/m² blev administreret til 14 patienter med solide tumorer efter et standardiseret fedtholdigt og kalorierigt måltid, ændrede trifluridin-AUC sig ikke, men trifluridin-C_{max} og tipiracilhydrochlorid-C_{max} og AUC faldt med cirka 40 % sammenlignet med ved faste. I kliniske studier blev Lonsurf administreret indenfor 1 time efter afslutning af morgen- og aftenmåltiderne (se pkt. 4.2).

Fordeling

Proteinbindingen af trifluridin i humant plasma var over 96 %, og trifluridin blev hovedsageligt bundet til humant serumalbumin. Plasmaproteinbindingen af tipiracilhydrochlorid var under 8 %. Efter en enkelt dosis Lonsurf (35 mg/m²) hos patienter med avancerede solide tumorer var den tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd/F) for trifluridin og tipiracilhydrochlorid henholdsvis 21 l og 333 l.

Biotransformation

Trifluridin blev hovedsageligt elimineret ved metabolisme via TPase ved dannelse af den inaktive metabolit FTY. Absorberet trifluridin blev metaboliseret og udskilt i urinen som FTY og trifluridinglukuronidisomere. Andre ubetydelige metabolitter, 5-carboxyuracil og 5-carboxy-2'-deoxyuridin, blev fundet, men niveauerne i plasma og urin var lave eller under detektionsgrænsen.

Tipiracilhydrochlorid blev ikke metaboliseret i en human lever S9-fraktion eller i kryopræservede humane hepatocytter. Tipiracilhydrochlorid var den vigtigste komponent og 6-hydroxymethyluracil var hovedmetabolitten i humant plasma, urin og fæces.

Elimination

Efter gentagne doser af Lonsurf i det anbefalede doseringsregime var den gennemsnitlige halveringstid ($t_{1/2}$) af trifluridin på henholdsvis dag 1 og dag 12 i cyklus 1 1,4 timer og 2,1 timer. De gennemsnitlige halveringstider af tipiracilhydrochlorid på henholdsvis dag 1 og dag 12 i cyklus 1 var 2,1 timer og 2,4 timer.

Efter en enkelt dosis af Lonsurf (35 mg/m²) hos patienter med fremskredne solide tumorer var den orale clearance (Cl/F) af trifluridin og tipiracilhydrochlorid henholdsvis 10,5 l/time og 109 l/time. Efter en enkelt oral administration af Lonsurf med [¹⁴C]-trifluridin var den samlede kumulative udskillelse af radioaktivitet 60 % af den administrerede dosis. Størstedelen af den genfundne radioaktivitet var elimineret i urinen (55 % af dosis) inden for 24 timer, og udskillelsen i fæces og udåndingsluft var mindre end 3 % for begge. Efter en enkelt oral administration af Lonsurf med [¹⁴C]-tipiracilhydrochlorid var den genfundne radioaktivitet 77 % af dosis og bestod af 27 % urinudskillelse og 50 % fækal udskillelse.

Linearitet/non-linearitet

I et dosis-responsstudie (15 til 35 mg/m² to gange dagligt) var der tendens til, at AUC fra tid 0 til 10 timer (AUC₀₋₁₀) for trifluridin steg mere end forventet ud fra stigningen i dosis. Den orale clearance (Cl/F) og det tilsyneladende fordelingsvolumen (Vd/F) for trifluridin var dog generelt konstant i dosisintervallet 20 til 35 mg/m². Med hensyn til de øvrige eksponeringsparametre for trifluridin og tipiracilhydrochlorid syntes de at være dosisproportionale.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Alder, køn og race

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse var der ingen klinisk relevant effekt af alder, køn eller race på trifluridins og tipiracilhydrochlorids farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Ud af de 533 patienter i RECURSE-studiet, som fik Lonsurf, havde 306 (57 %) patienter normal nyrefunktion (CrCl \geq 90 ml/min), 178 (33 %) patienter havde let nedsat nyrefunktion (CrCl 60 til 89 ml/min), og 47 (9 %) havde moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til 59 ml/min). Der manglede data for 2 patienter. Patienter med svært nedsat nyrefunktion blev ikke inkluderet i studiet.

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var eksponeringen af Lonsurf hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl = 60 til 89 ml/min) den samme som hos patienter med normal nyrefunktion (CrCl \geq 90 ml/min). En højere eksponering af Lonsurf blev observeret ved moderat nedsat

nyrefunktion (CrCl = 30 til 59 ml/min). Estimeret (CrCl) var en signifikant kovariat for Cl/F i begge de endelige modeller for trifluridin og tipiracilhydrochlorid. Det gennemsnitlige relative forhold mellem AUC hos patienter med let (n = 38) og moderat (n = 16) nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (n = 84) var henholdsvis 1,31 og 1,43 for trifluridin og 1,34 og 1,65 for tipiracilhydrochlorid.

Trifluridins og tipiracilhydrochlorids farmakokinetik blev evalueret i et specifikt studie hos cancerpatienter med normal nyrefunktion (CrCl \geq 90 ml/min, N = 12), let nedsat nyrefunktion (CrCl = 60 til 89 ml/min, N = 12), moderat nedsat nyrefunktion (CrCl = 30 til 59 ml/min, N = 11) eller svært nedsat nyrefunktion (CrCl = 15 til 29 ml/min, N = 8). Patienter med svært nedsat nyrefunktion fik en justeret startdosis på 20 mg/m² to gange dagligt (reduceret til 15 mg/m² to gange dagligt baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet). Effekten af nedsat nyrefunktion efter gentagen administration var henholdsvis en 1,6 og 1,4 gange stigning af trifluridin totaleksponering hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion; C_{max} forblev den samme. Totaleksponeringen af tipiracilhydrochlorid hos patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion efter gentagen administration var henholdsvis 2,3 og 4,1 gange højere, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion; dette er forbundet med en øget nedsat clearance ved stigende grad af nedsat nyrefunktion. Kinetikken for trifluridin og tipiracilhydrochlorid er ikke undersøgt hos patienter med terminal nyresygdom (CrCl < 15 ml/min eller som kræver dialyse) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var leverfunktionsparametrene, herunder alkalisk fosfatase (ALP, 36-2.322 E/l), aspartataminotransferase (ASAT, 11-197 E/l), alaninaminotransferase (ALAT, 5-182 E/l) og total-bilirubin (0,17-3,20 mg/dl), ikke signifikante kovariater for de farmakokinetiske parametre hverken for trifluridin eller tipiracilhydrochlorid. Serumalbumin viste sig at have signifikant effekt på trifluridin-clearance, med en negativ korrelation. Ved lave albuminværdier, i intervallet 2,2 til 3,5 g/dl, var de tilsvarende clearanceværdier fra 4,2 til 3,1 l/time.

Trifluridins og tipiracilhydrochlorids farmakokinetik blev evalueret i et specifikt studie hos cancerpatienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (*National Cancer Institute [NCI] Criteria* gruppe B og C) og patienter med normal leverfunktion. Baseret på begrænsede data med betydelige variationer blev der ikke observeret statistisk signifikante forskelle i farmakokinetikken hos patienter med normal leverfunktion i forhold til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Der blev ikke set korrelation mellem hverken trifluridins eller tipiracilhydrochlorids farmakokinetiske parametre og ASAT og/eller total-bilirubin. Trifluridins og tipiracilhydrochlorids halveringstider (t_{1/2}) og akkumulationsratioer var sammenlignelige hos patienter med moderat eller let nedsat leverfunktion og normal leverfunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Gastrektomi

Det var ikke muligt at undersøge indflydelsen af gastrektomi på de farmakokinetiske parametre i en farmakokinetisk populationsanalyse, fordi der kun var få patienter, som havde undergået gastrektomi (1 % af den samlede population).

In vitro interaktionsstudier

Trifluridin er substrat for TPase, men metaboliseres ikke af CYP. Tipiracilhydrochlorid metaboliseres ikke, hverken i en human lever S9-fraktion eller i kryopræservede hepatocytter.

In vitro studier indikerede, at trifluridin, tipiracilhydrochlorid og FTY (inaktiv metabolit af trifluridin) ikke hæmmer de testede CYP-isoformer (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). *In vitro* evaluering viste, at trifluridin, tipiracilhydrochlorid og FTY ikke havde induktiv effekt på human CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5. Trifluridin og tipiracilhydrochlorid forventes derfor ikke at forårsage eller være årsag til signifikant lægemiddelinteraktion medieret af CYP.

In vitro evaluering af trifluridin og tipiracilhydrochlorid blev udført under anvendelse af humane optagelses- og effluxtransportører (trifluridin med MDR1, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP; tipiracilhydrochlorid med OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 og BCRP). Baseret på *in vitro* studier var hverken trifluridin eller tipiracilhydrochlorid hæmmere af eller substrater for humane optagelses- og effluxtransportører, med undtagelse af OCT2 og MATE1. Tipiracilhydrochlorid var en hæmmer af OCT2 og MATE1 *in vitro*, men ved koncentrationer væsentligt højere end human plasma- C_{max} ved *steady state*. Det er derfor ikke sandsynligt, at det i de anbefalede doser forårsager interaktion med andre lægemidler på grund af hæmning af OCT2 eller MATE1. OCT2- og MATE1-medieret transport af tipiracilhydrochlorid kan være påvirket, når Lonsurf administreres samtidig med hæmmere af OCT2 og MATE1.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Lonsurfs virkning og sikkerhed ved metastatisk kolorektal cancer blev sammenlignet mellem en højeksponerings-gruppe (> median) og en laveksponerings-gruppe (\leq median) baseret på median-AUC for trifluridin. OS var mere favorabel i gruppen med høj AUC sammenlignet med gruppen med lav AUC (median OS på henholdsvis 9,3 og 8,1 måneder). Alle AUC-grupper klarede sig bedre end placebo i hele opfølgingsperioden. Forekomsten af grad ≥ 3 neutropeni var højere i gruppen med høj trifluridin-AUC (47,8 %) i forhold til gruppen med lav trifluridin-AUC (30,4 %).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksicitet ved gentagne doser

Der blev udført en toksikologisk vurdering af trifluridin/tipiracilhydrochlorid hos rotter, hunde og aber. De identificerede målorganer var lymfesystemet og det hæmatopoietiske system samt mave-tarm-kanalen. Alle ændringer, dvs. leukopeni, anæmi, knoglemarvshypoplasi, atrofiske forandringer i lymfatiske og hæmatopoietiske væv og mave-tarm-kanalen, var reversible inden for 9 uger efter seponering. Hvidfarvning, brud og malokklusion blev observeret i tænderne hos rotter behandlet med trifluridin/ tipiracilhydrochlorid, men dette anses for gnaverspecifikt og ikke relevant for mennesker.

Karcinogenese og mutagenese

Der er ikke udført langtidsstudier, som evaluerer det karcinogene potentiale af trifluridin/tipiracilhydrochlorid hos dyr. Det er vist, at trifluridin er genotoksisk i en revers mutationstest i bakterier, en kromosomaberrationstest i dyrkede pattedyrsceller og en mikronukleustest i mus. Derfor bør Lonsurf håndteres som potentielt karcinogent.

Reproduktionstoksicitet

Resultater af dyreforsøg indikerede ikke indvirkning af trifluridin og tipiracilhydrochlorid på hanlig og hunlig fertilitet hos rotter. Stigningerne i antal corpora lutea og implanterede embryoner, observeret i hunrotter ved høje doser, blev ikke anset som en negativ virkning (se pkt.4.6). Det er vist, at Lonsurf kan forårsage embryoføtal død og embryoføtal toksicitet hos drægtige rotter, når det blev givet ved dosisniveauer lavere end svarende til kliniske eksponeringsniveauer. Der er ikke udført peri- eller postnatale studier af udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat
Pregelatineret stivelse (majs)

Stearinsyre

Filmovertræk

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Macrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmovertrukne tabletter

Hypromellose
Macrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)
Magnesiumstearat

Prægeblæk

Shellac
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, gul (E172)
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Carnaubavoks
Talcum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminiumblistre med lamineret tørremiddel (calciumoxid) indeholdende 10 tabletter.

Hver pakning indeholder 20, 40 eller 60 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hænderne skal vaskes efter håndtering af tabletterne.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1096/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. april 2016
Dato for seneste fornyelse: 14. december 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmovertrukne tabletter
trifluridin/tipiracil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg trifluridin og 6,14 mg tipiracil (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat, se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmovertrukne tabletter
40 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1096/001 20 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1096/002 40 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1096/003 60 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmovertrukne tabletter
trifluridin/tipiracil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg trifluridin og 8,19 mg tipiracil (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat, se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmovertrukne tabletter
40 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1096/004 20 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1096/005 40 filmovertrukne tabletter
EU/1/16/1096/006 60 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmovertrukne tabletter
Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmovertrukne tabletter
trifluridin/tipiracil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lonsurf
3. Sådan skal du tage Lonsurf
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lonsurf er en type kemoterapi mod kræft, som tilhører gruppen af lægemidler, som kaldes "cytostatisk antimetabolit-medicin".

Lonsurf indeholder 2 forskellige aktive stoffer: Trifluridin og tipiracil.

- Trifluridin standser væksten af kræftcellerne.
- Tipiracil hindrer, at trifluridin bliver nedbrudt i kroppen og hjælper derved trifluridin til at virke længere.

Lonsurf anvendes til at behandle voksne med tyktarms- eller endetarmskræft – sommetider kaldet "kolorektal kræft" og mavekræft (herunder kræft i overgangen mellem spiserøret og mavesækken).

- Det anvendes, når kræften har spredt sig til andre steder i kroppen (metastaser).
- Det anvendes, når andre behandlinger ikke har virket – eller når andre behandlinger ikke er egnede til dig.

Lonsurf gives muligvis i kombination med bevacizumab. Det er vigtigt, at du også læser indlægssedlen for bevacizumab. Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lonsurf

Tag ikke Lonsurf

- hvis du er allergisk over for trifluridin eller tipiracil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lonsurf (angivet punkt 6).

Tag ikke Lonsurf, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du ikke er sikker, så tal med din læge, før du tager Lonsurf.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Lonsurf hvis:

- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer

Hvis du ikke er sikker, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Lonsurf.

Behandlingen kan medføre følgende bivirkninger (se punkt 4):

- nedsat antal af visse typer hvide blodlegemer (neutropeni), som er vigtige for at beskytte din krop mod bakterie- og svampeinfektioner. Som følge af neutropeni kan der opstå feber (febril neutropeni) og infektion i blodet (septisk shock)
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni), som er vigtige for at stoppe blødning. De virker ved at klumpe sig sammen og får blodet til at størkne ved skader på blodkar.
- problemer med mave eller tarm.

Laboratorieprøver og kontrol

Din læge vil tage blodprøver før hver cyklus med Lonsurf. Du starter en ny cyklus hver 4. uge. Disse prøver er nødvendige, fordi Lonsurf sommetider kan påvirke dine blodlegemer.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til brug hos børn og unge under 18 år. Det skyldes, at det måske ikke virker eller ikke er sikkert.

Brug af andre lægemidler sammen med Lonsurf

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler. Dette skyldes, at Lonsurf kan påvirke den måde, anden medicin virker på, og ligeledes kan visse andre lægemidler påvirke den måde, Lonsurf virker på.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager medicin, der bruges til behandling af HIV, såsom zidovudin. Dette skyldes, at zidovudin måske ikke virker så godt, hvis du tager Lonsurf. Tal med din læge, om du skal skifte til anden HIV-medicin.

Hvis ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du tager Lonsurf.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Lonsurf kan skade dit ufødte barn.

Hvis du bliver gravid, vil du og din læge blive nødt til at beslutte, om fordelene ved Lonsurf er større end risikoen for skade på barnet.

Du må ikke amme, hvis du tager Lonsurf, da det ikke vides, om Lonsurf udskilles i mælken.

Prævention

Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Dette skyldes, at det kan skade dit ufødte barn. Du og din partner skal anvende effektive præventionsmetoder, mens du tager denne medicin. Du skal også gøre det i 6 måneder, efter du er stoppet med at tage medicinen. Hvis du eller din partner bliver gravid i løbet af den periode, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet med det samme.

Frugtbarhed

Lonsurf kan påvirke evnen til at få børn. Søg rådgivning hos lægen, før du bruger denne medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det vides ikke, om Lonsurf ændrer din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Hvis du får bivirkninger, der påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere, må du ikke køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Lonsurf indeholder lactose

Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerstoffer, skal du kontakte din læge, før du tager denne medicin.

3. Sådan skal du tage Lonsurf

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er

- Din læge vil beregne den rigtige dosis til dig – dosis afhænger af din vægt og højde, og om du har nyreproblemer.
- Lonsurf fås i to styrker. Din læge kan ordinere begge styrker til din dosis.
- Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage hver gang.
- Du skal tage dosis 2 gange dagligt.

Hvornår skal Lonsurf tages

Du skal tage Lonsurf i 10 dage de første 2 uger og derefter have 2 uger uden medicin. Denne 4 ugers periode kaldes en "cyklus". Det specifikke doseringsinterval er således:

- **Uge 1**
 - tag dosis 2 gange daglig i 5 dage
 - derefter 2 dage uden medicin
- **Uge 2**
 - tag dosis 2 gange daglig i 5 dage
 - derefter 2 dage uden medicin
- **Uge 3**
 - Ingen medicin
- **Uge 4**
 - Ingen medicin

Derefter skal du starte forfra med en ny cyklus på 4 uger efter ovenstående mønster.

Hvordan skal det tages

- Tag denne medicin gennem munden.
- Synk tabletterne hele og drik samtidig et glas vand.
- Tag tabletterne inden for 1 time efter din morgen- og aftensmad.
- Vask hænder, efter du har taget medicinen.

Hvis du har taget for meget Lonsurf

Hvis du har taget flere Lonsurf, end du skal, skal du tale med en læge eller tage på hospitalet med det samme. Tag din pakning/dine pakninger med medicin med.

Hvis du har glemt at tage Lonsurf

- Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger kan forekomme med denne medicin, når den tages alene eller i kombination med bevacizumab:

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks din læge, hvis du bemærker nogen af følgende alvorlige bivirkninger (mange af bivirkningerne ses i laboratorieanalyser - for eksempel dem, der påvirker dine blodlegemer):

- Neutropeni (*meget almindelig*), febril neutropeni (*almindelig*) og septisk shock (*sjælden*). Symptomerne inkluderer kulderystelser, feber, sveden eller andre tegn på bakterie- eller svampeinfektion (se punkt 2).
- Anæmi (*meget almindelig*). Symptomerne inkluderer kortåndethed, træthed eller bleghed (se punkt 2).
- Opkastning (*meget almindelig*) og diarré (*meget almindelig*), som kan føre til væskemangel (dehydrering), hvis den er svær eller vedvarende.
- Alvorlige problemer i mave-tarm-kanalen: Mavesmerter (*almindelig*), ansamling af væske i bughulen (*sjælden*), tyktarmsbetændelse (*ikke almindelig*), akut betændelse i bugspytkirtlen (*sjælden*), tarmslyng (*ikke almindelig*) og delvist hindret tarmpassage (*sjælden*). Symptomerne inkluderer intense mavesmerter, som kan være forbundet med opkastning, blokeret eller delvist blokeret tarm, feber eller opsvulmning af maven.
- Trombocytopeni (*meget almindelig*). Symptomerne inkluderer usædvanlige blå mærker eller blødning (se punkt 2).
- Blodpropper i lungerne (*ikke almindelig*): Symptomerne inkluderer kortåndethed og smerter i brystet eller i benene.
- Betændelseslignende reaktioner i lungerne er indberettet hos patienter, der får denne medicin. Symptomerne omfatter vejrtrækningsbesvær og kortåndethed med hoste eller feber.

Nogle af disse alvorlige bivirkninger kan være dødelige.

Andre bivirkninger

Fortæl din læge, hvis du bemærker nogle af nedenstående bivirkninger. Mange af bivirkningerne ses i laboratorieanalyser - for eksempel dem, der påvirker dine blodlegemer. Din læge vil se efter disse bivirkninger i dine prøveresultater.

Meget almindelig: Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- appetitløshed
- udpræget træthedsfølelse
- kvalme
- nedsat antal af de hvide blodlegemer, der kaldes leukocytter – kan øge din risiko for infektion
- hævede slimhinder i munden

Almindelig: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- feber
- hårtab
- vægttab
- smagsændringer
- forstoppelse
- generel følelse af utilpashed
- lavt indhold af albumin i blodet
- øget indhold af bilirubin i blodet - kan medføre gulfarvning af hud eller øjne
- nedsat antal af de hvide blodlegemer, som kaldes lymfocytter - kan øge din risiko for infektion
- hævede hænder, ben eller fødder
- mundsmerter eller andre problemer fra munden
- hævede slimhinder - det kan være i næsen, halsen, øjnene, vagina, lunger eller tarme
- forhøjede leverenzzymer
- protein i urinen
- udslæt, kløende eller tør hud
- kortåndethed, infektion i luftveje eller lunger, brystinfektioner
- virusinfektion
- smerter i dine led

- svimmelhed, hovedpine
- højt blodtryk
- mundsår
- muskelsmerter

Ikke almindelige: Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- lavt blodtryk
- resultat af blodprøver indikerer problemer med blodets størkning, som gør, at du lettere bløder
- mere mærkbare hjerteslag, brystmerter
- unormal stigning eller fald i hjerterefrekvensen (puls)
- øget antal hvide blodlegemer
- øget antal af de hvide blodlegemer, som kaldes monocytter
- øget niveau af lactatdehydrogenase i blodet
- lavt indhold af fosfater, natrium, kalium eller calcium i blodet
- nedsat antal af de hvide blodlegemer, som kaldes monocytter – kan øge risiko for infektion
- højt blodsukker (hyperglykæmi), øget indhold af urinstof, kreatinin og kalium i blodet
- blodprøveresultat, der tyder på inflammation (betændelseslignende reaktion) (øget niveau af C-reaktivt protein)
- følelse af, at alting snurrer rundt (vertigo)
- løbende næse eller næseblod, problemer med bihulerne
- ondt i halsen, hæs stemme, problemer med din stemme
- røde øjne, kløe i øjet, øjeninfektioner, vandige øjne
- væskemangel
- oppustethed, luft fra tarmen, fordøjelsesbesvær
- betændelse i nedre del af fordøjelseskanalen
- hævelse eller blødning i indvoldene
- inflammation eller øget mængde syre i maven eller spiserøret, halsbrand
- smertefuld tunge, opkastning
- huller i tænderne, problemer i tænder, infektioner i gummerne
- hudrødme
- smerte eller ubehag i dine arme eller ben
- smerter, herunder cancersmerter
- knoglesmerter, muskelsvaghed eller muskelkramper
- følelse af at være kold
- helvedesild (smerte og udslæt med små blærer på huden over nervebanerne på grund nervebetændelse forårsaget af herpes zoster virus)
- leversygdom
- inflammation eller betændelse i galdegangene
- nyresvigt
- hoste, infektion i bihulerne, infektion i halsen
- betændelse i blæren
- blod i urinen
- problemer med at lade vandet (urinretention), manglende blærekontrol (inkontinens)
- ændringer i menstruationscyklus
- angst
- ikke- alvorlige neurologiske problemer
- hævet kløende udslæt, nældefeber, acne
- svedtendens, negleproblemer
- problemer med at sove eller falde i søvn
- følelsesløshed eller prikkende og stikkende fornemmelse i hænder eller fødder
- rødme, hævelse og smerte i dine håndflader og fodsåler (hånd-fod syndrom)

Sjældnen: Kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer

- inflammation og betændelse i tarmen

- fodsvamp - svampeinfektion i fødderne, infektioner forårsaget af gærsvampe
- nedsat antal af de hvide blodlegemer, som kaldes granulocytter – kan øge din risiko for infektion
- hævelse eller smerter i dine storetæer
- hævelse i dine led
- øget indhold af natrium i blodet
- brændende fornemmelse, ubehagelig øget eller nedsat følesans
- besvimelse (synkope)
- synsproblemer som sløret syn, dobbeltsyn, nedsat syn, grå stær
- tørre øjne
- øresmerter
- betændelse i øvre del af fordøjelseskanalen
- smerte i øvre eller nedre del af fordøjelseskanalen
- ophobning af væske i lungerne
- dårlig ånde, problemer i gummer, blødende gummer
- polypper i munden
- inflammation eller blødning i indvoldene
- udspiling af galdegangen
- hævet rød hud, blister, huden falder af
- lysfølsomhed
- inflammation i blæren
- ændringer i urinprøver
- blodpropper, f.eks. i hjernen eller benene
- ændringer i optagelsen af hjertets elektriske aktivitet (EKG - elektrokardiogram)
- lavt indhold af totalt protein i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre pakning eller blisterpakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen specielle opbevaringsbetingelser.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lonsurf indeholder:

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmovertrukket tablet

- Aktive stoffer: Trifluridin og tipiracil. Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg trifluridin og 6,14 mg tipiracil
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkerne: Lactosemonohydrat, pregelatineret stivelse (majs) og stearinsyre (se punkt 2 ”Lonsurf indeholder lactose”).

- Filmovertræk: Hypromellose, macrogol (8000), titandioxid (E171) og magnesiumstearat.
- Prægeblæk: Shellac, jernoxid rød (E172), jernoxid gul (E172), titandioxid (E171), indigocarmin (E132), carnaubavoks og talcum.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmovertrukket tablet

- Aktive stoffer: Trifluridin og tipiracil. Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg trifluridin og 8,19 mg tipiracil.
- Øvrige indholdsstoffer er:
 - Tabletkerne: Lactosemonohydrat, pregelatineret stivelse (majs) og stearinsyre (se punkt 2 "Lonsurf indeholder lactose").
 - Filmovertræk: Hypromellose, macrogol (8000), titandioxid (E171), jernoxid rød (E172) og magnesiumstearat.
 - Prægeblæk: Shellac, jernoxid rød (E172), jernoxid gul (E172), titandioxid (E171), indigocarmin (E132), carnaubavoks og talcum.

Udseende og pakningsstørrelser

- Lonsurf 15mg/6,14 mg er en hvid, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet, præget med "15" på den ene side og "102" og "15 mg" på den anden side med gråt blæk.
- Lonsurf 20 mg/8,19 mg er en blegrød, bikonveks, rund, filmovertrukket tablet, præget med "20" på den ene side og "102" og "20 mg" på den anden side med gråt blæk.

Hver pakning indeholder 20 filmovertrukne tabletter (2 blisterkort med 10 tabletter i hver), 40 filmovertrukne tabletter (4 blisterkort med 10 tabletter i hver) eller 60 filmovertrukne tabletter (6 blisterkort med 10 tabletter i hver). Der er integreret et tørremiddel i hvert blisterfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrig

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.