

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdrasjerte tabletter

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lonsurf 15 mg/6,14 mg tabletter, filmdrasjerte

1 filmdrasjert tablett inneholder 15 mg trifluridin og 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

1 filmdrasjert tablett inneholder 90,735 mg laktosemonohydrat.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tabletter, filmdrasjerte

1 filmdrasjert tablett inneholder 20 mg trifluridin og 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt

1 filmdrasjert tablett inneholder 120,980 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er en hvit, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett med diameter 7,1 mm og tykkelse 2,7 mm, merket med "15" på den ene siden og "102" og "15 mg" på den andre siden i grått trykk.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tabletter, filmdrasjerte

Tabletten er en lyserød, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett med diameter 7,6 mm og tykkelse 3,2 mm, merket med "20" på den ene siden og "102" og "20 mg" på den andre siden i grått trykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kolorektalkreft

Lonsurf er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft som tidligere er behandlet med, eller som ikke anses som kandidater for, tilgjengelig behandling inkludert fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi, anti-VEGF-midler og anti-EGFR-midler.

Magekreft

Lonsurf er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastaserende magekreft, inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen, som tidligere er behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lonsurf skal foreskrives av leger med erfaring med administrasjon av kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte startdosen av Lonsurf hos voksne er 35 mg/m²/dose gitt oralt to ganger daglig på dag 1 til 5 og dag 8 til 12 av hver 28-dagers syklus, så lenge det observeres nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.4).

Dosen beregnes ut fra kroppsoverflate (body surface area, BSA) (se tabell 1). Dosen skal ikke overskride 80 mg/dose.

Dersom doser glemmes eller utsettes skal pasienten ikke ta noen erstatning for de glemte dosene.

Tabell 1 – Beregning av startdose basert på BSA

Startdose	BSA (m ²)	Dose i mg (2x daglig)	Tabletter pr. dose (2x daglig)		Total døgndose (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

Anbefalt dosejustering

Dosejustering kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

Maksimalt 3 dosereduksjoner er tillatt til en minstdose på 20 mg/m² to ganger daglig. Doseøkning er ikke tillatt etter at den har blitt redusert.

Ved eventuell hematologisk og/eller ikke-hematologisk toksisitet skal pasienten følge kriteriene for avbrudd, gjenoppstart og reduksjon av dosering angitt i tabell 2, tabell 3 og tabell 4.

Tabell 2 – Kriterier for avbrudd og gjenoppstart av dosering ved hematologisk toksisitet relatert til benmargshemming

Parameter	Avbruddskriterier	Gjenoppstartskriterier ^a
Nøytrofiler	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocytter	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^a Gjenoppstartskriterier anvendt ved oppstart av neste syklus for alle pasienter uavhengig av om avbruddskriterier var oppfylt.

Tabell 3 – Anbefalte dosejusteringer for Lonsurf ved hematologiske og ikke-hematologiske bivirkninger

Bivirkning	Anbefalte dosejusteringer
<ul style="list-style-type: none"> • Febril nøytropeni • CTCAE* grad 4 nøytropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) eller trombocytopeni ($< 25 \times 10^9/l$) som medfører mer enn 1 ukes forsinket oppstart av neste syklus • CTCAE* ikke-hematologisk grad 3 eller grad 4 bivirkning, unntatt grad 3 kvalme og/eller oppkast kontrollert med antiemetisk behandling eller diaré som responderer på antidiarroika 	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt dosering til toksisitet avtar til grad 1 eller baseline. • Når dosering gjenopptas, reduser dosenivået med $5 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ fra forrige dosenivå (tabell 4). • Dosereduksjoner er tillatt til en minstedose på $20 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ to ganger daglig (eller $15 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ to ganger daglig ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon). • Øk ikke dosen etter at den har blitt redusert.

* Common terminology criteria for adverse events (felles terminologiske kriterier for bivirkninger)

Tabell 4 – Dosereduksjoner basert på BSA

Redusert dose	BSA (m ²)	Dose i mg (2x daglig)	Tabletter pr. dose (2x daglig)		Total døgndose (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivå 1 dosereduksjon: 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	
Nivå 2 dosereduksjon: 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
Nivå 3 dosereduksjon: 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 døgndose på 50 mg skal pasienten ta 1 x 20 mg/8,19 mg tablett om morgenen og 2 x 15 mg/6,14 mg tabletter om kvelden.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

- *Lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 60 til 89 ml/minutt) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til 59 ml/minutt)*

Det anbefales ingen justering av startdosen hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

- *Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl 15 til 29 ml/minutt)*

Til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon anbefales en startdose på 20 mg/m² to ganger daglig (se pkt. 4.4 og 5.2). Én dosereduksjon til en minstdose på 15 mg/m² to ganger daglig er tillatt basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet (se tabell 5). Doseøkning er ikke tillatt etter at den har blitt redusert.

Ved eventuell hematologisk og/eller ikke-hematologisk toksisitet skal pasienten følge kriteriene for avbrudd, gjenoppstart og reduksjon av dosering angitt i tabell 2, tabell 3 og tabell 5.

Tabell 5 – Startdose og dosereduksjon hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon basert på BSA

Redusert dose	BSA (m ²)	Dose i mg (2x daglig)	Tabletter pr. dose (2x daglig)		Total døgndose (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Startdose					
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
Dosereduksjon: 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 døgndose på 50 mg skal pasienten ta 1 x 20 mg/8,19 mg tablett om morgenen og 2 x 15 mg/6,14 mg tabletter om kvelden.

- *Terminal nyresykdom (CrCl under 15 ml/minutt eller dialysekrevene)*

Administrering er ikke anbefalt til pasienter med terminal nyresykdom, da det ikke finnes tilgjengelige data for disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

- *Lett nedsatt leverfunksjon*

Det anbefales ingen justering av startdosen hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

- *Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon*

Administrering er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ved baseline (National Cancer Institute [NCI] kriteriegruppe C og D definert ved totalbilirubin > 1,5 x ULN), da det er observert høyere forekomst av grad 3 eller 4 hyperbilirubinemi hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ved baseline, selv om dette er basert på svært begrensede data (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre

Ingen justering av startdosen er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Effekt- og sikkerhetsdata fra pasienter over 75 år er begrensede.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Lonsurf i den pediatrike populasjonen ved indikasjonene metastaserende kolorektalkreft og metastaserende magekreft.

Etnisitet

Ingen justering av startdosen er nødvendig basert på pasientens etniske opphav (se pkt. 5.1 og 5.2). Det foreligger begrensede data for Lonsurf hos svarte/afroamerikanske pasienter, men det finnes ikke noe biologisk rasjonale for å forvente noen forskjell mellom denne gruppen og befolkningen generelt.

Administrasjonsmåte

Lonsurf er til oral bruk. Tablettene skal tas med et glass vann innen 1 time etter avsluttet frokost og kveldsmat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Benmargshemming

Lonsurf medfører en økning i forekomsten av benmargshemming, inkludert anemi, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni.

Fullstendig blodcelletelling må foretas før oppstart av behandling, og så ofte det er nødvendig for å overvåke toksisitet. Dette må gjentas før hver behandlingssyklus, som et minimum.

Behandling må ikke startes dersom absolutt nøytrofiltall er $< 1,5 \times 10^9/l$, dersom trombocytallet er $< 75 \times 10^9/l$ eller dersom pasienten har pågående grad 3 eller 4 ikke-hematologisk, klinisk relevant toksisitet fra tidligere behandling.

Alvorlige infeksjoner er rapportert etter behandling med Lonsurf (se pkt. 4.8). Gitt at de fleste ble rapportert i forbindelse med benmargshemming skal pasientens tilstand overvåkes nøye, og nødvendige tiltak som antimikrobielle midler og granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF) bør brukes dersom klinisk indisert. I studiene RECOURSE og TAGS fikk henholdsvis 9,4 % og 17,3 % av pasientene i Lonsurfgruppen G-CSF hovedsakelig til terapeutisk bruk.

Gastrointestinal toksisitet

Lonsurf medfører en økning av forekomsten av gastrointestinal toksisitet, inkludert kvalme, oppkast og diaré.

Pasienter med kvalme, oppkast, diaré og annen gastrointestinal toksisitet bør overvåkes nøye, og antiemetika, antidiarøika og andre tiltak som væske/elektrolytterapi bør brukes dersom klinisk indisert. Dosejustering (utsettelse og/eller reduksjon) bør foretas ved behov (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Lonsurf er ikke anbefalt til pasienter med terminal nyresykdom (hvh. kreatininclearance [CrCl] < 15 ml/minutt eller dialysekrevene), da Lonsurf ikke er undersøkt hos disse pasientene (se pkt. 5.2). Total forekomst av bivirkninger er lik i undergruppene med normal nyrefunksjon (CrCl ≥ 90 ml/minutt), lett (CrCl = 60 til 89 ml/minutt) og moderat (CrCl = 30 til 59 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Forekomsten av alvorlige bivirkninger, kraftige bivirkninger og bivirkninger som medførte doseendring økte imidlertid vanligvis med økende grad av nedsatt nyrefunksjon. I tillegg ble det observert høyere eksponering av trifluridin og tipiracilhydroklorid hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal eller lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl = 15 til 29 ml/minutt) og justert startdose på 20 mg/m² to ganger daglig, hadde tilsvarende sikkerhetsprofil for Lonsurf som pasienter med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon. Eksponeringen av trifluridin var også tilsvarende som hos pasienter med normal nyrefunksjon, og eksponeringen av tipiracilhydroklorid var økt sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal overvåkes nøye ved behandling med Lonsurf, og pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes hyppigere for hematologisk toksisitet.

Nedsatt leverfunksjon

Lonsurf er ikke anbefalt til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ved baseline (National Cancer Institute [NCI] kriteriegruppe C og D definert ved totalbilirubin > 1,5 x ULN), da det er observert høyere forekomst av grad 3 eller 4 hyperbilirubinemi hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon ved baseline, selv om dette er basert på svært begrensede data (se pkt. 5.2).

Proteinuri

Overvåking av proteinuri med urinanalysestrimmel anbefales før oppstart og under behandling (se pkt. 4.8).

Laktoseintoleranse

Lonsurf inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier indikerer at trifluridin, tipiracilhydroklorid og 5-[trifluorometyl]uracil (FTY) ikke hemmer aktiviteten til humane cytokrom P450 (CYP)-isoformer. *In vitro*-studier indikerer at trifluridin, tipiracilhydroklorid og FTY ikke har noen induserende effekt på humane CYP-isoformer (se pkt. 5.2).

In vitro-studier indikerer at trifluridin er et substrat for nukleosidtransportørene CNT1, ENT1 og ENT2. Forsiktighet er derfor påkrevd ved bruk av legemidler som interagerer med disse transportørene. Tipiracilhydroklorid er et substrat for OCT2 og MATE1, og derfor kan konsentrasjonen øke når Lonsurf gis samtidig med hemmere av OCT2 eller MATE1.

Forsiktighet er påkrevd ved bruk av legemidler som er substrater for human tymidinkinase, f.eks. zidovudin. Slike legemidler kan, dersom de brukes samtidig med Lonsurf, konkurrere med effekten trifluridin, for aktivering via tymidinkinaser. Ved bruk av antivirale legemidler som er substrater for human tymidinkinase bør mulig redusert effekt av det antivirale legemidlet følges opp, og det bør

vrderes å bytte til et alternativt antiviralt legemiddel som ikke er et substrat for human tymidinkinase, som lamivudin, didanosin og abakavir (se pkt. 5.1).

Det er ukjent om Lonsurf kan redusere effekten av hormonelle antikonceptiva. Kvinner som bruker hormonelle antikonceptiva må derfor bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Basert på funn hos dyr kan trifluridin medføre fosterskader når det blir gitt til gravide kvinner. Kvinner skal unngå å bli gravide mens de tar Lonsurf og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Kvinner i fertil alder må derfor bruke svært sikker prevensjon mens de tar Lonsurf og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling. Det er for tiden ukjent om Lonsurf kan redusere effekten av hormonelle antikonceptiva, og kvinner som bruker hormonelle antikonceptiva må derfor bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon. Menn med en kvinnelig partner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling og opptil 6 måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Lonsurf hos gravide kvinner. Basert på virkningsmekanismen antas trifluridin å kunne forårsake medfødte misdannelser når det blir gitt under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Lonsurf skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med Lonsurf nødvendig.

Amming

Det er ukjent om Lonsurf eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av trifluridin, tipiracilhydroklorid og/eller metabolitter i melk (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Lonsurf.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effektene av Lonsurf på fertilitet hos mennesker. Resultater fra dyrestudier indikerte ikke noen effekt av Lonsurf på fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lonsurf har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue, svimmelhet eller sykdomsfølelse kan oppstå under behandling (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De alvorligste observerte bivirkningene hos pasienter som får Lonsurf er benmargshemming og gastrointestinal toksisitet (se pkt. 4.4).

De hyppigst observerte bivirkningene (≥ 30 %) hos pasienter som får Lonsurf er nøytropeni (53 % [34 % \geq grad 3]), kvalme (34 % [1% \geq grad 3]), fatigue (32 % [4 % \geq grad 3]) og anemi (32 % [12 % \geq grad 3]).

De vanligste bivirkningene (≥ 2 %) som medfører seponering av behandling, dosereduksjon, doseutsettelse eller doseavbrudd hos pasienter som får Lonsurf er nøytropeni, anemi, leukopeni, fatigue, trombocytopeni, kvalme og diaré.

Bivirkningstabell

Bivirkningene observert hos de 533 behandlede pasientene med metastaserende kolorektalkreft i den placebokontrollerte kliniske fase III-studien (RECOOURSE) og de 335 behandlede pasientene med metastaserende magekreft i den placebokontrollerte kliniske fase III-studien (TAGS), er vist i tabell 6. De er klassifisert etter organklassesystem (SOC), og relevant MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory)-betegnelse er brukt til å beskrive en gitt legemiddelreaksjon og dens synonymer og relaterte tilstander.

Bivirkninger er gruppert etter frekvens. Frekvensgrupper er definert ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6 – Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med Lonsurf

Organklassesystem (MedDRA) ^a	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Nedre luftveisinfeksjon	Septisk sjokk ^b Infeksiøs enteritt Lungeinfeksjon Galleveisinfeksjon Influensa Urinveisinfeksjon Gingivitt Herpes zoster Tinea pedis Candidainfeksjon Bakteriell infeksjon Infeksjon Nøytropen sepsis Øvre luftveisinfeksjon Konjunktivitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Kreftrelaterte smerter
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Anemi Trombocytopeni	Febril nøytropeni Lymfopeni	Pancytopeni Granulocytopeni Monocytopeni Erytropeni Leukocytose Monocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Hypoalbuminemi	Dehydrering Hyperglykemi Hyperkalemi Hypokalemi Hypofosfatemi Hypernatremi Hyponatremi Hypokalsemi Urinsyregikt
Psykiatriske lidelser			Angst Søvnløshet
Nevrologiske sykdommer		Dysgeusi Perifer nevropati	Nevrotoksisitet Dysetesi Hyperestesi

Organklassesytem (MedDRA)^a	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
			Hypestesi Synkope Parestesi Svie Letargi Svimmelhet Hodepine
Øyesykdommer			Redusert synsskarphet Tåkesyn Dobbeltsyn Katarakt Tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint			Vertigo Ubehag i øret
Hjertesykdommer			Angina pectoris Arytmi Palpitasjoner
Karsykdommer			Emboli Hypertensjon Hypotensjon Rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné	Lungeemboli Pleuraeffusjon Rhinoré Dysfoni Orofaryngealsmerter Epistakse Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Oppkast	Abdominalmerter Forstoppelse Stomatitt Oralsykdommer	Blødende enterokolitt Gastrointestinalblødning Akutt pankreatitt Ascites Ileus Subileus Kolitt Gastritt Refluksgastritt Øsofagitt Redusert magetømming Abdominal distensjon Anal inflammasjon Munnsår Dyspepsi Gastroøsofageal reflukssykdom Proktalgi Polypp i munnhulen Gingivalblødning Glossitt Periodontal sykdom Tannsykdom Brekninger Flatulens Dårlig ånde
Sykdommer i lever og galleveier		Hyperbilirubinemi	Levertoksisitet Galleveisutvidelse

Organklassesystem (MedDRA) ^a	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer		Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom ^c Utslett Alopeci Kløe Tørr hud	Hudavskalling Urticaria Lysfølsomhetsreaksjon Erytem Akne Hyperhidrose Blemmer Neglsykdom
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Hevelse i ledd Artralgi Skjelettsmerter Myalgi Smerter i muskler og skjelett Muskelsvakhet Muskelspasmer Smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri	Nyresvikt Ikke-infeksiøs cystitt Vannlatingsforstyrrelse Hematuri Leukocyturi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Menstruasjonsforstyrrelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Feber Ødem Mukosainflammasjon Sykdomsfølelse	Generell fysisk helseforverring Smerter Følelse av kroppstemperaturrendring Xerose Ubehag
Undersøkelser		Økte leverenzymmer Økt alkalisk fosfatase i blod Vekttap	Økt kreatinin i blod QT-forlengelse i elektrokardiogram Økt internasjonal normalisert ratio (INR) Forlenget aktivert partiell tromboplastintid Økt urea i blod Økt laktatdehydrogenase i blod Redusert totalprotein Økt C-reaktivt protein Redusert hematokritt

- a. Ulike foretrukne MedDRA-betegnelser som ble ansett som klinisk like er gruppert under én betegnelse.
b. Fatale tilfeller er rapportert.
c. Hånd-fot hudreaksjon.

Eldre

Pasienter på 65 år eller eldre som fikk Lonsurf hadde en høyere forekomst av følgende hendelser sammenlignet med pasienter under 65 år:

- metastaserende kolorektalkreft (RESOURCE): grad 3 eller 4 nøytropeni (48 % mot 30 %), grad 3 anemi (26 % mot 12 %), grad 3 eller 4 leukopeni (26 % mot 18 %) og grad 3 eller 4 trombocytopeni (9 % mot 2 %).
- metastaserende magekreft (TAGS): grad 3 eller 4 reduksjon i nøytrofiltall (17,0 % mot 6,6 %), nedsatt appetitt (37,3 % mot 31,9 %), asteni (22,2% mot 17,0 %) og stomatitt (7,2 % mot 2,2 %).

Infeksjoner

I de kliniske fase III-studiene forekom behandlingsrelaterte infeksjoner hyppigere hos pasienter behandlet med Lonsurf (5,8 %) sammenlignet med de som fikk placebo (1,8 %).

Proteinuri

Behandlingsrelatert proteinuri forekom hyppigere hos pasienter behandlet med Lonsurf (1,8 %) sammenlignet med de som fikk placebo (0,9 %), hvorav alle tilfeller var av alvorlighetsgrad 1 eller 2 (se pkt. 4.4).

Strålebehandling

Det var litt høyere forekomst av samlede hematologiske og benmargshemming-relaterte bivirkninger hos pasienter som tidligere hadde fått strålebehandling sammenlignet med pasienter uten tidligere strålebehandling i RECURSE (54,6 % mot 49,2 %). Forekomsten av febril nøyтроpeni var høyere hos pasienter behandlet med Lonsurf som tidligere hadde fått strålebehandling enn hos de som ikke hadde fått det.

Erfaring etter markedsføring hos pasienter med inoperabel avansert eller residivert kolorektalkreft

Det har vært rapporter om interstitiell lungesykdom hos pasienter som har fått Lonsurf etter godkjenning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Høyeste dose av Lonsurf gitt i kliniske studier er 180 mg/m²/døgn.

Bivirkninger rapportert i forbindelse med overdosering samsvarer med den fastslåtte sikkerhetsprofilen.

Primær forventet komplikasjon ved en overdosering er benmargshemming.

Det finnes intet kjent antidot ved en overdosering av Lonsurf.

Medisinsk håndtering av en overdosering bør omfatte vanlig terapeutisk og støttende medisinsk intervensjon for å korrigere oppståtte kliniske manifestasjoner og forebygge mulige komplikasjoner som følge av disse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, antimetabolitter, ATC-kode: L01B C59

Virkningsmekanisme

Lonsurf består av en antineoplastisk tymidinbasert nukleosidanalogue, trifluridin og en tymidinofosforylase (TPase)-hemmer, tipiracilhydroklorid, i et molarforhold på 1:0,5 (vektforhold 1:0,471).

Etter opptak i kreftceller blir trifluridin fosforylert av tymidinkinase, videre metabolisert i celler til et deoksyribonukleinsyre (DNA)-substrat og inkorporert direkte i DNA, slik at det interfererer med DNA-funksjonen og dermed forhindrer celleproliferasjon.

Trifluridin nedbrytes imidlertid raskt av TPase og metaboliseres lett ved førstepassasjeeffekten etter oral administrasjon, og derfor er TPase-hemmeren tipiracilhydroklorid tilsatt.

I prekliniske studier viste trifluridin/tipiracilhydroklorid antitumoraktivitet overfor både 5-fluorouracil (5-FU)-følsomme og -resistente kolorektalkreftcellerlinjer.

Den cytotoksiske aktiviteten til trifluridin/tipiracilhydroklorid overfor flere humane tumorxenograft korrelerte i høy grad med mengden av trifluridin inkorporert i DNA, noe som indikerer at dette er den primære virkningsmekanismen.

Farmakodynamiske effekter

Lonsurf hadde ingen klinisk relevant effekt på QT/QTc-forlengelse sammenlignet med placebo i en åpen studie hos pasienter med avanserte solide svulster.

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastaserende kolorektalkreft

Den kliniske effekten og sikkerheten til Lonsurf ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (RECOURSE) hos pasienter med tidligere behandlet metastaserende kolorektalkreft. Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse (overall survival, OS), og ytterligere effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (progression-free survival, PFS), samlet responsrate (overall response rate, ORR) og sykdomskontrollrate (disease control rate, DCR).

Totalt ble 800 pasienter randomisert 2:1 til å få Lonsurf (N = 534) pluss beste støttebehandling (best supportive care, BSC) eller placebo (N = 266) pluss BSC. Lonsurf dosering ble basert på BSA med en startdose på 35 mg/m²/dose. Studiebehandling ble gitt oralt to ganger daglig etter frokost og kveldsmat 5 dager i uken med 2-dagers pause i 2 uker, etterfulgt av 14-dagers pause, gjentatt hver 4. uke. Pasientene fortsatte med behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.2).

Blant de 800 randomiserte pasientene var median alder 63 år, 61 % var menn, 58 % var kaukasiere/hvite, 35 % var asiater/orientalske og 1 % var svarte/afroamerikanere, og alle pasienter hadde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline. Primært sykdomssted var kolon (62 %) eller rektum (38 %). KRAS-status var villtype (49 %) eller mutert (51 %) ved inklusjon i studien. Median antall tidligere behandlingslinjer for metastaserende sykdom var 3. Alle pasienter hadde fått tidligere behandling med fluoropyrimidin-, oksaliplatin- og irinotekanbasert kjemoterapi. Alle bortsett fra 1 pasient fikk bevacizumab, og alle bortsett fra 2 pasienter med KRAS villtype-svulster fikk panitumumab eller cetuximab. De 2 behandlingsgruppene var sammenlignbare med hensyn til demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline.

En OS-analyse i studien utført som planlagt etter 72 % (N = 574) hendelser, viste en klinisk relevant og statistisk signifikant høyere overlevelse for Lonsurf pluss BSC sammenlignet med placebo pluss BSC (risikoforhold: 0,68, 95 % konfidensintervall [KI] [0,58 til 0,81], p < 0,0001) og en median OS på hhv. 7,1 måneder mot 5,3 måneder, med 1-års overlevelse på hhv. 26,6 % og 17,6 %. PFS ble

signifikant bedret hos pasienter som fikk Lonsurf pluss BSC (risikoforhold: 0,48, 95 % KI [0,41 til 0,57], $p < 0,0001$ (se tabell 7, figur 1 og figur 2).

Tabell 7 – Effekteresultater fra den kliniske fase III-studien (RECOURSE) hos pasienter med metastaserende kolorektalkreft

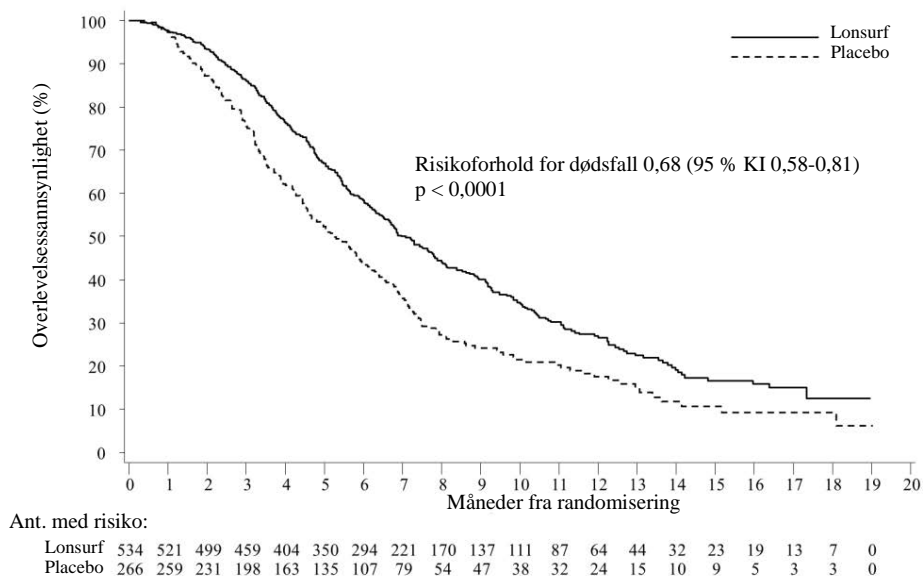
	Lonsurf pluss BSC (N = 534)	Placebo pluss BSC (N = 266)
Totaloverlevelse (OS)		
Antall dødsfall, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Median OS (måneder) ^a [95 % KI] ^b	7,1 [6,5-7,8]	5,3 [4,6-6,0]
Risikoforhold [95 % KI]	0,68 [0,58-0,81]	
p-verdi ^c	< 0,0001 (1-sidig og 2-sidig)	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall progresjoner eller dødsfall, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Median PFS (måneder) ^a [95 % KI] ^b	2,0 [1,9-2,1]	1,7 [1,7-1,8]
Risikoforhold [95 % KI]	0,48 [0,41-0,57]	
p-verdi ^c	< 0,0001 (1-sidig og 2-sidig)	

^a Kaplan-Meier-estimer

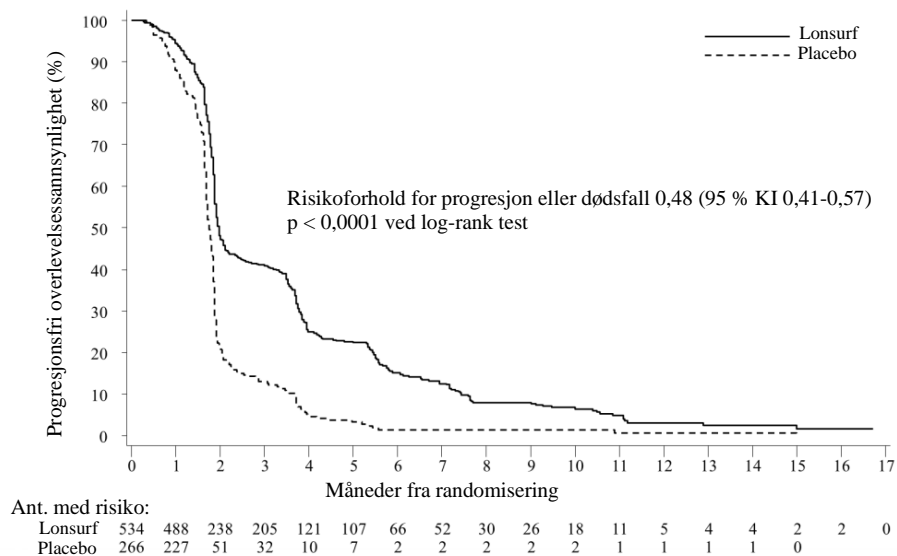
^b Brookmeyer og Crowley-metodologi

^c Stratifisert log-rank test (strata: KRAS-status, tid fra diagnose av første metastase, region)

Figur 1 - Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse hos pasienter med metastaserende kolorektalkreft



Figur 2 - Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med metastaserende kolorektalkreft



En oppdatert OS-analyse utført etter 89 % (N = 712) hendelser bekreftet klinisk relevant og statistisk signifikant høyere overlevelse for Lonsurf pluss BSC sammenlignet med placebo pluss BSC (risikoforhold: 0,69, 95 % KI [0,59 til 0,81], p < 0,0001) og en median OS på 7,2 måneder mot 5,2 måneder, med 1-års overlevelse på hhv. 27,1 % og 16,6 %.

OS- og PFS-fordelen var konsistent i alle relevante forhåndsdefinerte undergrupper, inkludert etnisk opphav, geografisk region, alder (< 65, ≥ 65), kjønn, ECOG funksjonsstatus, KRAS-status, tid fra diagnose av første metastase, antall metastasesteder og sted for primærtumor. Overlevelsesfordelen med Lonsurf besto etter justering for alle signifikante prognostiske faktorer, som var tid fra diagnose av første metastase, ECOG funksjonsstatus og antall metastasesteder (risikoforhold: 0,69, 95 % KI [0,58 til 0,81]).

Sekstien prosent (61 %, N = 485) av alle randomiserte pasienter hadde fått et fluoropyrimidin som del av sitt siste behandlingsregime før randomisering, hvorav 455 (94 %) var refraktære overfor fluoropyrimidin ved dette tidspunktet. Hos disse pasientene vedvarte OS-fordelen med Lonsurf (risikoforhold: 0,75, 95 % KI [0,59 til 0,94]).

Atten prosent (18 %, N = 144) av alle randomiserte pasienter hadde fått regorafenib før randomisering. Hos disse pasientene vedvarte OS-fordelen med Lonsurf (risikoforhold: 0,69, 95 % KI [0,45 til 1,05]). Effekten vedvarte også hos regorafenibnaive pasienter (risikoforhold: 0,69, 95 % KI [0,57 til 0,83]).

DCR (komplett respons eller partiell respons eller stabil sykdom) var signifikant høyere hos pasienter behandlet med Lonsurf (44 % mot 16 %, p < 0,0001).

Behandling med Lonsurf pluss BSC medførte statistisk signifikant forlengelse av funksjonsstatus < 2 sammenlignet med placebo pluss BSC. Median tid til funksjonsstatus ≥ 2 i Lonsurfgruppen og placebogruppen var hhv. 5,7 måneder og 4,0 måneder, med et risikoforhold på 0,66 (95 % KI: [0,56-0,78]), p < 0,0001.

Metastaserende magekreft

Den kliniske effekten og sikkerheten til Lonsurf ble evaluert i en internasjonal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (TAGS) hos pasienter med tidligere behandlet metastaserende magekreft (inkludert adenokarsinom i gastroøsofagealovergangen), som tidligere var

behandlet med minst to systemiske behandlingsregimer mot avansert sykdom, inkludert fluoropyrimidin-, platina- og enten taksan- eller irinotekanbasert kjemoterapi, pluss human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-rettet behandling hvis aktuelt. Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse (OS), og ytterligere effektendepunkter var progresjonsfri overlevelse (PFS), samlet responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), tid til forverring av ECOG funksjonsstatus ≥ 2 og livskvalitet (QoL). Tumorvurdering i henhold til RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), versjon 1.1, ble foretatt av utprøver/lokal radiolog hver 8. uke.

Totalt ble 507 pasienter randomisert 2:1 til å få Lonsurf (N = 337) pluss beste støttebehandling (BSC) eller placebo (N = 170) pluss BSC. Lonsurf dosering ble basert på BSA med en startdose på 35 mg/m²/dose. Studiebehandling ble gitt oralt to ganger daglig etter frokost og kveldsmat 5 dager i uken med 2-dagers pause i 2 uker, etterfulgt av 14-dagers pause, gjentatt hver 4. uke. Pasientene fortsatte med behandling til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.2).

Blant de 507 randomiserte pasientene var median alder 63 år, 73 % var menn, 70 % var hvite, 16 % var asiater og < 1 % var svarte/afroamerikanere, og alle pasienter hadde ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline. Sted for primærtumor var mage (71,0 %) eller gastroøsofagealovergangen (28,6 %) eller begge (0,4 %). Median antall tidligere behandlingsregimer for metastaserende sykdom var 3. Nesten alle (99,8 %) pasienter hadde fått tidligere behandling med fluoropyrimidin, 100 % hadde fått tidligere platinabehandling og 90,5 % hadde fått tidligere taksanbehandling. Omtrent halvparten (55,4 %) av pasientene fikk tidligere irinotekan, 33,3 % fikk tidligere ramucirumab og 16,6 % fikk tidligere HER2-rettet behandling. De 2 behandlingsgruppene var sammenlignbare med hensyn til demografiske parametre og sykdomsparametre ved baseline.

En OS-analyse i studien utført som planlagt etter 76 % (N = 384) hendelser, viste at Lonsurf pluss BSC ga en statistisk signifikant bedring av OS sammenlignet med placebo pluss BSC med et risikoforhold på 0,69 (95 % KI: 0,56; 0,85, 1- og 2-sidig p-verdi var hhv. 0,0003 og 0,0006), tilsvarende en 31 % reduksjon i risiko for dødsfall i Lonsurfgruppen. Median OS var 5,7 måneder (95 % KI: 4,8; 6,2) i Lonsurfgruppen mot 3,6 måneder (95 % KI: 3,1; 4,1) i placebogruppen, med 1-års overlevelse på hhv. 21,2 % og 13,0 %.

PFS ble signifikant bedret hos pasienter som fikk Lonsurf pluss BSC sammenlignet med placebo pluss BSC (risikoforhold 0,57, 95 % KI [0,47 til 0,70], $p < 0,0001$ (se tabell 8, figur 3 og figur 4).

Tabell 8 - Effekteresultater fra den kliniske fase III-studien (TAGS) hos pasienter med metastaserende magekreft

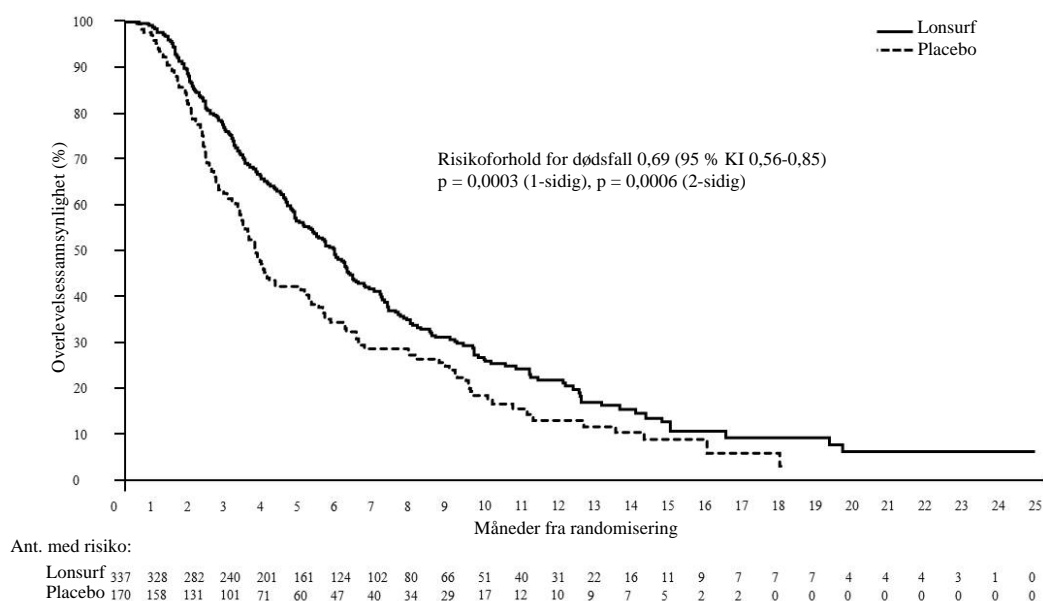
	Lonsurf pluss BSC (N = 337)	Placebo pluss BSC (N = 170)
Totaloverlevelse (OS)		
Antall dødsfall, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Median OS (måneder) ^a [95 % KI] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Risikoforhold [95 % KI]	0,69 [0,56; 0,85]	
p-verdi ^c	0,0003 (1-sidig), 0,0006 (2-sidig)	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
Antall progresjoner eller dødsfall, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Median PFS (måneder) ^a [95 % KI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Risikoforhold [95 % KI]	0,57 [0,47; 0,70]	
p-verdi ^c	< 0,0001 (1-sidig og 2-sidig)	

^a Kaplan-Meier-estimer

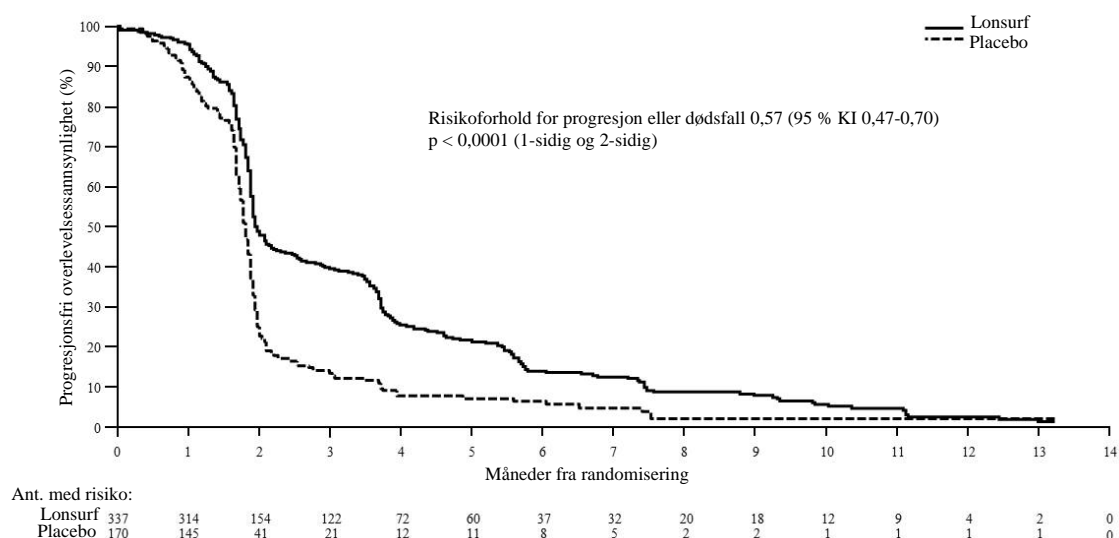
^b Brookmeyer og Crowley-metodologi

^c Stratifisert log-rank test (strata: region, ECOG-status ved baseline, tidligere ramucirumabbehandling)

Figur 3 - Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse hos pasienter med metastaserende magekreft



Figur 4 - Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse hos pasienter med metastaserende magekreft



OS- og PFS-fordelen var konsistent i alle randomiseringsstrata og på tvers av de fleste forhåndsdefinerte undergrupper, inkludert kjønn, alder (< 65, ≥ 65 år), etnisk opphav, ECOG funksjonsstatus, tidligere ramucirumabbehandling, tidligere irinotekanbehandling, antall tidligere regimer (2, 3, ≥ 4), tidligere gastrektomi, sted for primærtumor (mage, gastroøsofagealovergangen) og HER2-status.

ORR (komplett respons + partiell respons) var ikke signifikant høyere hos pasienter behandlet med Lonsurf (4,5 % mot 2,1 %, p-verdi = 0,2833), men DCR (komplett respons eller partiell respons eller stabil sykdom) var signifikant høyere hos pasienter behandlet med Lonsurf (44,1 % mot 14,5 %, p < 0,0001).

Median tid til forverring av ECOG funksjonsstatus til ≥ 2 var 4,3 måneder for Lonsurfgruppen mot 2,3 måneder for placebogruppen med et risikoforhold på 0,69 (95 % KI: 0,562; 0,854), p-verdi = 0,0005.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lonsurf i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved refraktær metastaserende kolorektalkreft og ved refraktær metastaserende magekreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Eldre

Det foreligger begrensede data fra pasienter behandlet med Lonsurf i alderen 75 år og eldre (87 pasienter (10 %) i sammenslåtte data fra studiene RECOURSE og TAGS, hvorav 2 pasienter var 85 år eller eldre. Effekten av Lonsurf på totaloverlevelse var lik hos pasienter < 65 år og ≥ 65 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Lonsurf med [¹⁴C]-trifluridin ble minst 57 % av administrert trifluridin absorbert, og kun 3 % av dosen ble utskilt i feces. Etter oral administrasjon av Lonsurf med [¹⁴C]-tipiracilhydroklorid ble minst 27 % av administrert tipiracilhydroklorid absorbert, og 50 % av total radioaktivitetsdose ble målt i feces, noe som indikerer moderat gastrointestinal absorpsjon av tipiracilhydroklorid.

Etter en enkeltdose av Lonsurf (35 mg/m²) hos pasienter med avanserte solide svulster var gjennomsnittlig tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) av trifluridin og tipiracilhydroklorid hhv. ca. 2 timer og 3 timer.

I de farmakokinetiske analysene av gjentatt dosering av Lonsurf (35 mg/m²/dose, to ganger daglig 5 dager i uken med 2-dagers pause i 2 uker etterfulgt av 14-dagers pause, gjentatt hver 4. uke), var trifluridins areal under konsentrasjon-tidkurven fra tid 0 til siste målbare konsentrasjon (AUC_{0-last}) ca. 3 ganger høyere og maksimal konsentrasjon (C_{max}) var ca. dobbelt så høy etter gjentatt dosering (dag 12 av syklus 1) av Lonsurf enn etter en enkeltdose (dag 1 av syklus 1).

Det var imidlertid ingen akkumulering av tipiracilhydroklorid, og ingen ytterligere akkumulering av trifluridin ved påfølgende sykluser (dag 12 av syklus 2 og 3) med administrasjon av Lonsurf. Etter gjentatte doser med Lonsurf (35 mg/m²/dose to ganger daglig) hos pasienter med avanserte solide svulster, var gjennomsnittlig tid til maksimal plasmakonsentrasjon (t_{max}) for trifluridin og tipiracilhydroklorid hhv. ca. 2 timer og 3 timer.

Effekt av tipiracilhydroklorid

En enkeltdose av Lonsurf (35 mg/m²/dose) økte gjennomsnittlig AUC_{0-last} for trifluridin 37 ganger og C_{max} 22 ganger med redusert variasjon sammenlignet med trifluridin alene (35 mg/m²/dose).

Effekt av mat

Lonsurf i en enkeltdose på 35 mg/m² gitt til 14 pasienter med solide svulster etter et standardisert fettrikt og kaloririkt måltid, endret ikke trifluridins areal under konsentrasjon-tidkurven (AUC), men trifluridins C_{max} og tipiracilhydroklorids C_{max} og AUC ble redusert med ca. 40 % sammenlignet med fastende tilstand. I kliniske studier ble Lonsurf gitt innen 1 time etter fullført frokost og kveldsmat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Proteinbindingen av trifluridin i humant plasma var over 96 %, og trifluridin bindes hovedsakelig til humant serumalbumin. Plasmaproteinbindingen av tipiracilhydroklorid var under 8 %. Etter en enkeltdose av Lonsurf (35 mg/m²) hos pasienter med avanserte solide svulster var tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd/F) for trifluridin og tipiracilhydroklorid hhv. 21 l og 333 l.

Biotransformasjon

Trifluridin ble hovedsakelig eliminert ved metabolisme via TPase med dannelselse av en inaktiv metabolitt, FTY. Absorbert trifluridin ble metabolisert og utskilt i urin som FTY og trifluridinglukuronidisoimerer. Andre mindre vesentlige metabolitter, 5-karbonsyuracil og 5-karbonsy-2'-deoksyuridin, ble påvist, men plasma og urin inneholdt kun lave nivåer eller spornivåer av disse.

Tipiracilhydroklorid ble ikke metabolisert i humane lever S9-celler eller kryopreserverte humane leverceller. Tipiracilhydroklorid var hovedkomponenten og 6-hydroksymetyluracil var hovedmetabolitten i humant plasma, urin og feces.

Eliminasjon

Etter gjentatt dosering av Lonsurf i anbefalt dose og regime var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid (t_{1/2}) for trifluridin på dag 1 av syklus 1 og dag 12 av syklus 1 hhv. 1,4 timer og 2,1 timer. Gjennomsnittlig t_{1/2}-verdi for tipiracilhydroklorid på dag 1 av syklus 1 og dag 12 av syklus 1 var hhv. 2,1 timer og 2,4 timer.

Etter en enkeltdose av Lonsurf (35 mg/m²) hos pasienter med avanserte solide svulster var oral clearance (Cl/F) av trifluridin og tipiracilhydroklorid hhv. 10,5 l/time og 109 l/time. Etter en oral enkeltdose av Lonsurf med [¹⁴C]-trifluridin var total kumulativ utskillelse av

radioaktivitet 60 % av administrert dose. Mesteparten av gjenfunnet radioaktivitet ble eliminert i urin (55 % av dosen) innen 24 timer, og utskillelse i feces og pust var mindre enn 3 % for begge. Etter en oral enkeltdose av Lonsurf med [¹⁴C]-tipiracilhydroklorid var gjenfunnet radioaktivitet 77 % av dosen, bestående av 27 % urinutskillelse og 50 % fekal utskillelse.

Linearitet/ikke-linearitet

En dosefinnende studie (15 til 35 mg/m² to ganger daglig) viste tendens til at AUC for trifluridin fra tid 0 til 10 timer (AUC₀₋₁₀) økte mer enn forventet basert på doseøkningen, mens oral clearance (Cl/F) og tilsynelatende distribusjonsvolum (Vd/F) for trifluridin var generelt konstant i doseområdet 20 til 35 mg/m². Som for de andre eksponeringsparametrene for trifluridin og tipiracilhydroklorid, syntes disse å være doseproporsjonale.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Alder, kjønn og etnisitet

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er det ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn eller etnisitet på farmakokinetikken til trifluridin eller tipiracilhydroklorid.

Nedsatt nyrefunksjon

Av de 533 pasientene i RECURSE-studien som fikk Lonsurf hadde 306 (57 %) pasienter normal nyrefunksjon (CrCl ≥ 90 ml/minutt), 178 (33 %) pasienter hadde lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 60 til 89 ml/minutt), 47 (9 %) hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til 59 ml/minutt) og data manglet for 2 pasienter. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble ikke inkludert i studien.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var eksponeringen av Lonsurf hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl = 60 til 89 ml/minutt) den samme som hos pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl ≥ 90 ml/minutt). En høyere eksponering av Lonsurf ble observert ved moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til 59 ml/minutt). Estimert (CrCl) var en signifikant kovariat for Cl/F i begge endelige modeller for trifluridin og tipiracilhydroklorid. Gjennomsnittlig relativt AUC-forhold hos pasienter med lett (n = 38) og moderat (n = 16) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (n = 84) var hhv. 1,31 og 1,43 for trifluridin og hhv. 1,34 og 1,65 for tipiracilhydroklorid.

I en ren farmakokinetikkstudie ble trifluridin og tipiracilhydroklorid evaluert hos kreftpasienter med normal nyrefunksjon (CrCl ≥ 90 ml/minutt, N = 12), lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl = 60 til 89 ml/minutt, N = 12), moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl = 30 til 59 ml/minutt, N = 11) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl = 15 til 29 ml/minutt, N = 8). Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon fikk en justert startdose på 20 mg/m² to ganger daglig (reduert til 15 mg/m² to ganger daglig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet). Effekten av nedsatt nyrefunksjon etter gjentatt administrasjon var 1,6 og 1,4 ganger økning av trifluridins totaleksponering hos pasienter med henholdsvis moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, og C_{max} forble tilsvarende. Totaleksponeringen av tipiracilhydroklorid etter gjentatt administrasjon hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon var hhv. 2,3 og 4,1 ganger høyere, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Dette er knyttet til mer redusert clearance ved økende grad av nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til trifluridin og tipiracilhydroklorid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med terminal nyresykdom (CrCl < 15 ml/minutt eller dialysekrevene) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er leverfunksjonsparametre, inkludert alkalisk fosfatase (ALP 36–2322 E/l), aspartataminotransferase (ASAT 11–197 E/l), alaninaminotransferase (ALAT 5–182 E/l) og totalbilirubin (0,17–3,20 mg/dl), ikke signifikante kovariater for farmakokinetiske parametre for trifluridin og tipiracilhydroklorid. Serumalbumin ble funnet å påvirke

trifluridinclearance signifikant, med en negativ korrelasjon. Ved lave albuminverdier fra 2,2 til 3,5 g/dl varierer tilsvarende verdier for clearance fra 4,2 til 3,1 l/time.

I en ren farmakokinetikkstudie ble trifluridin og tipiracilhydroklorid evaluert hos kreftpasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (National Cancer Institute [NCI] kriteriegruppe B og C) og hos pasienter med normal leverfunksjon. Basert på begrensede data med betydelig variasjon, ble det ikke observert statistisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken mellom pasienter med normal leverfunksjon og pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Det ble ikke sett noen korrelasjon for trifluridin eller tipiracilhydroklorid mellom farmakokinetiske parametre og ASAT eller/og totalbilirubin i blod. Halveringstid ($t_{1/2}$) og akkumuleringsgrad for trifluridin og tipiracilhydroklorid var tilsvarende hos pasienter med moderat og lett nedsatt og normal leverfunksjon. Det er ikke behov for justering av startdosen hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Gastrektomi

Effekten av gastrektomi på farmakokinetiske parametre kunne ikke undersøkes i de populasjonsfarmakokinetiske analysene, siden for få pasienter hadde gjennomgått gastrektomi (1 %).

In vitro-interaksjonsstudier

Trifluridin er et TPase-substrat, men metaboliseres ikke av cytokrom P450 (CYP). Tipiracilhydroklorid metaboliseres ikke i humane lever S9-celler eller kryopreserverte humane leverceller.

In vitro-studier indikerte at trifluridin, tipiracilhydroklorid og FTY (inaktiv metabolitt av trifluridin) ikke hemmet de undersøkte CYP-isoformene (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). *In vitro*-studier indikerte at trifluridin, tipiracilhydroklorid og FTY ikke hadde induserende effekt på human CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5. Trifluridin og tipiracilhydroklorid forventes derfor ikke å forårsake eller utsettes for signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av CYP.

In vitro-studier av trifluridin og tipiracilhydroklorid ble utført ved hjelp av humane opptaks- og efflukstransportører (trifluridin med MDR1, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP, tipiracilhydroklorid med OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 og BCRP). Verken trifluridin eller tipiracilhydroklorid var hemmere av eller substrater for humane opptaks- og efflukstransportører basert på *in vitro*-studier, unntatt OCT2 og MATE1. Tipiracilhydroklorid var en hemmer av OCT2 og MATE1 *in vitro*, men ved konsentrasjoner betydelig høyere enn C_{max} ved steady state i humant plasma. Det er derfor lite sannsynlig at det vil forårsake interaksjoner med andre legemidler ved anbefalte doser, som følge av hemming av OCT2 og MATE1. Det er mulig at transport av tipiracilhydroklorid via OCT2 og MATE1 kan påvirkes dersom Lonsurf gis samtidig med OCT2- og MATE1-hemmere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Effekt og sikkerhet av Lonsurf ved metastaserende kolorektalkreft ble sammenlignet i en gruppe med høy eksponering (> median) og en gruppe med lav eksponering (\leq median) basert på median AUC-verdi for trifluridin. OS syntes å være mer gunstig i gruppen med høy AUC sammenlignet med gruppen med lav AUC (hhv. median OS 9,3 mot 8,1 måneder). Alle AUC-grupper hadde bedre effekt enn placebo i hele oppfølgingsperioden. Forekomsten av grad ≥ 3 nøytropeni var høyere i gruppen med høy trifluridin-AUC (47,8 %) sammenlignet med gruppen med lav trifluridin-AUC (30,4 %).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Toksikologivurdering av trifluridin/tipiracilhydroklorid ble utført hos rotter, hunder og aper. Identifiserte målorganer var de lymfatiske og hematopoetiske systemer og gastrointestinaltraktus. Alle endringer, dvs. leukopeni, anemi, benmargshypoplasi, atrofiforandringer i lymfatiske og hematopoetiske vev og gastrointestinaltraktus, var reversible innen 9 uker etter seponering av

legemidlet. Hvitfarging, brudd og malokklusjon ble observert i tenner hos rotter behandlet med trifluridin/tipiracilhydroklorid, noe som anses spesifikt for gnagere og ikke relevant for mennesker.

Karsinogenese og mutagenese

Ingen langtidsstudier for evaluering av karsinogent potensial av trifluridin/tipiracilhydroklorid hos dyr er blitt utført. Trifluridin er vist å være gentoksisk i en reversmutasjonstest i bakterier, en kromosomavvikstest i mammalske celler og en mikronukleustest hos mus. Lonsurf bør derfor behandles som et mulig karsinogen.

Reproduksjonstoksisitet

Resultater fra dyrestudier indikerer ikke noen effekt av trifluridin og tipiracilhydroklorid på fertilitet hos hann- og hunnrotter. Økningen i corpus luteum-antall og antall implanterte embryo observert hos hunnrotter ved høye doser ble ikke ansett som en bivirkning (se pkt. 4.6). Lonsurf er vist å forårsake embryo-føtal dødelighet og embryo-føtal toksisitet hos drektige rotter gitt i dosenivåer lavere enn ved klinisk eksponering. Ingen studier av peri/post-natal utviklingstoksisitet er blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Stivelse, pregelatinisert (mais)

Stearinsyre

Filmdrasjering

Lonsurf 15 mg/6,14 mg tabletter, filmdrasjerte

Hypromellose

Makrogol (8000)

Titandioksid (E171)

Magnesiumstearat

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tabletter, filmdrasjerte

Hypromellose

Makrogol (8000)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E172)

Magnesiumstearat

Trykkfarge

Skjellakk

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Titandioksid (E171)

Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

Karnaubavoks

Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/Aluminium blisterpakning med laminert tørremiddel (kalsiumoksid) innholdende 10 tabletter.

Hver pakning inneholder 20, 40 eller 60 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hendene skal vaskes etter håndtering av tablettene.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1096/001-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. april 2016

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 filmdrasjert tablett inneholder 15 mg trifluridin og 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 tabletter, filmdrasjerte
40 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 filmdrasjert tablett inneholder 20 mg trifluridin og 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat, se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 tabletter, filmdrasjerte
40 tabletter, filmdrasjerte
60 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lonsurf er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lonsurf
3. Hvordan du bruker Lonsurf
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lonsurf
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lonsurf er og hva det brukes mot

Lonsurf er en type kreftbehandling (kjemoterapi) som tilhører en legemiddelgruppe som kalles "cytostatiske antimetabolitter".

Lonsurf inneholder to forskjellige virkestoffer: trifluridin og tipiracil.

- Trifluridin stopper kreftcellenes vekst.
- Tipiracil hemmer nedbrytningen av trifluridin i kroppen og bidrar til at trifluridin virker lenger.

Lonsurf brukes til behandling av voksne med kreft i tykktarmen eller endetarmen – også kalt "kolorektalkreft" og magekreft (inkludert kreft i overgangen mellom spiserør og mage).

- Det brukes når kreften har spredd seg til andre deler av kroppen (metastaser).
- Det brukes når annen behandling ikke har virket, eller hvis annen behandling ikke passer for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Lonsurf

Bruk ikke Lonsurf

- dersom du er allergisk overfor trifluridin eller tipiracil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke Lonsurf dersom ovennevnte gjelder for deg. Snakk med lege før du bruker Lonsurf dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lonsurf dersom:

- du har nyreproblemer
- du har leverproblemer

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lonsurf dersom du er usikker.

Behandlingen kan gi følgende bivirkninger (se avsnitt 4):

- redusert antall av en type hvite blodceller (nøytropeni) som er viktige for å beskytte kroppen mot bakterie- eller soppinfeksjoner. Som følge av nøytropeni kan det oppstå feber (febril nøytropeni) og blodinfeksjon (septisk sjokk)
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- redusert antall blodplater (trombocytopeni) som er viktige for å stoppe blødninger, og virker ved å få blodet til å klumpe og levre seg ved skader i blodårene
- mage- og tarmproblemer.

Prøver og undersøkelser

Legen kommer til å ta blodprøver før hver behandlingssyklus med Lonsurf. Du begynner med en syklus hver 4. uke. Prøvene er nødvendige fordi Lonsurf noen ganger kan påvirke blodcellene dine.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke godkjent til bruk hos barn og ungdom under 18 år. Dette fordi det er mulig at det ikke vil virke eller være trygt å bruke.

Andre legemidler og Lonsurf

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler. Dette er fordi Lonsurf kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Lonsurfs virkemåte.

Snakk særlig med lege eller apotek dersom du bruker legemidler til behandling av hiv, som zidovudin. Dette er fordi det er mulig at zidovudin ikke vil virke så godt når du bruker Lonsurf. Snakk med lege om du skal bytte til et annet hiv-legemiddel.

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lonsurf dersom ovennevnte gjelder for deg (eller du er usikker).

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Lonsurf kan skade det ufødte barnet.

Dersom du blir gravid må du og legen avgjøre om fordelene med Lonsurf er større enn risikoen for å skade barnet.

Du skal ikke amme dersom du tar Lonsurf da det er ukjent om Lonsurf går over i morsmelk.

Prevensjon

Du må ikke bli gravid mens du tar dette legemidlet. Dette er fordi det kan skade det ufødte barnet.

Du og din partner skal bruke sikre prevensjonsmetoder mens du tar dette legemidlet. Dere skal også bruke dette i 6 måneder etter at du slutter med legemidlet. Dersom du eller din partner blir gravid i denne perioden, må dere rådføre dere med lege eller apotek umiddelbart.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ukjent om Lonsurf endrer din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk verktøy eller maskiner dersom du opplever symptomer som påvirker din konsentrasjons- og reaksjonsevne.

Lonsurf inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Lonsurf

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

- Legen bestemmer den riktige dosen til deg – dosen avhenger av din vekt og høyde og om du har nyreproblemer.
- Lonsurf leveres i to styrker. Legen kan foreskrive begge styrker til din dose.
- Legen forteller deg hvor mange tabletter du skal ta hver gang.
- Du skal ta en dose 2 ganger daglig.

Når du skal ta Lonsurf

Du skal ta Lonsurf i 10 dager i løpet av de første 2 ukene, og så ha 2-ukers pause. Denne 4-ukers perioden kalles en "syklus". Den spesifikke doseringsplanen er som følger:

- **Uke 1**
 - ta dosen 2 ganger daglig i 5 dager
 - ta så 2-dagers pause - ingen medisin
- **Uke 2**
 - ta dosen 2 ganger daglig i 5 dager
 - ta så 2-dagers pause - ingen medisin
- **Uke 3**
 - ingen medisin
- **Uke 4**
 - ingen medisin

Deretter begynner du igjen med en ny syklus på 4 uker og følger planen over.

Hvordan du skal ta det

- Ta legemidlet via munnen.
- Svelg tablettene hele med et glass vann.
- Tas innen 1 time etter frokost og kveldsmat.
- Vask hendene etter håndtering av legemidlet.

Dersom du tar for mye av Lonsurf

Snakk med lege eller oppsøk sykehus umiddelbart dersom du tar for mye av Lonsurf. Ta med deg pakningen(e) med tabletter.

Dersom du har glemt å ta Lonsurf

- Snakk med lege eller apotek dersom du har glemt en dose.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Informér legen umiddelbart dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger (mange av bivirkningene vises på laboratorieprøver - for eksempel de som påvirker blodcellene):

- Nøytropeni (*svært vanlig*), febril nøytropeni (*vanlig*) og septisk sjokk (*mindre vanlig*). Symptomer omfatter frysninger, feber, svetting eller andre tegn på bakterie- eller soppinfeksjon (se avsnitt 2).
- Anemi (*svært vanlig*). Symptomer omfatter kortpustethet, tretthet eller blekhet (se avsnitt 2).
- Oppkast (*svært vanlig*) og diaré (*svært vanlig*), som kan medføre uttørring dersom alvorlig eller langvarig.
- Alvorlige mage- og tarmproblemer: magesmerter (*vanlig*), ascites (*mindre vanlig*), betennelse i tykktarmen (*mindre vanlig*), akutt betennelse i bukspyttkjertelen (*mindre vanlig*), tarmslyng (*mindre vanlig*) og delvis passasjehinder i tarmen (*mindre vanlig*). Symptomer omfatter intense

magesmerter som kan være forbundet med oppkast, blokkert eller delvis blokkert tarm, feber eller hevelse i buken.

- Trombocytopeni (*svært vanlig*). Symptomer omfatter uvanlige blåmerker eller blødninger (se avsnitt 2).
- Lungeemboli (*mindre vanlig*): blodpropp i lungene. Symptomer omfatter kortpustethet og smerter i brystet eller i bena.
- Interstitiell lungesykdom er rapportert hos pasienter som har fått legemidlet. Tegn omfatter pustevansker, kortpustethet med hoste eller feber.

Noen av disse alvorlige bivirkningene kan medføre dødsfall.

Andre bivirkninger

Informér legen dersom du merker noen av følgende bivirkninger. Mange av bivirkningene vises på laboratorieprøver - for eksempel de som påvirker blodcellene. Legen vil se etter slike bivirkninger i prøvesvarene dine.

Svært vanlige: kan ramme flere enn 1 av 10 personer:

- redusert appetitt
- kraftig tretthet (fatigue)
- kvalme
- redusert antall hvite blodceller (leukocytter) - kan øke infeksjonsfaren

Vanlige: kan ramme inntil 1 av 10 personer:

- feber
- hårtap
- vekttap
- smaksforstyrrelser
- forstoppelse
- generell sykdomsfølelse (malaise)
- lavt nivå av albumin i blodet
- økt bilirubinnivå i blodet - kan medføre gulhet i huden eller det hvite i øynene
- redusert antall hvite blodceller (lymfocytter) - kan øke infeksjonsfaren
- hevelse i hender, ben eller føtter
- rødhet, hevelse, smerter i håndflatene og fotsålene (hånd-fotsyndrom)
- følelse av nummenhet eller prikking og stikking i hender eller føtter
- smerter eller plager i munnen
- hevelse i slimhinner – dette kan være i nese, munn, svelg, øyne, skjede, lunger eller tarm
- økte leverenzzymer
- proteiner i urinen
- utslett, kløende eller tørr hud
- kortpustethet, infeksjoner i luftveiene eller lungene

Mindre vanlige: kan ramme inntil 1 av 100 personer

- lavt eller høyt blodtrykk
- blodpropp, f.eks. i hjernen eller bena
- blodprøvesvar som viser problemer med blodleivringen slik at du lettere blør
- mer merkbare hjerteslag, brystmerter
- unormal pulsøkning eller -reduksjon
- endringer i hjerteaktivitet (EKG - elektrokardiogram)
- økt antall hvite blodceller
- økt antall hvite blodceller (monocytter)
- økt nivå av laktatdehydrogenase i blodet
- lavt nivå av fosfat, natrium, kalium eller kalsium i blodet
- redusert antall hvite blodceller (granulocytter, monocytter) - kan øke infeksjonsfaren
- høyt blodsukker (hyperglykemi), økt nivå av salt, urinstoff, kreatinin og kalium i blodet
- blodprøvesvar som viser betennelse (økt CRP - C-reaktivt protein)

- øresmerter
- følelse av å snurre rundt (vertigo)
- svimmelhet, hodepine
- rennende nese, neseblod, bihuleplager
- sår hals, hes stemme, stemmeproblemer
- rødhet, kløe i øynene, øyeinfeksjoner, rennende øyne
- tørre øyne
- synsproblemer som tåkesyn, dobbeltsyn, redusert syn, grå stær
- uttørring
- oppblåsthet, tarmgass, fordøyelsesbesvær
- smerter eller betennelse i øvre eller nedre del av fordøyelsessystemet
- betennelse, hevelse eller blødning i tarmen
- betennelse og infeksjon i tarmen
- betennelse eller økt mengde magesyre i mage eller spiserør, oppstøt
- smerter i tunge, polypper i munnen, munnsår, brækninger
- dårlig ånde, tannrøte, tann- eller tannkjøttproblemer, blødende tannkjøtt, tannkjøttinfeksjoner
- rødming
- hevelse eller smerter i ledd eller stortær
- smerter eller ubehag i armer eller ben
- smerter, inkludert kreftrelaterte smerter
- skjelettsmerter, muskelsmerter, muskelsvakhet eller -spasmer, smerter i sener, nerver eller leddbånd
- kuldefølelse
- helvetesild (smerter og utslett med blærer på hud over nervebaner rammet av nervebetennelse forårsaket av herpes zoster-virus)
- leversykdom
- betennelse eller infeksjon i galleganger, økt diameter i galleganger
- nyresvikt
- virusinfeksjoner
- hoste, betennelse i bihulene, infeksjon i svelget
- betennelse eller infeksjon i urinblæren
- endringer i urinprøver, blod i urinen
- vannlatingsvansker (urinretensjon), tap av blærekontroll (inkontinens)
- fotsopp (soppinfeksjon på føttene), gjærsoppinfeksjoner
- vann i lungene
- menstruasjonsforstyrrelser
- angst
- besvimelse (synkope)
- svie, ubehagelig, økt eller tap av berøringssans og andre ikke alvorlige nevrologiske plager
- utstående og kløende utslett, rød hud, blemmer, avskalling av hud, elveblest, kviser
- mer svetting enn normalt, lysfølsomhet, negleproblemer
- problemer med å sove eller sovne
- lavt nivå av totalprotein i blodet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lonsurf

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteresken eller blisteret etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lonsurf

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdrasjert tablett

- Virkestoffer er trifluridin og tipiracil. 1 filmdrasjert tablett inneholder 15 mg trifluridin og 6,14 mg tipiracil
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: laktosemonohydrat, pregelatinisert stivelse (mais) og stearinsyre (se avsnitt 2 "Lonsurf inneholder laktose").
 - Filmdrasjering: hypromellose, makrogol (8000), titandioksid (E171) og magnesiumstearat.
 - Trykkfarge: skjellakk, rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), indigokarmin aluminiumslakk (E132), karnaubavoks og talkum.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdrasjert tablett

- Virkestoffer er trifluridin og tipiracil. 1 filmdrasjert tablett inneholder 20 mg trifluridin og 8,19 mg tipiracil.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: laktosemonohydrat, pregelatinisert stivelse (mais) og stearinsyre (se avsnitt 2 "Lonsurf inneholder laktose").
 - Filmdrasjering: hypromellose, makrogol (8000), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) og magnesiumstearat.
 - Trykkfarge: skjellakk, rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), indigokarmin aluminiumslakk (E132), karnaubavoks og talkum.

Hvordan Lonsurf ser ut og innholdet i pakningen

- Lonsurf 15 mg/6,14 mg er en hvit, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett, merket med "15" på den ene siden og "102" og "15 mg" på den andre siden i grått trykk.
- Lonsurf 20 mg/8,19 mg er en lyserød, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett, merket med "20" på den ene siden og "102" og "20 mg" på den andre siden i grått trykk.

Hver pakning inneholder 20 filmdrasjerte tabletter (2 blisterpakninger á 10 tabletter) eller 40 filmdrasjerte tabletter (4 blisterpakninger á 10 tabletter) eller 60 filmdrasjerte tabletter (6 blisterpakninger á 10 tabletter). Et tørremiddel er inkorporert i hver blisterfolie.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.