

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg trifluridiinia sekä tipirasiilihydrokloridia määrän, joka vastaa 6,14 mg tipirasiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90,735 mg laktoosimonohydraattia.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg trifluridiinia sekä tipirasiilihydrokloridia määrän, joka vastaa 8,19 mg tipirasiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120,980 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,1 mm ja paksuus on 2,7 mm ja jonka toiselle puolelle on painettu harmaalla musteella ”15” ja vastakkaiselle puolelle ”102” ja ”15 mg”.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on vaalean punainen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,6 mm ja paksuus on 3,2 mm ja jonka toiselle puolelle on painettu harmaalla musteella ”20” ja vastakkaiselle puolelle ”102” ja ”20 mg”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Kolorektaalisyöpä

Lonsurf on tarkoitettu monoterapiana metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa käytettävissä olevilla lääkevalmisteilla, kuten fluoropyrimidiinejä, oksaliplatiinia ja irinotekaa sisältävillä solunsalpaajahoidoilla, VEGF-vasta-aineilla ja EGFR-vasta-aineilla, tai joille tällaisen hoidon ei katsota sopivan.

#### Mahasyöpä

Lonsurf on tarkoitettu monoterapiana metastasoituneen mahasyövän, mukaan lukien ruokatorven ja mahan liitoskohdan adenokarsinooman, hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet pitkälle edenneeseen tautiin hoitoa vähintään kahden systeemisen hoito-ohjelman mukaisesti (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Lonsurf-hoidon määrää syövän hoitoon perehtynyt lääkäri.

### Annostus

Lonsurf-hoidon suositeltu aloitusannos aikuisille on 35 mg/m<sup>2</sup>/annos suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1–5 ja päivinä 8–12 niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta tai kunnes ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä (ks. kohta 4.4).

Annos lasketaan kehon pinta-alan mukaan (ks. taulukko 1). Annosta 80 mg/annos ei saa ylittää.

Jos annoksia jää tai jätetään ottamatta, potilas ei saa korvata ottamatta jääneitä annoksia.

**Taulukko 1 - Aloitusannoksen laskeminen kehon pinta-alan perusteella**

Aloitusannos	Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Annos mg (2x vuorokaudessa)	Tablettia/annos (2x vuorokaudessa)		Kokonaisvuorokausiannos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07–1,22	40	0	2	80
	1,23–1,37	45	3	0	90
	1,38–1,52	50	2	1	100
	1,53–1,68	55	1	2	110
	1,69–1,83	60	0	3	120
	1,84–1,98	65	3	1	130
	1,99–2,14	70	2	2	140
	2,15–2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

### *Suosittelut annosmuutokset*

Annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden mukaan.

Annosta saa pienentää enintään kolme kertaa pienimpään annokseen 20 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa saakka. Annosta ei saa enää suurentaa sen jälkeen, kun sitä on pienennetty.

Jos potilaalla on hematologista ja/tai muuta kuin hematologista toksisuutta, on noudatettava taulukossa 2, taulukossa 3 ja taulukossa 4 annettuja ohjeita hoidon keskeyttämisestä ja jatkamisesta sekä annoksen pienentämisestä.

**Taulukko 2 - Hoidon keskeyttäminen ja jatkaminen, jos potilaalla on luuydinlamaan liittyvää hematologista toksisuutta**

Parametri	Hoidon keskeyttämisen kriteerit	Hoidon jatkamisen kriteerit <sup>a</sup>
Neutrofiilit	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	≥ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l
Trombosyytit	< 50 × 10 <sup>9</sup> /l	≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /l

<sup>a</sup> Hoidon jatkamisen kriteerejä noudatetaan kaikilla potilailla seuraavaa hoitosykliä aloitettaessa riippumatta siitä, täytyivätkö hoidon keskeyttämisen kriteerit.

**Taulukko 3 - Lonsurf-annoksen suositellut muutokset,  
jos potilaalla on hematologisia ja muita kuin hematologisia häirtävaikutuksia**

<b>Häirtävaikutus</b>	<b>Suosittelut annosmuutokset</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuumeinen neutropenia</li> <li>• CTCAE*-kriteerien mukainen graduksen 4 neutropenia (<math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>) tai trombositopenia (<math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>), jonka vuoksi seuraavan hoitosyklin alku viivästyä yli yhden viikon</li> <li>• CTCAE*-kriteerien mukainen graduksen 3 tai graduksen 4 muu kuin hematologinen häirtävaikutus, lukuun ottamatta graduksen 3 pahoinvointia ja/tai oksentelua, joka saadaan hoidetuksi pahoinvointilääkkeillä, ja lukuun ottamatta ripulia, joka saadaan hoidetuksi ripulilääkkeillä.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keskeytä hoito, kunnes toksisuus lievenee graduksen 1 tai hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen.</li> <li>• Hoitoa jätettäessä annosta pienennetään <math>5 \text{ mg/m}^2</math>/annos aiempaan annokseen verrattuna (taulukko 4).</li> <li>• Annos voidaan pienentää annokseen <math>20 \text{ mg/m}^2</math>/annos kaksi kertaa vuorokaudessa saakka (tai vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa annokseen <math>15 \text{ mg/m}^2</math>/annos kaksi kertaa vuorokaudessa saakka).</li> <li>• Kun annosta on pienennetty, sitä ei saa enää suurentaa.</li> </ul>

\* Common terminology criteria for adverse events

**Taulukko 4 - Annoksen pienentäminen kehon pinta-alan perusteella**

Pienennetty annos	Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Annos mg (2x vuorokaudessa)	Tablettia/annos (2x vuorokaudessa)		Kokonaisvuorokausiannos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>1. annoksen pienentäminen: Annoksesta 35 mg/m<sup>2</sup> annokseen 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
30 mg/m <sup>2</sup>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09–1,24	35	1	1	70
	1,25–1,39	40	0	2	80
	1,40–1,54	45	3	0	90
	1,55–1,69	50	2	1	100
	1,70–1,94	55	1	2	110
	1,95–2,09	60	0	3	120
	2,10–2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
<b>2. annoksen pienentäminen: Annoksesta 30 mg/m<sup>2</sup> annokseen 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
25 mg/m <sup>2</sup>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10–1,29	30	2	0	60
	1,30–1,49	35	1	1	70
	1,50–1,69	40	0	2	80
	1,70–1,89	45	3	0	90
	1,90–2,09	50	2	1	100
	2,10–2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>3. annoksen pienentäminen: Annoksesta 25 mg/m<sup>2</sup> annokseen 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
20 mg/m <sup>2</sup>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14–1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60–1,94	35	1	1	70
	1,95–2,09	40	0	2	80
	2,10–2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

<sup>a</sup> Jos kokonaisvuorokausiannos on 50 mg, potilaan pitää ottaa 1 x 20 mg:n/8,19 mg:n tabletti aamulla ja 2 x 15 mg:n/6,14 mg:n tablettia illalla.

## Erityiset potilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

- *Lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCl 60–89 ml/min) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–59 ml/min)*

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannoksen muuttamista ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

- *Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 15–29 ml/min)*

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 20 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Annosta on sallittua pienentää kerran minimiannokseen 15 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella (ks. taulukko 5). Kun annosta on pienennetty, sitä ei saa enää suurentaa.

Jos potilaalla on hematologista ja/tai ei-hematologista toksisuutta, taulukossa 2, taulukossa 3 ja taulukossa 5 mainittuja kriteerejä hoidon keskeyttämisestä ja jatkamisesta ja annoksen pienentämisestä pitää noudattaa.

**Taulukko 5 – Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannos ja annoksen pienentäminen kehon pinta-alan perusteella**

Pienennetty annos	Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Annos mg (2x vuorokaudessa)	Tablettia/annos (2x vuorokaudessa)		Kokonaisvuorokausiannos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Aloitusannos</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14–1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35–1,59	30	2	0	60
	1,60–1,94	35	1	1	70
	1,95–2,09	40	0	2	80
	2,10–2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
<b>Annoksen pienentäminen: Annoksesta 20 mg/m<sup>2</sup> annokseen 15 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>15 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,15	15	1	0	30
	1,15–1,49	20	0	1	40
	1,50–1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85–2,09	30	2	0	60
	2,10–2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

<sup>a</sup> Jos kokonaisvuorokausiannos on 50 mg, potilaan pitää ottaa 1 x 20 mg:n/8,19 mg:n tabletti aamulla ja 2 x 15 mg:n/6,14 mg:n tablettia illalla.

- *Loppuvaiheen munuaissairaus (CrCl alle 15 ml/min tai dialyysihoidon tarve)*

Valmisteen antamista loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille ei suositella, koska tästä potilasryhmästä ei ole tietoja saatavilla (ks. kohta 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

- *Lievä maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

- *Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta*

Valmisteen antamista keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (National Cancer Institute [NCI] -kriteerien ryhmä C ja D kokonaisbilirubiinipitoisuuden  $> 1,5 \times \text{ULN}$  perusteella määriteltynä) lähtötilanteessa sairastaville potilaille ei suositella, koska graduksen 3 tai 4 hyperbilirubinemian ilmaantuvuuden on havaittu olevan suurempi, jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Tämä perustuu kuitenkin hyvin suppeisiin tietoihin (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

#### *Iäkkäät*

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Tehosta ja turvallisuudesta yli 75-vuotiaille potilaille on vähän tietoja.

#### *Pediatriiset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Lonsurf-valmistetta pediatriisille potilaille metastasoituneen kolorektaalisyövän ja metastasoituneen mahasyövän hoitoon.

#### *Rotu*

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaan rodun perusteella (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Lonsurf-valmisteen käytöstä mustaihoisten/afroamerikkalaisten potilaiden hoitoon on vähän tietoja, mutta sellaisia biologisia perusteita ei ole, että tämän potilasjoukon ja koko potilasjoukon välillä voisi olettaa olevan eroja.

#### Antotapa

Lonsurf otetaan suun kautta. Tabletit pitää ottaa vesilasillisen kanssa yhden tunnin kuluessa aamupalan ja ilta-aterian syömisestä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Luuydinlama

Lonsurf lisäsi luuydinlaman, anemia, neutropenia, leukopenia ja trombosytopenia mukaan lukien, ilmaantuvuutta.

Potilaan täydellinen verenkuvaa pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja tarvittaessa toksisuuden seuraamiseksi, mutta kuitenkin vähintään ennen jokaista hoitosykliä.

Hoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (*absolute neutrophil count, ANC*) on  $< 1,5 \times 10^9/l$ , jos trombosyttimäärä on  $< 75 \times 10^9/l$ , tai jos potilaalla on aiemmista hoidoista aiheutunutta kliinisesti oleellista graduksen 3 tai 4 muuta kuin hematologista toksisuutta, joka ei ole korjautunut.

Lonsurf-hoidon jälkeen on raportoitu vakavia infektoita (ks. kohta 4.8). Suurin osa tapauksista raportoitiin luuydinlaman yhteydessä, joten potilaan vointia pitää seurata tarkoin, ja kliinisen tarpeen mukaan pitää ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin, kuten aloittaa hoito mikrobilääkkeillä ja granulosityttiryhmiä stimuloivilla kasvutekijöillä (C-GSF). RE COURSE-tutkimuksessa 9,4 % ja TAGS-tutkimuksessa 17,3 % Lonsurf-ryhmän potilaista sai granulosityttiryhmiä stimuloivia kasvutekijöitä lähinnä hoitotarkoitukseen.

## Maha-suolikanavan toksisuus

Lonsurf lisäsi maha-suolikanavan toksisuuden, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli mukaan lukien, ilmaantuvuutta.

Jos potilaalla esiintyy pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja muuta maha-suolikanavan toksisuutta, potilasta pitää seurata tarkoin ja antaa kliinisen tarpeen mukaan hoitoa pahoinvointilääkkeillä, ripulilääkkeillä ja muilla hoitomenetelmillä, kuten nesteytystä/elektrolyyttikorvaushoitoa. Annosta pitää tarvittaessa muuttaa (siirtää antoajankohtaa myöhemmäksi ja/tai pienentää annosta) (ks. kohta 4.2).

## Munuaisten vajaatoiminta

Lonsurf-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on loppuvaiheen munuaissairaus (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] < 15 ml/min tai potilas tarvitsee dialyysihoitoa), sillä Lonsurf-valmistetta ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä (ks. kohta 5.2).

Haittavaikutusten yleinen ilmaantuvuus on samankaltainen niiden alaryhmien potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaali (CrCl ≥ 90 ml/min) tai joilla on lievää (CrCl = 60–89 ml/min) tai keskivaikeaa (CrCl = 30–59 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa. Vakavien, vaikea-asteisten ja annoksen muuttamista edellyttävien haittavaikutusten ilmaantuvuus kuitenkin lisääntyy, kun munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste lisääntyy. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin lisäksi suurempi trifluridiini- ja tipirasiilihydrokloridialtistus verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

Potilailla, joilla oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl = 15–29 ml/min) ja joiden aloitusannokseksi oli säädetty 20 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen niiden Lonsurf-hoitoa saaneiden potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa. Heidän altistuksensa trifluridiinille oli samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali, ja heidän altistuksensa tipirasiilihydrokloridille oli suurempi kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, pitää seurata tarkoin Lonsurf-hoidon aikana, ja potilaita, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, pitää seurata tiheämmin hematologisen toksisuuden havaitsemiseksi.

## Maksan vajaatoiminta

Lonsurf-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (National Cancer Institute [NCI] -kriteerien ryhmä C ja D kokonaisbilirubiinipitoisuuden > 1,5 x ULN perusteella määriteltynä), koska graduksen 3 tai 4 hyperbilirubinemian ilmaantuvuuden on havaittu olevan suurempi, jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Tämä perustuu kuitenkin hyvin suppeisiin tietoihin (ks. kohta 5.2).

## Proteinuria

Proteinuriaa suositellaan seuraamaan virtsan liuskakokeella ennen hoidon aloittamista ja sen aikana (ks. kohta 4.8).

## Laktoosi-intoleranssi

Lonsurf sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja 5-(trifluorimetyyli)urasiili (FTY) eivät estäneet ihmisen sytokromi P450 (CYP) -isoformien aktiivisuutta. *In vitro* -selvitys osoitti, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja 5-(trifluorimetyyli)urasiili eivät indusoi ihmisen CYP-isoformeja (ks. kohta 5.2).

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että trifluridiini on nukleosidikuljettajien CNT1, ENT1 ja ENT2 substraatti. Siksi sellaisten lääkevalmisteiden käytössä, joilla on yhteisvaikutuksia näiden kuljettajien kanssa, on tarpeen noudattaa varovaisuutta. Tipirasiilihydrokloridi oli OCT2:n ja MATE1:n substraatti, joten sen pitoisuudet saattavat suurentua, jos Lonsurf-valmistetta otetaan samanaikaisesti OCT2:n ja MATE1:n estäjien kanssa.

Ihmisen tymidiinikinaasin substraattien, esim. tsidovudiinin, käytössä pitää olla varovainen. Jos tällaisia lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Lonsurf-valmisteen kanssa, ne saattavat kilpailla vaikuttavan aineen trifluridiinin kanssa tymidiinikinaasivälitteisestä aktivaatiosta. Siksi sellaisten viruslääkkeiden käytössä, jotka ovat ihmisen tymidiinikinaasin substraatteja, pitää seurata viruslääkkeen tehon mahdollista heikentymistä ja harkita hoidon vaihtamista vaihtoehtoiseen viruslääkkeeseen, joka ei ole ihmisen tymidiinikinaasin substraatti, kuten lamivudiini, didanosini ja abakaviiri (ks. kohta 5.1).

Ei tiedetä, heikentääkö Lonsurf hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on siksi käytettävä ehkäisynä myös estemenetelmää.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy miehille ja naisille

Trifluridiini saattaa eläimillä todettujen löydösten perusteella raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Naisten pitää välttää raskaaksi tulemista Lonsurf-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Lonsurf-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö Lonsurf hormonaalisten ehkäisymenetelmien tehoa, joten hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää sen lisäksi käyttää ehkäisynä estemenetelmää.

Miespotilaan, jonka kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Lonsurf-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Raskauden aikana käytetyn trifluridiinin epäillään sen vaikutusmekanismin perusteella aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Lonsurf-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä Lonsurf-hoitoa.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö Lonsurf tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja/tai niiden metaboliitit erittyvät maitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Lonsurf-hoidon ajaksi.



## Hedelmällisyys

Lonsurf-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Lonsurf-valmisteella ei ole eläinkokeiden tuloksissa todettu vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Lonsurf-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoidon aikana saattaa esiintyä uupumusta, heitehuimausta tai sairautentunnetta (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimmat Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset ovat luuydinlama ja mahasuolikanavan toksisuus (ks. kohta 4.4).

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 30\%$ ) Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla ovat neutropenia (53 % [34 % gradus  $\geq 3$ ]), pahoinvointi (34 % [1 % gradus  $\geq 3$ ]), uupumus (32 % [4 % gradus  $\geq 3$ ]), anemia (32 % [12 % gradus  $\geq 3$ ]).

Yleisimpiä Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia ( $\geq 2\%$ ), jotka johtivat hoidon lopettamiseen, annoksen pienentämiseen, annoksen ottamisen siirtämiseen myöhempään ajankohtaan tai hoidon keskeyttämiseen olivat neutropenia, anemia, leukopenia, uupumus, trombosytopenia, pahoinvointi ja ripuli.

#### Haittavaikutustaulukko

533 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta sai hoitoa lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (RECURSE), ja 335 metastasoitunutta mahasyöpää sairastavaa potilasta sai hoitoa lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (TAGS). Näillä potilailla havaitut haittavaikutukset esitetään taulukossa 6. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän mukaan (System Organ Class, SOC), ja tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymejä ja siihen liittyviä sairauksia kuvataan sopivalla MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory) -termillä.

Haittavaikutukset on ryhmitelty niiden esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 6 – Kliinisissä tutkimuksissa Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>
Infektiot		Alahengitystieinfektio	Septinen sokki <sup>b</sup> Infektioosi enteriitti Keuhkoinfektio Sappitieinfektio Influenssa Virtsatieinfektio Ientulehdus <i>Herpes zoster</i> Jalkasila

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>
			<i>Candida</i> -infektio Bakteeri-infektio Infektio Neutropeeninen sepsis Ylähengitystieinfektio Konjunktiviitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Syöpäkipu
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Anemia Trombosytopenia	Kuumeinen neutropenia Lymfopenia	Pansytopenia Granulosytopenia Monosytopenia Erytropenia Leukosytoosi Monosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Hypoalbuminemia	Dehydraatio Hyperglykemia Hyperkalemia Hypokalemia Hypofosfatemia Hypernatremia Hyponatremia Hypokalsemia Kihti
Psykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus Unettomuus
Hermosto		Makuaistin häiriöt Perifeerinen neuropatia	Neurotoksisuus Dysestesia Hyperestesia Hypestesia Synkopee Parestesiat Kirvelyn tunne Letargia Heitehuimaus Päänsärky
Silmät			Heikentynyt näöntarkkuus Näön sumeneminen Diplopia Kaihi Kuivat silmät
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus Epämukava tunne korvassa
Sydän			Angina pectoris Sydämen rytmihäiriöt Sydämentykytys
Verisuonisto			Embolia Hypertensio Hypotensio Kasvojen ja kaulan punoitus

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Keuhkoembolia <sup>b</sup> Pleuraeffuusio Nuha Dysfonia Suun ja nielun kipu Nenäverenvuoto Yskä
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu Ummetus Stomatiitti Suun sairaudet	Hemorraginen enterokoliitti Maha-suolikanavan verenvuoto Akuutti haimatulehdus Askites Ileus Subileus Koliitti Gastriitti Refluksigastriitti Ruokatorvitulehdus Heikentynyt mahan tyhjeneminen Vatsan pingottuneisuus Peräaukon tulehdus Suun haavaumat Ruoansulatushäiriöt Ruokatorven refluksitauti Proktalgia Posken polyyppi Ienverenvuoto Kielitulehdus Periodontaalinen sairaus Hammassairaus Yökkäily Ilmavaivat Pahanhajuinen hengitys
Maksa ja sappi		Hyperbilirubinemia	Maksatoksisuus Sappiteiden laajeneminen
Iho ja ihonalainen kudos		Käsi-jalkaoireyhtymä <sup>c</sup> Ihottuma Hiustenlähtö Kutina Kuiva iho	Ihon kesiminen Urtikaria Valoyliherkkyysreaktio Eryteema Akne Liikahikoilu Rakkulat Kynsien häiriöt
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelten turvotus Nivelkipu Luukipu Lihassärky Luusto- ja lihaskipu Lihasheikkous Lihaskrampit Raajakipu

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Hyvin yleiset</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria	Munuaisten vajaatoiminta Infektioon liittymätön virtsarakkotulehdus Virtsamishäiriöt Hematuria Leukosyturia
Sukupuolielimet ja rinnat			Kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume Turvotus Limakalvotulehdus Sairaudentunne	Yleisen fyysisen terveyden heikkeminen Kipu Kehon lämpötilamuutosten tunne Kseroosi Epämukavat tuntemukset
Tutkimukset		Maksaentsyymiarvojen suureneminen Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus Painon lasku	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika Suurentunut INR-arvo Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) Suurentunut veren ureapitoisuus Suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus Pientynyt kokonaisproteiinipitoisuus Suurentunut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus Pientynyt hematokriitti

- a. Kliinisesti samankaltaisiksi katsotut eri MedDRA preferred terms -termit on ryhmitelty yhdeksi termiksi.
- b. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.
- c. Kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio

### Läkkäät

Seuraavien tapahtumien ilmaantuvuus oli 65-vuotiailla ja vanhemmilla Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin alle 65-vuotiailla potilailla:

- metastasoitunut kolorektaalisyöpä (RECOURSE): gradus 3 tai 4 neutropenia (48 % vs 30 %), gradus 3 anemia (26 % vs 12 %), gradus 3 tai 4 leukopenia (26 % vs 18 %) ja gradus 3 tai 4 trombosytopenia (9 % vs 2 %)

- metastasoitunut mahasyöpä (TAGS): gradus 3 tai 4 neutrofiilimäärän väheneminen (17,0 % vs 6,6 %), vähentynyt ruokahalu (37,3 % vs 31,9 %), astenia (22,2 % vs 17,0 %) ja stomatiitti (7,2 % vs 2,2 %).

### Infektiot

Hoitoon liittyneitä infektiota esiintyi vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa yleisemmin Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla (5,8 %) kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (1,8 %).

## Proteinuria

Hoitoon liittyvää proteinuriaa esiintyi yleisemmin Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla (1,8 %) verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (0,9 %). Kaikkien proteinuriatapausten vaikeusaste oli gradus 1 tai 2 (ks. kohta 4.4).

## Sädehoito

Kaikkien hematologisten ja luuydinlamaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus RECOURSE-tutkimuksessa oli sädehoitoa aiemmin saaneilla potilailla hieman suurempi kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin sädehoitoa (54,6 % versus 49,2 %). Huomioitavaa on myös, että kuumeista neutropeniaa esiintyi yleisemmin Lonsurf-potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet sädehoitoa, verrattuna niihin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet sädehoitoa.

## Valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus potilaista, joilla on leikkaukseen soveltumaton pitkälle edennyt tai uusiutunut kolorektaalisyöpä

Lonsurf-valmistetta valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu Lonsurf-annos oli 180 mg/m<sup>2</sup>/vrk.

Yliannosten yhteydessä raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Yliannoksen ensisijaisen komplikaation oletetaan olevan luuydinlama.

Lonsurf-yliannokselle ei tunneta vastalääkettä.

Yliannoksen lääkehoidon pitää koostua tavanomaisista hoito- ja tukitoimista, joilla pyritään korjaamaan kliiniset oireet ja estämään niiden mahdolliset komplikaatiot.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, antimetaboliitit, ATC-koodi: L01BC59

#### Vaikutusmekanismi

Lonsurf sisältää trifluridiinia, joka on tymidiinipohjainen nukleosidianalogisolunsalpaaja, ja tipirasiilihydrokloridia, joka on tymidiinifosforylaasin (TPaasin) estäjä. Se sisältää näitä vaikuttavia aineita molaarisessa suhteessa 1:0,5 (painosuhteessa 1:0,471).

Kun trifluridiini on päässyt syöpäsoluun, tymidiinikinaasi fosforyloi sen, minkä jälkeen se metaboloituu soluissa deoksiribonukleiinihappo DNA:n substraatiksi ja inkorporoituu suoraan DNA:han. Se häiritsee siten DNA:n toimintaa ja estää solujen proliferaatiota.

TPaasi kuitenkin hajottaa trifluridiinin nopeasti, ja se metaboloituu suun kautta otettuna laajasti ensikierrossa. Tämän vuoksi valmisteeseen on yhdistetty TPaasin estäjä tipirasiilihydrokloridi.

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin yhdistelmällä osoitettiin nonkliinisissä tutkimuksissa olevan antituumoriaktiivisuutta sekä 5-fluorourasiilille (5-FU) herkissä että resistenteissa kolorektaalisyövän solulinjoissa.

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin sytotoksinen aktiivisuus useita ihmisen kasvaimen ksenografteja vastaan korreloi voimakkaasti DNA:han inkorporoituneen trifluridiinin määrän kanssa. Tämä viittaa siihen, että kyseessä on ensisijainen vaikutusmekanismi.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Lonsurf-valmisteella ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta QT-/QTc-ajan pitenemiseen lumehoitoon verrattuna, mitä selvitettiin avoimessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Metastasoitunut kolorektaalisyöpä*

Lonsurf-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (RECOURSE), jossa oli mukana aiempaa hoitoa saaneita metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavia potilaita. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo (overall survival, OS) ja sitä tukevia tehon päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS), kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR) ja taudin hallinnassa pysymistä kuvaava luku (disease control rate, DCR).

Tutkimuksessa yhteensä 800 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Lonsurf-hoitoa (N = 534) yhdistelmänä parhaan tukihoidon (best supportive care, BSC) kanssa tai kaltaistettua lumehoitoa (N = 266) yhdistelmänä parhaan tukihoidon kanssa. Lonsurf-annostus perustui potilaan kehon pinta-alaan, ja aloitusannos oli 35 mg/m<sup>2</sup>/annos. Tutkimushoito annettiin suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja iltaterioiden jälkeen, viitenä päivänä viikossa, mitä seurasi kahden päivän hoitotauko. Tätä hoitoa annettiin kahden viikon ajan, mitä seurasi 14 päivän hoitotauko, ja tätä toistettiin neljän viikon jaksoina. Potilaat jatkoivat hoitoa taudin etenemiseen saakka tai kunnes heille ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä (ks. kohta 4.2).

Näiden 800 satunnaistetun potilaan iän mediaani oli 63 vuotta, heistä 61 % oli miehiä, 58 % oli valkoihoisia, 35 % oli etniseltä taustaltaan aasialaisia ja 1 % oli mustaihoisia/afroamerikkalaisia. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group) oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Kasvain sijaitsi pääasiassa koolonissa (62 %) tai peräsuolella (38 %). Tutkimukseen tullessa potilaiden KRAS-status oli villityyppi (49 %) tai mutatoitunut (51 %). Metastasoituneeseen tautiin aiemmin annettujen hoitojen lukumäärän mediaani oli 3. Kaikki potilaat saivat aiempaan hoitoon fluoropyrimidiini-, oksaliplatiini- tai irinotekaanipohjaista solunsalpaajahoidoa. Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki saivat bevasitsumabia, ja kahta potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat, joiden kasvaimen KRAS-status oli villityyppi, saivat panitumumabia tai setuksimabia. Nämä kaksi hoitoryhmää olivat demografisten ja taudin lähtötilanteen ominaisuuksien suhteen samankaltaiset.

Tutkimuksen kokonaiselossaoloanalyysi tehtiin suunnitellusti 72 %:sta (N = 574) tapahtumia. Analyysi osoitti potilaiden hyötynneen elossaolon suhteen kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmästä verrattuna lumehoidon ja parhaan

tukihoidon yhdistelmään (riskisuhde: 0,68; 95 %:n luottamusväli [0,58–0,81];  $p < 0,0001$ ). Kokonaiselossaolon mediaani oli vastaavasti 7,1 kuukautta verrattuna 5,3 kuukauteen, ja 1 vuoden elossaoloprosentti oli vastaavasti 26,6 % ja 17,6 %. Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmää saaneiden potilaiden taudin etenemättömyysaika parani merkittävästi (riskisuhde: 0,48, 95 %:n luottamusväli [0,41–0,57];  $p < 0,0001$  (ks. taulukko 7, kuva 1 ja kuva 2).

**Taulukko 7 - Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla tehdyn vaiheen III kliinisen tutkimuksen (RECOURSE) hoidon tehoa koskevat tulokset**

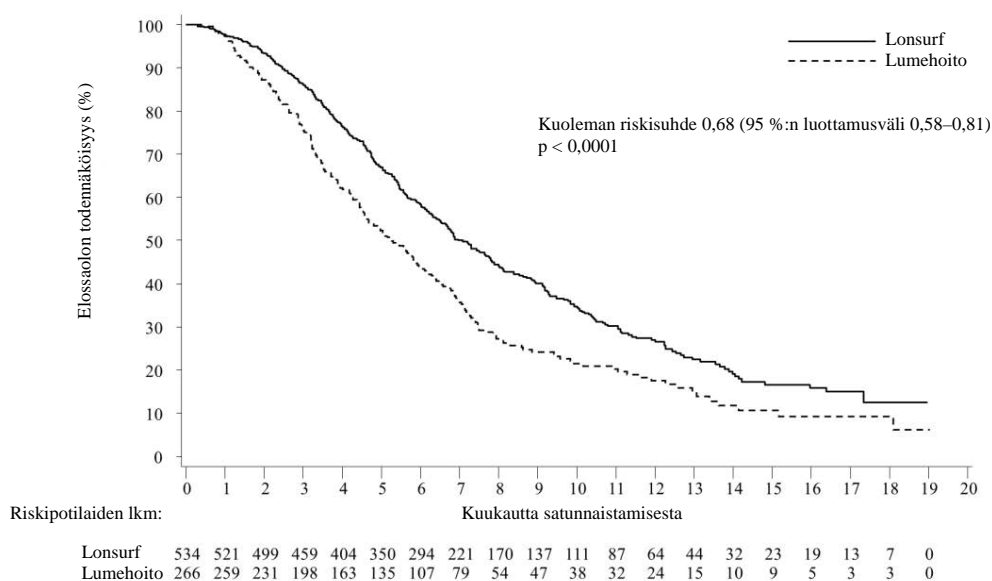
	<b>Lonsurf + paras tukihoido (N = 534)</b>	<b>Lumehoito + paras tukihoido (N = 266)</b>
<b>Kokonaiselossaolo</b>		
Kuolemien lukumäärä, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Kokonaiselossaolon mediaani (kk) <sup>a</sup> [95 %:n luottamusväli] <sup>b</sup>	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,68 [0,58, 0,81]	
P-arvo <sup>c</sup>	< 0,0001 (yksitahoinen ja kaksitahoinen)	
<b>Etenemättömyysaika</b>		
Taudin etenemisen tai kuolemien lukumäärä, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Etenemättömyysajan mediaani (kk) <sup>a</sup> [95 %:n luottamusväli] <sup>b</sup>	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,48 [0,41, 0,57]	
P-arvo <sup>c</sup>	< 0,0001 (yksitahoinen ja kaksitahoinen)	

<sup>a</sup> Kaplan–Meierin estimaatit

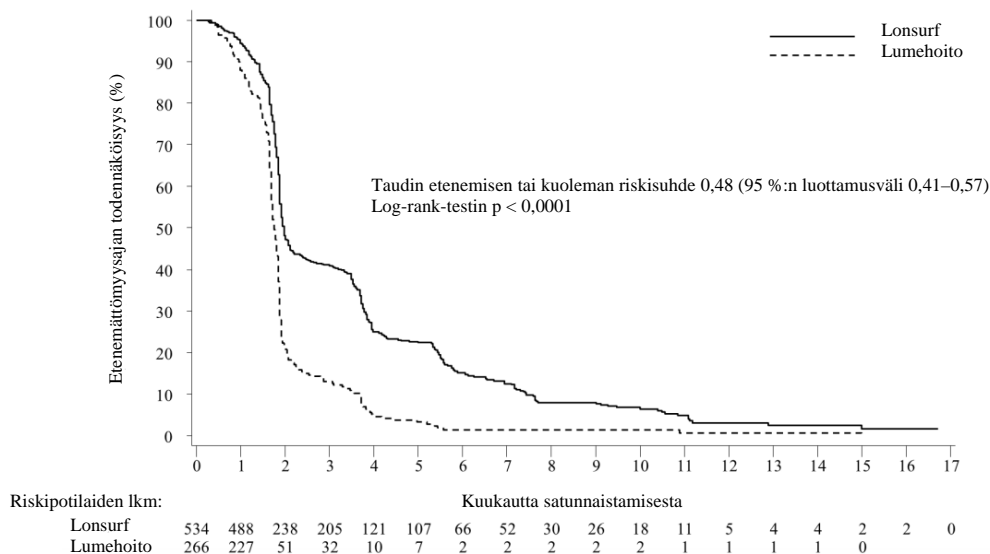
<sup>b</sup> Brookmeyerin ja Crowleyyn menetelmä

<sup>c</sup> Ositettu log-rank-testi (ositteet: KRAS-status, aika diagnoosista ensimmäiseen metastaasiin, kasvaimen sijainti)

**Kuva 1 - Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrät**



**Kuva 2 - Metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden etenemättömyysajan Kaplan–Meierin käyrät**



Tutkimuksen päivitetty kokonaiselossaoloanalyysi tehtiin 89 %:sta (N = 712) tapahtumia. Analyysi vahvisti potilaiden hyötyn elossaolon suhteen kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmästä verrattuna lumehoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmään (riskisuhde: 0,69; 95 %:n luottamusväli [0,59–0,81]; p < 0,0001). Kokonaiselossaolon mediaani oli vastaavasti 7,2 kuukautta verrattuna 5,2 kuukauteen, ja 1 vuoden elossaoloprosentti oli vastaavasti 27,1 % ja 16,6 %.

Kokonaiselossaoloa ja etenemättömyysaikaa koskeva hyöty havaittiin yhdenmukaisesti kaikissa oleellisissa ennalta määritellyissä potilaiden osajoukoissa, mukaan lukien rotu, maantieteellinen alue, ikä (< 65 vuotta; ≥ 65 vuotta), sukupuoli, ECOG-toimintakykyluokka, KRAS-status, aika diagnoosista ensimmäiseen metastaasiin, metastaasien sijaintikohtien lukumäärä ja primaarikasvaimen sijaintikohta. Lonsurf-hoidon hyöty elossaolon suhteen säilyi vielä sen jälkeen, kun kaikkia merkittäviä ennustetekijöitä korjattiin. Näitä ennustetekijöitä olivat aika diagnoosista ensimmäiseen metastaasiin, ECOG-toimintakykyluokka ja metastaasien sijaintikohtien lukumäärä (riskisuhde; 0,69; 95 %:n luottamusväli [0,58–0,81]).

Kuusikymmentäyksi prosenttia (61 %, N = 485) kaikista satunnaistetuista potilaista sai fluoropyrimidiiniä osana viimeistä satunnaistamista edeltävää hoitoa, ja 455:llä (94 %) näistä potilaista tauti ei kyseisenä ajankohtana reagoinut fluoropyrimidiinihoitoon. Näiden potilaiden kokonaiselossaoloa koskeva hyöty säilyi Lonsurf-hoidossa (riskisuhde: 0,75, 95 %:n luottamusväli [0,59–0,94]).

Kahdeksantoista prosenttia (18 %, N = 144) kaikista satunnaistetuista potilaista sai ennen satunnaistamista regorafenibiä. Näiden potilaiden kokonaiselossaoloa koskeva hyöty säilyi Lonsurf-hoidossa (riskisuhde: 0,69, 95 %:n luottamusväli [0,45–1,05]). Teho säilyi myös potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet regorafenibihoitoa (riskisuhde: 0,69, 95 %:n luottamusväli [0,57–0,83]).

Taudin hallinnassa pysymistä kuvaava luku (täydellinen vaste tai osittainen vaste tai stabiili tauti) oli Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla merkitsevästi suurempi (44 % vs 16 %, p < 0,0001).

Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmä piti toimintakykyluokan alle 2:ssa tilastollisesti merkitsevästi pidempään verrattuna lumehoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmään. Ajan mediaani toimintakykyluokan huononemisessa ≥ 2:een oli Lonsurf-ryhmässä 5,7 kuukautta ja lumeryhmässä 4,0 kuukautta, ja riskisuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: [0,56; 0,78]), p < 0,0001.



## *Metastasoitunut mahasyöpä*

Lonsurf-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (TAGS), jossa oli mukana aiempaa hoitoa saaneita metastasoitunutta mahasyöpää (mukaan lukien ruokatorven ja mahan liitoskohdan adenokarsinoomaa) sairastavia potilaita. Potilaat olivat saaneet pitkälle edenneeseen tautiin aiemmin hoitoa vähintään kahden edeltävän systeemisen hoito-ohjelman mukaisesti, mukaan lukien fluoropyrimidiini-, platina- ja joko taksaani- tai irinotekaanipohjaista solunsalpaajahoitoa sekä ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin 2 (HER2) kohdennettua hoitoa, jos se oli tarkoituksenmukaista. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo (overall survival, OS), ja sitä tukevia tehon päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS), kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR), taudin hallinnassa pysymistä kuvaava luku (disease control rate, DCR), aika ECOG-toimintakykyluokan huononemiseen tasolle  $\geq 2$  ja elämänlaatu. Tutkija tai paikallinen radiologian erikoislääkäri tutki kasvaimen RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1 mukaisesti 8 viikon välein.

Yhteensä 507 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Lonsurf-hoitoa (N = 337) yhdistelmänä parhaan tukihoidon (best supportive care, BSC) kanssa tai lumelääkettä (N = 170) yhdistelmänä parhaan tukihoidon kanssa. Lonsurf-annostus perustui potilaan kehon pinta-alaan, ja aloitusannos oli 35 mg/m<sup>2</sup>/annos. Tutkimushoito annettiin suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja iltaterioiden jälkeen, viitenä päivänä viikossa, mitä seurasi kahden päivän hoitotauko. Hoitoa annettiin näin kahden viikon ajan, jonka jälkeen oli 14 päivän hoitotauko, ja tätä toistettiin 4 viikon jaksoina. Potilaat jatkoivat hoitoa taudin etenemiseen saakka tai kunnes heille ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä (ks. kohta 4.2).

Näiden 507 satunnaistetun potilaan iän mediaani oli 63 vuotta, heistä 73 % oli miehiä, 70 % oli valkoihoisia, 16 % oli etniseltä taustaltaan aasialaisia ja < 1 % oli mustaihoisia/afroamerikkalaisia. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group) oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Primaarikasvain sijaitsi mahalaukussa (71,0 %) tai ruokatorven ja mahan liitoskohdassa (28,6 %) tai kummassakin (0,4 %). Metastasoituneeseen tautiin aiemmin annettujen hoitojen lukumäärän mediaani oli 3. Lähes kaikki (99,8 %) potilaat olivat saaneet aiemmin fluoropyrimidiiniä, 100 % oli saanut aiemmin platinahoitoa ja 90,5 % oli saanut aiemmin taksaanihoitoa. Noin puolet (55,4 %) potilaista oli saanut aiemmin irinotekaanin, 33,3 % potilaista oli saanut aiemmin ramusirumabia ja 16,6 % oli saanut aiemmin HER2-kohdennettua hoitoa. Nämä kaksi hoitoryhmää olivat demografisten ja taudin lähtötilanteen ominaisuuksien suhteen samankaltaiset.

Tutkimuksen kokonaiselossaoloanalyysi tehtiin suunnitellusti, kun 76 % (N = 384) tapahtumista oli tapahtunut. Analyysi osoitti potilaiden hyötynen kokonaiselossaolon suhteen tilastollisesti merkitsevästi Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmästä verrattuna lumehoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmään (riskisuhde: 0,69 (95 %:n luottamusväli [0,56–0,85]); yksitahoinen p-arvo oli 0,0003 ja kaksitahoinen p-arvo oli 0,0006), ja vastasi kuoleman riskin 31 %:n vähenemää Lonsurf-ryhmässä. Kokonaiselossaolon mediaani oli Lonsurf-ryhmässä 5,7 kuukautta (95 %:n luottamusväli [4,8–6,2]) verrattuna lumeryhmän 3,6 kuukauteen (95 %:n luottamusväli [3,1–4,1]), ja 1 vuoden elossaoloprosentti oli vastaavasti 21,2 % ja 13,0 %.

Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmää saaneiden potilaiden taudin etenemättömyysaika parani merkittävästi lumehoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmään verrattuna (riskisuhde: 0,57, 95 %:n luottamusväli [0,47–0,70]; p < 0,0001 (ks. taulukko 8, kuva 3 ja kuva 4).

**Taulukko 8 – Metastasoitunutta mahasyöpää sairastavilla potilailla tehdyn vaiheen III kliinisen tutkimuksen (TAGS) hoidon tehoa koskevat tulokset**

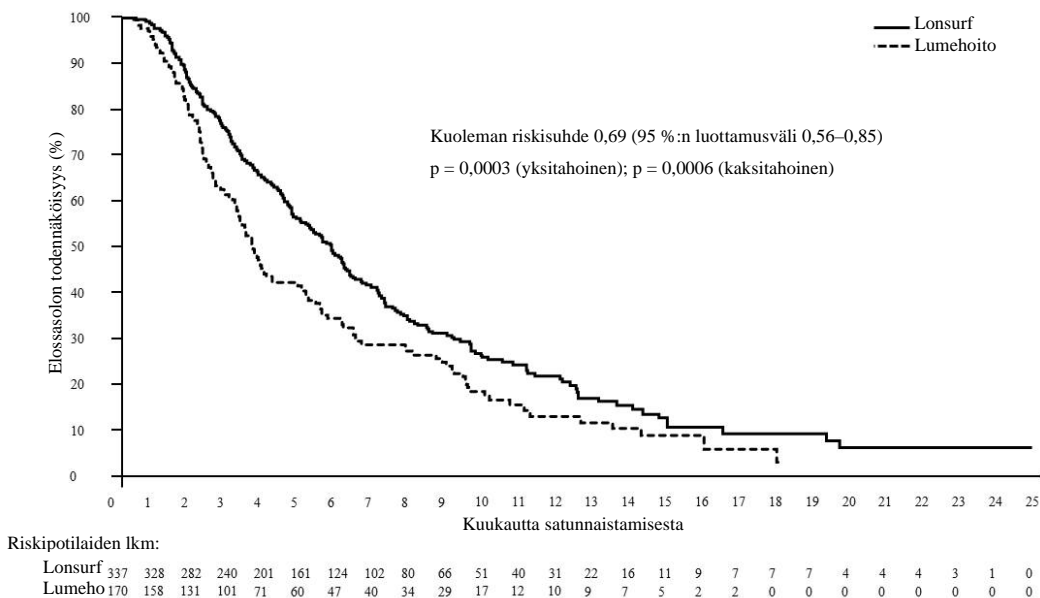
	<b>Lonsurf + paras tukihoido (N = 337)</b>	<b>Lumehoito + paras tukihoido (N = 170)</b>
<b>Kokonaiselossaolo</b>		
Kuolemien lukumäärä, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Kokonaiselossaolon mediaani (kk) <sup>a</sup> [95 %:n luottamusväli] <sup>b</sup>	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,69 [0,56, 0,85]	
P-arvo <sup>c</sup>	0,0003 (yksitahoinen), 0,0006 (kaksitahoinen)	
<b>Etenemättömyysaika</b>		
Taudin etenemisen tai kuolemien lukumäärä, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Etenemättömyysajan mediaani (kk) <sup>a</sup> [95 %:n luottamusväli] <sup>b</sup>	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,57 [0,47, 0,70]	
P-arvo <sup>c</sup>	< 0,0001 (yksitahoinen ja kaksitahoinen)	

<sup>a</sup> Kaplan–Meierin estimaatit

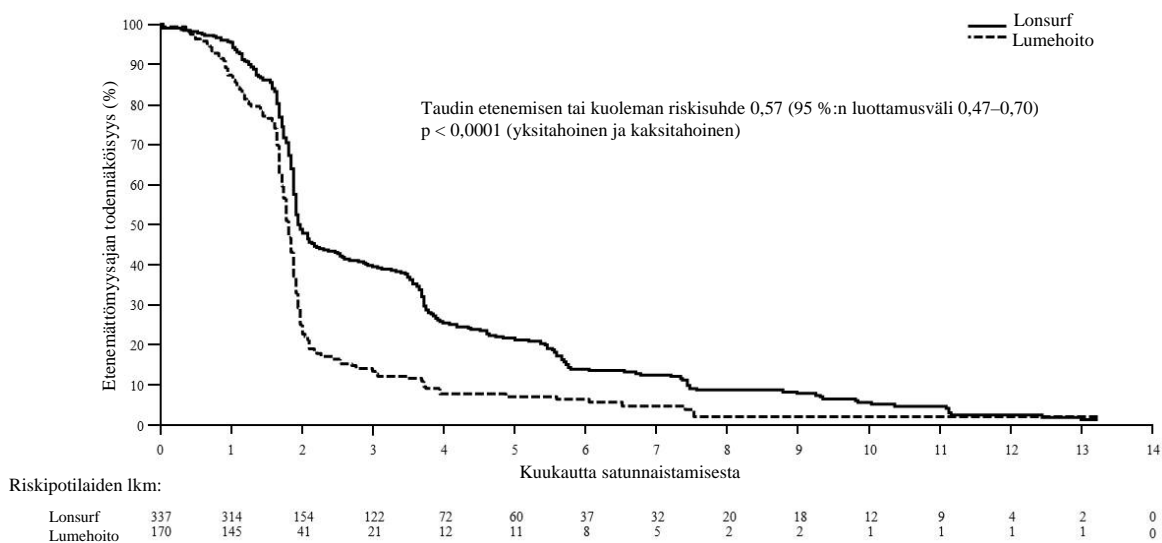
<sup>b</sup> Brookmeyerin ja Crowley'n menetelmä

<sup>c</sup> Ositettu log-rank-testi (ositteet: kasvaimen sijainti, lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka, aiempi ramusirumabihoito)

**Kuva 3 – Metastasoitunutta mahasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrät**



**Kuva 4 – Metastasoitunutta mahasyöpää sairastavien potilaiden etenemättömyysajan Kaplan–Meierin käyrät**



Kokonaiselossaoloa ja etenemättömyysaikaa koskeva hyöty havaittiin yhdenmukaisesti kaikissa satunnaistamisositteissa ja useimmissa ennalta määritellyissä potilaiden osajoukoissa, mukaan lukien sukupuoli, ikä (< 65 vuotta, ≥ 65 vuotta), etninen alkuperä, ECOG-toimintakykyluokka, aiempi ramusirumabihoito, aiempi irinotekaanihoito, aiempien hoito-ohjelmien lukumäärä (2, 3, ≥ 4), aiemmin tehty gastrektomia, primaarikasvaimen sijaintikohta (mahalaukku, ruokatorven ja mahan liitoskohta) ja HER2-status.

Kokonaisvasteluku (täydellinen vaste + osittainen vaste) ei ollut Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla merkittävästi suurempi (4,5 % vs 2,1 %, p-arvo = 0,2833), mutta taudin hallinnassa pysymistä kuvaava luku (täydellinen vaste tai osittainen vaste tai stabiili tauti) oli Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla merkittävästi suurempi (44,1 % vs 14,5 %, p < 0,0001).

Ajan mediaani ECOG-toimintakykyluokan huononemisessa ≥ 2:een oli Lonsurf-ryhmässä 4,3 kuukautta ja lumeryhmässä 2,3 kuukautta, ja riskisuhde oli 0,69 (95 %:n luottamusväli [0,562–0,854]), p-arvo = 0,0005.

### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lonsurf-valmisteen käytöstä hoitoon reagoimattoman metastasoituneen kolorektaalisyövän ja hoitoon reagoimattoman metastasoituneen mahasyövän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### lääkkäät

Vähintään 75-vuotiaista Lonsurf-hoitoa saaneista potilaista on vähän tietoja (yhdistetyissä RECURSE- ja TAGS-tutkimuksissa 87 potilasta [10 %], joista kaksi potilasta oli 85-vuotiaita tai vanhempia). Lonsurf-hoidon vaikutus kokonaiselossaoloon oli samankaltainen < 65-vuotiailla ja ≥ 65-vuotiailla potilailla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun Lonsurf-valmisteen ja [<sup>14</sup>C]-trifluridiinin yhdistelmää annettiin suun kautta, vähintään 57 % annetusta trifluridiinista imeytyi ja vain 3 % annoksesta erittyi ulosteisiin. Kun Lonsurf-valmisteen ja [<sup>14</sup>C]-tipirasiilihydrokloridin yhdistelmää annettiin suun kautta, vähintään 27 % annetusta

tipirasiilihydrokloridista imeytyi ja 50 % kokonaisradioaktiivisuusannoksesta mitattiin ulosteista. Tämä viittaa siihen, että tipirasiilihydrokloridi imeytyy kohtalaisesti maha-suolikanavasta. Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos ( $35 \text{ mg/m}^2$ ), huippupitoisuuden ( $t_{\text{max}}$ ) saavuttamiseen kuluva keskimääräinen aika oli trifluridiinin osalta noin 2 tuntia ja tipirasiilihydrokloridin osalta noin 3 tuntia.

Useiden Lonsurf-annosten ( $35 \text{ mg/m}^2$ /annos kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan, minkä jälkeen kahden päivän hoitotauko; hoitoa annettiin näin kahden viikon ajan, minkä jälkeen oli 14 vuorokauden hoitotauko; tätä hoito-ohjelmaa toistettiin neljän viikon jaksoina) antamisen jälkeen tehdyssä farmakokineettisessä analyysissä trifluridiinin pitoisuus–aika-käyrän alle jäävä pinta-ala ajankohdasta 0 viimeisimpään mitattavissa olleeseen pitoisuuteen ( $\text{AUC}_{0\text{-last}}$ ) oli noin kolminkertainen ja huippupitoisuus ( $C_{\text{max}}$ ) oli noin kaksinkertainen, kun Lonsurf-valmisteen toistuvaa antoa (1. hoitosyklin päivänä 12) verrattiin kerta-annoksen antamiseen (1. hoitosyklin päivänä 1).

Tipirasiilihydrokloridi ei kuitenkaan kumuloitunut eikä trifluridiini kumuloitunut enää edelleen Lonsurf-hoidon seuraavissa hoitosykleissä (2. ja 3. hoitosyklin päivänä 12). Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin toistuvasti Lonsurf-annoksia ( $35 \text{ mg/m}^2$ /annos kaksi kertaa vuorokaudessa), huippupitoisuuden ( $t_{\text{max}}$ ) saavuttamiseen kuluva keskimääräinen aika oli trifluridiinin osalta noin 2 tuntia ja tipirasiilihydrokloridin osalta noin 3 tuntia.

#### *Tipirasiilihydrokloridin vaikutus*

Lonsurf-kerta-annoksen ( $35 \text{ mg/m}^2$ /annos) antaminen suurensi trifluridiinin  $\text{AUC}_{0\text{-last}}$ -arvon keskimäärin 37-kertaiseksi ja  $C_{\text{max}}$ -arvon 22-kertaiseksi, missä vaihtelu oli pelkän trifluridiinin ( $35 \text{ mg/m}^2$ /annos) antamiseen verrattuna vähäistä.

#### *Ruoan vaikutus*

Kun 14 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos  $35 \text{ mg/m}^2$  standardoidun runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian jälkeen, trifluridiinin pitoisuus–aika-käyrän alle jäävä pinta-ala ( $\text{AUC}$ -arvo) ei muuttunut, mutta trifluridiinin  $C_{\text{max}}$ -arvo, tipirasiilihydrokloridin  $C_{\text{max}}$ -arvo ja  $\text{AUC}$ -arvo pienenevät noin 40 % verrattuna paastotilassa olleisiin potilaisiin. Lonsurf-valmiste annettiin kliinisissä tutkimuksissa yhden tunnin kuluessa aamu- ja iltaterian päättymisestä (ks. kohta 4.2).

#### Jakautuminen

Trifluridiinista sitoutui ihmisen plasman proteiineihin yli 96 %, ja trifluridiini sitoutui pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin. Tipirasiilihydrokloridista sitoutui plasman proteiineihin alle 8 %. Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos ( $35 \text{ mg/m}^2$ ), trifluridiinin näennäinen jakautumistilavuus ( $\text{Vd/F}$ ) oli 21 l ja tipirasiilihydrokloridin 333 l.

#### Biotransformaatio

Trifluridiini eliminoitui pääasiassa metaboloitumalla TPaasin välityksellä inaktiiviseksi metaboliitiksi FTY:ksi. Imeytynyt trifluridiini metaboloitui ja erittyi virtsaan FTY:nä ja trifluridiinin glukuronidisomeereina. Myös vähäisempiä metaboliitteja (5-karboksiurasiili ja 5-karboksi-2'-deoksiuridiini) havaittiin, mutta niiden pitoisuus plasmassa ja virtsassa on pieni tai niistä havaitaan vain jäämiä.

Tipirasiilihydrokloridi ei metaboloitunut ihmisen maksan S9-fraktiossa eikä pakastetuissa ihmisen maksasoluissa. Tipirasiilihydrokloridi oli tärkein komponentti ja 6-hydroksimetyyliurasiili oli tärkein metaboliitti, joita havaittiin johdonmukaisesti ihmisen plasmassa, virtsassa ja ulosteissa.

#### Eliminaatio

Kun Lonsurf-valmistetta annetaan suositusannoksina ja suositellun hoito-ohjelman mukaisesti, trifluridiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 1,4 tuntia 1. hoitosyklin päivänä

1 ja 2,1 tuntia 1. hoitosyklin päivänä 12. Tipirasiilihydrokloridin keskimääräiset  $t_{1/2}$ -arvot ovat 2,1 tuntia 1. hoitosyklin päivänä 1 ja 2,4 tuntia 1. hoitosyklin päivänä 12.

Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos ( $35 \text{ mg/m}^2$ ), trifluridiinin oraalinen puhdistuma (CI/F) oli  $10,5 \text{ l/h}$  ja tipirasiilihydrokloridin  $109 \text{ l/h}$ . Kun Lonsurf-valmistetta ja [ $^{14}\text{C}$ ]-trifluridiinia annettiin kerta-annos suun kautta, annetusta radioaktiivisuusannoksesta erittyi kumulatiivisesti yhteensä 60 %. Suurin osa havaitusta radioaktiivisuudesta eliminoitui virtsaan (55 % annoksesta) 24 tunnin kuluessa, ja ulosteisiin ja uloshengitysilmaan erittyi kumpaankin alle 3 %. Kun Lonsurf-valmistetta ja [ $^{14}\text{C}$ ]-tipirasiilihydrokloridia annettiin kerta-annos suun kautta, annetusta radioaktiivisuusannoksesta havaittiin 77 %, mikä oli yhdenmukainen virtsaan erittyneen 27 %:n ja ulosteisiin erittyneen 50 %:n kanssa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoshakututkimuksessa ( $15\text{--}35 \text{ mg/m}^2$  kaksi kertaa vuorokaudessa) trifluridiinin AUC-arvo suureni 0–10 tunnin välillä ( $\text{AUC}_{0-10}$ ) yleensä annoksen suurentamisen perusteella oletettua enemmän, mutta trifluridiinin oraalinen puhdistuma (CI/F) ja näennäinen jakautumistilavuus (Vd/F) pysyivät tavallisesti vakioina, kun annos oli  $20\text{--}35 \text{ mg/m}^2$ . Trifluridiini- ja tipirasiilihydrokloridialtistusta kuvaavat muut parametrit vaikuttavat olevan suhteessa annokseen.

### Farmakokinetiikka erityispopulasryhmissä

#### *Ikä, sukupuoli ja rotu*

Ikä, sukupuoli tai rotu eivät populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuta trifluridiinin tai tipirasiilihydrokloridin farmakokinetiikkaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

RECOURSE-tutkimuksessa Lonsurf-hoitoa saaneista 533 potilaasta 306 (57 %) potilaan munuaisten toiminta oli normaali ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ), 178 (33 %) potilaalla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} 60\text{--}89 \text{ ml/min}$ ) ja 47 (9 %) potilaalla oli kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} 30\text{--}59 \text{ ml/min}$ ). Kahden potilaan tiedot puuttuivat. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen.

Lonsurf-altistus oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievää munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} = 60\text{--}89 \text{ ml/min}$ ) sairastavilla potilailla samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} = 30\text{--}59 \text{ ml/min}$ ) sairastavien potilaiden Lonsurf-altistuksen havaittiin olevan suurempi. Arvio ( $\text{CrCl}$ ) oli oraalisen puhdistuman (CI/F) merkittävä kovariaatti sekä trifluridiinin että tipirasiilihydrokloridin lopullisissa malleissa. Kun lievää ( $n = 38$ ) tai keskivaikeaa ( $n = 16$ ) munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali ( $n = 84$ ), trifluridiinin AUC-arvojen keskimääräinen suhde oli 1,31 (lievä vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta) ja 1,43 (keskivaikea vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta), ja tipirasiilihydrokloridin AUC-arvojen keskimääräinen suhde oli 1,34 (lievä vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta) ja 1,65 (keskivaikea vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta).

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin farmakokinetiikkaa selvittäneessä tutkimuksessa oli mukana syöpäpotilaita, joiden munuaisten toiminta oli normaali ( $\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$ ,  $N = 12$ ) tai joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} = 60\text{--}89 \text{ ml/min}$ ,  $N = 12$ ), keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} = 30\text{--}59 \text{ ml/min}$ ,  $N = 11$ ) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $\text{CrCl} = 15\text{--}29 \text{ ml/min}$ ,  $N = 8$ ). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat saivat mukautettua aloitusannosta  $20 \text{ mg/m}^2$  kaksi kertaa vuorokaudessa (pienennettiin annokseen  $15 \text{ mg/m}^2$  kaksi kertaa vuorokaudessa yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella). Toistuvan annon jälkeen munuaisten vajaatoiminta vaikutti siten, että kokonaisaltistus trifluridiinille suureni keskivaikeaa munuaisten

vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,6-kertaiseksi ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,4-kertaiseksi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali;  $C_{max}$  säilyi samankaltaisena. Kokonaisaltistus tipirasiilihydrokloridille oli toistuvan annon jälkeen keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 2,3 kertaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 4,1 kertaa suurempi verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali; tämä liittyy munuaisten vajaatoiminnan pahenemisen myötä tapahtuvaan puhdistuman pienentymiseen. Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla ( $CrCl < 15$  ml/min tai vaatii dialyysihoitoa) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että maksan toimintaa kuvaavat parametrit, mukaan lukien alkalinen fosfaasi (AFOS, 36–2322 U/l), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT, 11–197 U/l), alaniiniaminotransferaasi (ALAT, 5–182 U/l) ja kokonaisbilirubiini (0,17–3,20 mg/dl), eivät olleet merkittäviä trifluridiinin tai tipirasiilihydrokloridin farmakokinetiikka kuvaavia kovariaatteja. Seerumin albumiinin todettiin vaikuttavan merkittävästi trifluridiinin puhdistumaan, ja niiden välillä vallitsee negatiivinen korrelaatio. Pieni albumiinipitoisuus 2,2–3,5 g/dl vastaa puhdistumaa 4,2–3,1 l/h.

Trifluridiinia ja tipirasiilihydrokloridia tutkittiin näihin lääkeaineisiin keskittyneessä farmakokineettisessä tutkimuksessa syöpäpotilailla, joilla oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (National Cancer Institute [NCI] -kriteerien ryhmät B [lievä maksan vajaatoiminta] ja C [keskivaikea maksan vajaatoiminta]), sekä potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Suppeissa tiedoissa, joissa oli huomattavaa vaihtelua, ei havaittu farmakokinetiikassa tilastollisesti merkitseviä eroja niiden potilaiden välillä, joiden maksan toiminta oli normaali tai joilla oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Trifluridiinilla ja tipirasiilihydrokloridilla ei havaittu korrelaatiota farmakokineettisten parametrien ja ASAT-arvojen ja/tai veren kokonaisbilirubiinipitoisuuden välillä. Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) ja kumuloitumissuhde olivat samankaltaiset potilailla, joilla oli keskivaikeaa tai lievää maksan vajaatoimintaa tai joiden maksan toiminta oli normaali.

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievää maksan vajaatoimintaa (ks kohta 4.2).

### *Mahalaukun poisto*

Mahalaukun poiston vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin ei voitu tutkia populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, koska potilaita, jolta mahalaukku oli poistettu, oli liian vähän (yhteensä 1 %).

### *In vitro* -yhteisvaikutustutkimukset

Trifluridiini on TPaasin substraatti, mutta se ei metaboloidu sytokromi P450:n (CYP) välityksellä. Tipirasiilihydrokloridi ei metaboloidu ihmisen maksan S9-fraktiossa eikä pakastetuissa maksasoluissa.

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja FTY (trifluridiinin inaktiivinen metaboliitti) eivät estäneet testattuja CYP-isoformeja (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). *In vitro* -selvitys osoitti, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja FTY eivät indusoi ihmisen CYP1A2:ta, CYP2B6:tta eikä CYP3A4/5:ttä. Trifluridiinilla ja tipirasiilihydrokloridilla ei siten oletettavasti ole merkittäviä CYP-välitteisiä lääkeyhteisvaikutuksia.

Trifluridiinia ja tipirasiilihydrokloridia koskeva *in vitro* -selvitys tehtiin lääkeaineita ihmisen soluihin kuljettavilla ja niistä pois pumppaavilla kuljettajaproteiineilla (trifluridiinia tutkittiin MDR1-, OATP1B1-, OATP1B3- ja BCRP-kuljettajilla; tipirasiilihydrokloridia OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MDR1- ja BCRP-kuljettajilla). Trifluridiini tai tipirasiilihydrokloridi eivät *in vitro* -tutkimusten perusteella ole lääkeaineita ihmisen soluihin kuljettavien ja niistä pois pumppaavien kuljettajaproteiinien estäjiä tai substraatteja, lukuun ottamatta OCT2- ja MATE1-kuljettajia.

Tipirasiilihydrokloridi oli OCT2:n ja MATE1:n estäjä *in vitro*, mutta pitoisuuksilla, jotka ovat merkittävästi suurempia kuin vakaan tilan C<sub>max</sub> ihmisen plasmassa. Yhteisvaikutukset sen ja muiden lääkevalmisteiden välillä ovat suositeltuina annoksina käytettäessä epätodennäköisiä, koska OCT2:n ja MATE1:n toiminta estyy. Lonsurf-valmisteen samanaikainen käyttö OCT2:n ja MATE1:n estäjien kanssa saattaa vaikuttaa tipirasiilihydrokloridin kuljetukseen OCT2:n ja MATE1:n välityksellä.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Lonsurf-valmisteen tehoa ja turvallisuutta metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa verrattiin trifluridiinin AUC-arvon mediaanin perusteella suuren altistuksen (> mediaani) ja pienen altistuksen (≤ mediaani) ryhmien välillä. Kokonaiselossaolo vaikutti suotuisammalta suuren AUC-arvon ryhmässä verrattuna pienen AUC-arvon ryhmään (kokonaiselossaolon mediaani 9,3 kuukautta vs. 8,1 kuukautta). Kaikki AUC-ryhmät hyötyivät hoidosta seurantajakson aikana enemmän kuin lumeryhmä. Graduksen ≥ 3 neutropenian ilmaantuvuus oli suurempi ryhmässä, jossa trifluridiinin AUC-arvo oli suuri (47,8 %), verrattuna ryhmään, jossa trifluridiinin AUC-arvo oli pieni (30,4 %).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Toistettujen annosten toksisuus

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin toksisuutta tutkittiin rotalla, koiralla ja apinalla. Kohde-elimiksi tunnistettiin imukudos ja hematopoeettinen järjestelmä sekä maha-suolikanava. Kaikki muutokset eli leukopenia, anemia, luuytimen hypoplasia, imukudoksen ja hematopoeettisen kudoksen sekä maha-suolikanavan atrofiset muutokset korjautuivat 9 viikon kuluessa lääkkeen annon lopettamisesta. Trifluridiinilla ja tipirasiilihydrokloridilla hoitoa saaneiden rottien hampaissa havaittiin värin muuttumista valkoiseksi, murtumista ja purentavikoja, joiden katsottiin olevan jyrksijöille spesifisiä eikä ihmisen kannalta oleellisia.

#### Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoisissa eläinkokeissa. Trifluridiinin osoitettiin bakteerien takaisinmutaatiokokeessa, nisäkässoluviljelmässä tehdyssä kromosomipoikkeamatestissä ja hiiren mikrotumatestissä olevan geenitoksinen. Lonsurf-valmistetta pitää siksi pitää mahdollisesti karsinogeenisena.

#### Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että trifluridiini ja tipirasiilihydrokloridi vaikuttaisivat uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Naarasrotilla havaittua keltarauhasmäärän ja kiinnittyneiden alkioiden määrän lisääntymistä suurten annosten yhteydessä ei katsottu haitalliseksi (ks. kohta 4.6). Lonsurf-valmisteen on osoitettu aiheuttavan tiineille rotille alkio- ja sikiökuolleisuutta sekä alkio- ja sikiötoksisuutta, kun sitä on annettu kliinistä altistusta pienempinä annoksina. Peri- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)  
Steariinihappo

## Kalvopäällyste

### Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi  
Makrogoli (8000)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Magnesiumstearaatti

### Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi  
Makrogoli (8000)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Rautaoksidi, punainen (E 172)  
Magnesiumstearaatti

## Painomuste

Shellakka  
Rautaoksidi, punainen (E 172)  
Rautaoksidi, keltainen (E 172)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)  
Karnaubavaha  
Talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus, jossa laminoitua kuivausainetta (kalsiumoksidia) ja joka sisältää 10 tablettia.

Yksi pakkaus sisältää 20, 40 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Kädet on pestävä tablettien käsittelyn jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1096/001-006

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit  
trifluridiini/tipirasiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg trifluridiinia sekä tipirasiilihydrokloridia määrän, joka vastaa 6,14 mg tipirasiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 kalvopäällysteistä tablettia  
40 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1096/001 20 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/16/1096/002 40 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/16/1096/003 60 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg tabletit  
trifluridiini/tipirasili

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Les Laboratoires Servier

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit  
trifluridiini/tipirasiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg trifluridiinia sekä tipirasiilihydrokloridia määrän, joka vastaa 8,19 mg tipirasiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosimonohydraattia, ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 kalvopäällysteistä tablettia  
40 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1096/004 20 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/16/1096/005 40 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/16/1096/006 60 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tabletit  
trifluridiini/tipirasili

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Les Laboratoires Servier

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
**Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit**  
trifluridiini/tipirasiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lonsurf on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lonsurf-valmistetta
3. Miten Lonsurf-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lonsurf-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Lonsurf on ja mihin sitä käytetään**

Lonsurf on eräntyyppinen solunsalpaaja syövän hoitoon. Se kuuluu antimetaboliittisolunsalpaajien ryhmään.

Lonsurf sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, trifluridiinia ja tipirasiilia.

- Trifluridiini pysäyttää syöpäsolujen kasvun.
- Tipirasiili estää trifluridiinin hajoamisen elimistössä ja pidentää siten trifluridiinin vaikutusta.

Lonsurf-valmistetta käytetään aikuisille paksusuolen tai peräsuolen syövän eli kolorektaalisyövän hoitoon sekä mahasyövän (mukaan lukien ruokatorven ja mahan liitoskohdan syövän) hoitoon.

- Valmistetta käytetään, kun syöpä on levinnyt muualle elimistöön (muodostanut etäpesäkkeitä).
- Valmistetta käytetään, kun muu hoito ei ole tehonnut tai ei sovi sinulle.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lonsurf-valmistetta**

**Älä ota Lonsurf-valmistetta**

- jos olet allerginen trifluridiinille tai tipirasiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Älä ota Lonsurf-valmistetta, jos edellä mainittu koskee sinua. Jos olet epävarma, käänny lääkärin puoleen ennen kuin otat Lonsurf-valmistetta.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lonsurf-valmistetta

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat Lonsurf-valmistetta.

Hoidosta saattaa aiheutua seuraavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4):

- vähentynyt sellaisten tietyntyyppisten veren valkosolujen määrä (neutropenia), jotka ovat tärkeitä elimistön suojaamiseksi bakteeri- tai sieni-infektioilta. Neutropenian seurauksena saattaa esiintyä kuumetta (kuumeinen neutropenia) ja veren infektio (septinen sokki).
- vähentynyt veren punasolujen määrä (anemia)
- vähentynyt verihiutalemäärä (trombosytopenia); verihiutaleet ovat tärkeitä verenvuodon tyrehtyttämisessä ja hyydyttävät veren verisuonen vaurioitussa
- ruoansulatuselimistön häiriöitä.

### **Laboratoriokokeet ja -tutkimukset**

Lääkäri ottaa verikokeita aina ennen jokaista Lonsurf-hoitosykliä. Aloitat uuden hoitosyklin neljän viikon välein. Kokeita on otettava, koska Lonsurf-hoito voi toisinaan vaikuttaa verisoluihin.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska se ei välttämättä tehoa tai ole heille turvallinen.

### **Muut lääkevalmisteet ja Lonsurf**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä rohdosvalmisteita. Tämä on tarpeen siksi, että Lonsurf voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta. Jotkut muut lääkkeet voivat myös muuttaa Lonsurf-hoidon vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos otat lääkkeitä HIV-infektion hoitoon, esim. tsidovudiinia, koska tsidovudiini ei välttämättä tehoa yhtä hyvin, jos samaan aikaan otetaan Lonsurf-valmistetta. Keskustele lääkärin kanssa, pitääkö sinun siirtyä jonkin toisen HIV-lääkkeen käyttöön. Jos edellä mainittu koskee sinua (tai et ole varma), kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Lonsurf-valmisteen ottamista.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lonsurf saattaa vahingoittaa sikiötä. Jos tulet raskaaksi, sinun ja lääkärin on arvioitava, ovatko Lonsurf-hoidon hyödyt suuremmat kuin lapsen vahingoittumisen riski.

Älä imetä Lonsurf-valmisteen käytön aikana, koska ei tiedetä, erittykö Lonsurf äidin rintamaitoon.

### **Raskauden ehkäisy**

Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, koska tämä lääke saattaa vahingoittaa sikiötä. Sinun ja kumppanisi pitää käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkkeen käytön aikana. Sinun on jatkettava ehkäisyn käyttöä vielä kuuden kuukauden ajan lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Jos sinä tulet tai kumppanisi tulee tänä aikana raskaaksi, kerro siitä heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Ei tiedetä, vaikuttaako Lonsurf ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla on keskittymis- ja reaktiokykyyn vaikuttavia oireita.

### **Lonsurf sisältää laktoosia**

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Lonsurf-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon Lonsurf-valmistetta otetaan**

- Lääkäri määrittää sinulle sopivan annoksen painosi ja pituutesi mukaan sekä sen mukaan, onko sinulla munuaisvaivoja.
- Lonsurf-valmistetta on kahta vahvuutta. Lääkäri saattaa määrätä sinulle kumpaakin vahvuutta, jotta voit ottaa sinulle määrätyn annoksen.
- Lääkäri kertoo kullakin lääkkeenottokerralla otettavien tablettien määrän.
- Sinun pitää ottaa annos kaksi kertaa päivässä.

### **Milloin Lonsurf-valmistetta otetaan**

Lonsurf-valmistetta otetaan 10 päivänä kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, minkä jälkeen on kahden viikon hoitotauko. Tätä neljän viikon jaksoa kutsutaan hoitosykliksi. Tarkempi hoitoaikataulu on:

- **Viikko 1**
  - ota annos kaksi kertaa päivässä viitenä päivänä
  - pidä sen jälkeen kahden päivän hoitotauko, jolloin et ota lääkettä
- **Viikko 2**
  - ota annos kaksi kertaa päivässä viitenä päivänä
  - pidä sen jälkeen kahden päivän hoitotauko, jolloin et ota lääkettä
- **Viikko 3**
  - Lääkettä ei oteta
- **Viikko 4**
  - Lääkettä ei oteta

Tämän jälkeen aloitat uuden neljän viikon hoitosyklin, jossa noudatat edellä esitettyä hoitoaikataulua.

### **Miten tätä lääkettä otetaan**

- Ota tämä lääke suun kautta.
- Niele tabletit kokonaisina ja juo sen yhteydessä lasillinen vettä.
- Ota tabletit yhden tunnin kuluessa aamu- ja iltaterian syömisestä.
- Pese kädet tämän lääkkeen käsittelyn jälkeen.

### **Jos otat enemmän Lonsurf-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Lonsurf-valmistetta kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa Lonsurf-valmistetta**

- Jos unohdat annoksen, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

### **Vakavat haittavaikutukset**

**Kerro heti lääkärille**, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista (monet haittavaikutuksista todetaan laboratoriotesteissä, kuten verisoluihin vaikuttavat haittavaikutukset):

- neutropenia (*hyvin yleinen*), kuumeinen neutropenia (*yleinen*) ja septinen sokki (*melko harvinainen*). Oireita ovat vilunväristykset, kuume, hikoilu tai muut bakteeri- tai sieni-infektion oireet (ks. kohta 2).
- anemia (*hyvin yleinen*). Oireita ovat hengästyneisyyden tunne, väsymys tai kalpeus (ks. kohta 2).
- oksentelu (*hyvin yleinen*) ja ripuli (*hyvin yleinen*), jotka saattavat johtaa elimistön kuivumiseen, jos ne ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään.

- vaikea-asteiset ruoansulatuselimistön häiriöt: vatsakipu (*yleinen*), nesteen kertyminen vatsaonteloon (*melko harvinainen*), paksusuolitulehdus (*melko harvinainen*), akuutti haimatulehdus (*melko harvinainen*), suolentukkeuma (*melko harvinainen*) ja epätäydellinen suolentukkeuma (*melko harvinainen*). Oireita ovat voimakas maha- tai vatsakipu, johon voi liittyä oksentelua, suolen tukkeutuminen kokonaan tai osittain, kuume tai vatsan turpoaminen.
  - trombosytopenia (*hyvin yleinen*). Oireita ovat epätavallinen mustelmien ilmaantuminen ja verenvuoto (ks. kohta 2).
  - keuhkoembolia (*melko harvinainen*): verisuonitukokset keuhkoissa. Oireita ovat hengästyneisyys ja kipu rintakehässä tai jaloissa.
  - interstitiaalinen keuhkosairaus, jota on raportoitu lääkettä käyttäneillä potilailla. Oireita voivat olla hengitysvaikeudet, hengenahdistus, johon liittyy yskää tai kuumetta.
- Osa näistä vakavista haittavaikutuksista voi johtaa kuolemaan.

### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista. Monet haittavaikutuksista todetaan laboratoriotutkimuksissa, kuten verisoluihin vaikuttavat haittavaikutukset. Lääkäri tarkkailee laboratoriotuloksiasi näiden haittavaikutusten havaitsemiseksi.

### **Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä:**

- heikentynyt ruokahalu
- voimakas väsymys (uupumus)
- pahoinvointi
- leukosyyteiksi kutsuttujen veren valkosolujen väheneminen, mikä voi lisätä infektioriskiä.

### **Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä:**

- kuume
- hiustenlähtö
- painon lasku
- makuaistin muutokset
- ummetus
- yleinen sairautentunne
- pieni veren albumiinipitoisuus
- suurentunut veren bilirubiinipitoisuus, mikä voi aiheuttaa ihon tai silmien muuttumisen keltaiseksi
- lymfosyyteiksi kutsuttujen veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä voi lisätä infektioriskiä
- käsien tai jalkojen tai jalkaterien turpoaminen
- kämmenten tai jalkapohjien punoitus, turpoaminen, kipu (käsi-jalkaoireyhtymä)
- käsien tai jalkaterien tunnottomuuden, kihelmöinnin ja pistelyn tunne
- suukipu tai -vaivat
- nenän sisäpuolen, suun, nielun, silmien, emättimen, keuhkojen tai suoliston limakalvojen turpoaminen
- kohonnut maksaentsyymipitoisuus
- valkuaisaineita virtsassa
- ihottuma, kutiseva tai kuiva iho
- hengästyneisyyden tunne, hengitystie- tai keuhkotulehdus, rintakehän infektiot.

### **Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta**

- matala tai korkea verenpaine
- verisuonitukokset esim. aivoissa tai säärissä
- verenhyytymishäiriöihin viittaavat verikoetulokset, jolloin saat verenvuotoja tavallista herkemmin
- selkeämmin tuntuva sydämensyke, rintakipu
- sydämensykkeen poikkeava tiheneminen tai harveneminen
- sydänsähkökäyrässä todettavat muutokset (sydänsähkökäyrä – EKG)
- lisääntynyt veren valkosolumäärä
- monosyyteiksi kutsuttujen veren valkosolujen määrän lisääntyminen
- suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus
- pienet veren fosfaatti-, natrium-, kalium- tai kalsiumpitoisuudet



- granulosyyteiksi tai monosyyteiksi kutsuttujen veren valkosolujen määrän väheneminen, mikä voi lisätä infektioriskiä
- suuri verensokeripitoisuus (hyperglykemia), suurentunut veren suola-, urea-, kreatiniini- ja kaliumpitoisuus
- tulehdukseen viittaavat verikoetulokset (suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus eli CRP-arvo)
- korvakipu
- pyörimisen tunne (vertigo)
- huimauksen tunne, päänsärky
- nenän vuotaminen tai nenäverenvuoto, sivuontelosairaudet
- kurkkukipu, äänen käheys, ääniongelmat
- silmien punoitus ja kutina, silmäinfektiot, silmien vuotaminen
- kuivat silmät
- näköhäiriöt, kuten näön sumeneminen, kahtena näkeminen, näkökyvyn heikkeneminen, kaihi
- elimistön kuivuminen
- turvotus, ilmavaivat, ruoansulatusvaivat
- ylemmän tai alemman ruoansulatuskanavan kipu tai tulehdus
- suoliston tulehdus, turpoaminen tai verenvuoto
- suoliston tulehdus ja infektio
- mahalaukun tai ruokatorven tulehdus tai lisääntynyt happoisuus, refluksi
- kipeä kieli, polyypit suun sisäpuolella, suun haavaumat, yökkäily
- pahanhajuinen hengitys, hampaiden reikiintyminen, hammas- tai iensairaudet, verenvuoto ikenistä, ientulehdukset
- ihon punoitus
- nivelten tai isovarpaan turpoaminen tai kipu
- käsivarsien tai säärtien kipu tai epämiellyttävät tuntemukset
- kipu, syöpäkipu mukaan lukien
- luukipu, lihaskipu, lihasheikkous tai -krampit, jänne-, hermo- tai nivelsidekipu
- viluisuus
- vyöruusu (kivulias, rakkulainen ihottuma hermoratojen kulkukohdissa, joka aiheutuu *herpes zoster* -viruksen aiheuttamasta hermotulehduksesta)
- maksan toimintahäiriöt
- sappitietulehdus tai -infektio, sappiteiden läpimitan laajeneminen
- munuaisten vajaatoiminta
- virusinfektio
- yskä, sivuontelotulehdus, nielutulehdus
- virtsarakon tulehdus tai infektio
- muutokset virtsakoetuloksissa, verta virtsassa
- virtsaamisvaikeudet (virtsaumpi), virtsarakon hallintavaikeudet (virtsansarkailu)
- jalkasilsa eli jalkaterien sieni-infektio, hiivainfektiot
- nesteen kertyminen keuhkoihin
- kuukautiskierron muutokset
- ahdistuneisuus
- pyörtymisen tunne (synkopee)
- kirvelyn tunne, epämiellyttävä, lisääntynyt tai vähentynyt tuntoherkkyys ja muut lievemmät hermostohäiriöt
- koholla oleva kutiseva ihottuma, ihon punoitus, rakkulat, ihon kuoriutumisen, nokkosihottuma, akne
- normaalia voimakkaampi hikoilu, valoyliherkkyys, kynsisairaudet
- uni- ja nukahtamisvaikeudet.
- pieni veren kokonaisproteiinipitoisuus

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

## 5. Lonsurf-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa tai läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Lonsurf sisältää

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttavat aineet ovat trifluridiini ja tipirasiili. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg trifluridiinia ja 6,14 mg tipirasiilia.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu (maissi) tärkkelys ja steariinihappo (ks. kohta 2 Lonsurf sisältää laktoosia).
  - Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli (8000), titaanidioksidi (E 171) ja magnesiumstearaatti.
  - Painomuste: shellakka, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), indigokarmiinalumiinilakka (E 132), karnaubavaha ja talkki.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Vaikuttavat aineet ovat trifluridiini ja tipirasiili. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg trifluridiinia ja 8,19 mg tipirasiilia.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti, esigelatinoitu (maissi)tärkkelys ja steariinihappo (ks. kohta 2 Lonsurf sisältää laktoosia).
  - Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli (8000), titaanidioksidi (E 171), punainen rautaoksidi (E 172) ja magnesiumstearaatti.
  - Painomuste: shellakka, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), indigokarmiinalumiinilakka (E 132), karnaubavaha ja talkki.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

- Lonsurf 15 mg/6,14 mg on valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu harmaalla musteella ”15” ja vastakkaiselle puolelle ”102” ja ”15 mg”.
- Lonsurf 20 mg/8,19 mg on vaalean punainen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu harmaalla musteella ”20” ja vastakkaiselle puolelle ”102” ja ”20 mg”.

Yksi pakkaus sisältää 20 kalvopäällysteistä tablettia (kaksi 10 tabletin läpipainopakkausta) tai 40 kalvopäällysteistä tablettia (neljä 10 tabletin läpipainopakkausta) tai 60 kalvopäällysteistä tablettia (kuusi 10 tabletin läpipainopakkausta). Jokaisen läpipainopakkauksen taustakalvo sisältää kuivausainetta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Мyyntiluvan haltija**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Ranska

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

**Norge**

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

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.