

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety
Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg trifluridínu a 6,14 mg tipiracilu (ako hydrochlorid).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 90,735 mg monohydrátu laktózy.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg trifluridínu a 8,19 mg tipiracilu (ako hydrochlorid).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 120,980 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

Tableta je biela bikonvexná okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 7,1 mm a hrúbkou 2,7 mm, so šedou potlačou '15' na jednej strane a '102' a '15 mg' na druhej strane.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

Tableta je svetločervená bikonvexná okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 7,6 mm a hrúbkou 3,2 mm, so šedou potlačou '20' na jednej strane a '102' a '20 mg' na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kolorektálny karcinóm

Lonsurf je indikovaný v kombinácii s bevacizumabom na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (CRC) predtým liečených dvoma režimami protinádorovej liečby vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu, anti-VEGF látok a/alebo anti-EGFR látok.

Lonsurf je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom predtým liečených dostupnými liečbami vrátane chemoterapií na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny a irinotekánu, anti-VEGF a anti-EGFR látkami, alebo ktorí sa nepovažujú za vhodných kandidátov pre uvedené typy liečby.

Karcinóm žalúdka

Lonsurf je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia, ktorí už boli liečení najmenej dvomi predchádzajúcimi systémovými liečebnými režimami pre pokročilé štádium ochorenia (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lonsurf majú predpisovať lekári so skúsenosťami s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Lonsurfu u dospelých, ako monoterapia alebo v kombinácii s bevacizumabom, je 35 mg/m²/dávku, podávaná perorálne, dvakrát denne 1. až 5. deň a 8. až 12. deň každého 28-dňového cyklu, až do progresie ochorenia alebo neprimeranej toxicity (pozri časť 4.4).

Keď sa Lonsurf používa v kombinácii s bevacizumabom na liečbu metastatického CRC, dávka bevacizumabu je 5 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná raz za 2 týždne. Pozrite si úplnú informáciu o lieku bevacizumab.

Dávka sa vypočíta podľa plochy povrchu tela (body surface area = BSA) (pozri Tabuľku 1). Dávka nesmie prekročiť 80 mg/dávku.

V prípade, že boli dávky vynechané alebo nepodané, pacient nesmie tieto dávky nahradiť.

Tabuľka 1 – Výpočet začiatkovej dávky Lonsurfu podľa BSA

Začiatková dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denne)	Počet tabliet na dávku (2x denne)		Celková denná dávka (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

Odporúčané úpravy dávkovania

Individuálna bezpečnosť a tolerancia môže byť dôvodom pre úpravy dávkovania.

Povolené sú maximálne 3 zníženia dávky na minimálnu dávku 20 mg/m² dvakrát denne. Po znížení dávky nie je dovoľené jej zvyšovanie.

V prípade hematologickej a/alebo nehematologickej toxicity u pacientov sa má postupovať podľa kritérií pre prerušenie liečby, pokračovanie liečby a zníženie dávky uvedených v Tabuľke 2, Tabuľke 3 a Tabuľke 4.

Tabuľka 2 – Kritériá prerušenia a pokračovania liečby pri hematologickej toxicite súvisiacej s myelosupresiou

Parameter	Kritérium prerušenia	Kritérium pokračovania ^a
Neutrofily	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Kritériá pre pokračovanie liečby sú aplikované na začiatku nasledujúceho cyklu u všetkých pacientov bez ohľadu na to, či boli alebo neboli splnené kritériá pre prerušenie liečby.

Tabuľka 3 – Odporúčané úpravy dávky Lonsurfu v prípade hematologických a nehematologických nežiaducich reakcií

Nežiaduca reakcia	Odporúčané úpravy dávky
<ul style="list-style-type: none"> • Febrilná neutropénia • Neutropénia ($< 0,5 \times 10^9/l$) alebo trombocytopenia ($< 25 \square 10^9/l$) 4. stupňa CTCAE*, ktorá vedie k oddialeniu začiatku nasledujúceho cyklu o viac ako 1 týždeň • Nehematologické nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa CTCAE*; okrem nauzey a/alebo vracania 3. stupňa, kontrolovaných liečbou antiemetikami alebo hnačky reagujúcej na antidiaroidá 	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie lieku, pokiaľ sa toxicita neupraví na 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu. • Pri pokračovaní liečby, znížte dávkovanie oproti predchádzajúcej úrovni dávkovania o 5 mg/m²/dávku (Tabuľka 4). • Zníženie dávky je povolené po minimálnu dávku 20 mg/m² v jednej dávke, dvakrát denne (alebo 15 mg/m² v jednej dávke, dvakrát denne pri ťažkej poruche funkcie obličiek). • Nezvyšujte dávku potom, ako bola

*Common terminology criteria for adverse events = všeobecne používané terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti

Tabuľka 4 – Redukcie dávky podľa BSA

Znížená dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denne)	Počet tabliet na dávku (2x denne)		Celková denná dávka (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Úroveň 1 redukcie dávky: od 35 mg/m² do 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
Úroveň 2 redukcie dávky: od 30 mg/m² do 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
Úroveň 3 redukcie dávky : od 25 mg/m² do 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a Pri celkovej dennej dávke 50 mg majú pacienti užiť 1 x 20 mg/8,19 mg tabletu ráno a 2 x 15 mg/6,14 mg tablety večer.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

- *Mierna porucha funkcie obličiek (CrCl 60 až 89 ml/min) alebo stredne ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 30 až 59 ml/min)*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

- *Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl 15 ml/min do 29 ml/min)*

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka 20 mg/m² dvakrát denne (pozri časti 4.4 a 5.2). Jedno zníženie dávky na minimálnu dávku 15 mg/m² dvakrát denne je povolené podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti (pozri Tabuľku 5). Zvýšenie dávky po jej znížení nie je povolené.

V prípade hematologickej a/alebo nehematologickej toxicity majú pacienti dodržať kritériá pre prerušenie dávky, opätovné začatie liečby a zníženie dávky, uvedené v Tabuľke 2, Tabuľke 3 a Tabuľke 5.

Tabuľka 5 – Začiatková dávka a zníženie dávky u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek podľa BSA

Znížená dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denne)	Počet tabliet na dávku (2x denne)		Celková denná dávka (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Začiatková dávka					
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
Redukcia dávky: od 20 mg/m² do 15 mg/m²					
15 mg/m²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

^a Pri celkovej dennej dávke 50 mg majú pacienti užívať jednu 20 mg/8,19 mg tabletu ráno a dve 15 mg/6,14 mg tablety večer.

- *Terminálne štádium ochorenia obličiek (CrCl pod 15 ml/min alebo vyžadujúce dialýzu)*

U pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek sa podávanie neodporúča, pretože k dispozícii nie sú žiadne údaje, týkajúce sa týchto pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

- *Mierna porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa úprava začiatkovej dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

- *Stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie pečene*

Podávanie sa neodporúča u pacientov s východiskovou stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (skupina C a D podľa kritérií Národného inštitútu pre rakovinu - National Cancer Institute [NCI] definované hladinou celkového bilirubínu > 1,5 x ULN), pretože sa u pacientov s východiskovou stredne ťažkou poruchou funkcie pečene pozoroval vyšší výskyt hyperbilirubinémie 3. alebo 4. stupňa, hoci je to založené na veľmi obmedzených údajoch (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší ľudia

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov nad 75 rokov sú obmedzené.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Lonsurfu v pediatrickej populácii na indikácie metastatického kolorektálneho karcinómu a metastatického karcinómu žalúdka.

Rasa

Na základe rasovej príslušnosti pacienta nie je potrebná žiadna úprava začiatkovej dávky (pozri časti 5.1 a 5.2). K dispozícii sú len obmedzené údaje o Lonsurfe u černošských/afroamerických pacientov, ale neexistujú žiadne biologické dôvody, na základe ktorých by sa očakával prípadný rozdiel medzi touto podskupinou a celkovou populáciou.

Spôsob podávania

Lonsurf je určený na perorálne použitie. Tablety sa musia zapíť pohárom vody do 1 hodiny po raňajkách a večeri.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Supresia kostnej drene

Lonsurf spôsoboval zvýšenie výskytu myelosupresie vrátane anémie, neutropénie, leukopénie a trombocytopénie.

Pred začiatkom liečby, a podľa potreby na sledovanie toxicity sa musí vyšetriť kompletný krvný obraz, minimálne však pred každým liečebným cyklom.

Liečba sa nesmie začať, ak absolútny počet neutrofilov je $< 1,5 \times 10^9/l$, počty trombocytov sú $< 75 \times 10^9/l$, alebo ak má pacient nevyriešenú nehematologickú klinicky významnú toxicitu 3. alebo 4. stupňa z predchádzajúcich terapií.

Počas liečby Lonsurfom boli hlásené závažné infekcie (pozri časť 4.8). Keďže väčšina bola hlásená v súvislosti so supresiou kostnej drene, má sa stav pacienta dôsledne sledovať a keď je to klinicky indikované, majú sa vykonať vhodné opatrenia, ako je podávanie antimikrobiálnych látok a faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF). V štúdiách RE COURSE, TAGS a SUNLIGHT dostávalo G-CSF 9,4 %, 17,3% a 19,5% pacientov v skupine s Lonsurfom v uvedenom poradí hlavne na terapeutické použitie. V štúdií SUNLIGHT dostalo G-CSF 29,3 % pacientov v skupine s Lonsurfom a bevacizumabom, z toho 16,3 % na terapeutické použitie.

Gastrointestinálna toxicita

Lonsurf spôsobil zvýšený výskyt gastrointestinálnej toxicity, vrátane nauzey, vracania a hnačky.

Pacienti s nauzeou, vracaním, hnačkou a inými gastrointestinálnymi toxicitami majú byť starostlivo sledovaní a keď je to klinicky indikované, majú sa im podávať antiemetiká, antidiaroidá alebo sa majú vykonať iné opatrenia, ako je liečba náhradou tekutín/elektrolytov. Podľa potreby sa má dávka upraviť (oddialenie a/alebo zníženie) (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Použitie Lonsurfu sa neodporúča u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu $[CrCl] < 15$ ml/min alebo potreba dialýzy, v uvedenom poradí), pretože u týchto pacientov sa Lonsurf neskúmal (pozri časť 5.2).

Celkový výskyt nežiaducich udalostí (NU) je podobný ako v podskupinách s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 90$ ml/min), s miernou ($CrCl = 60$ až 89 ml/min) alebo stredne ťažkou ($CrCl = 30$

až 59 ml/min)) poruchou funkcie obličiek. Avšak, výskyt závažných, ťažkých NU a NU vedúcich k úprave dávkovania sa zvykne zvyšovať so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek. Okrem toho sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek pozorovala vyššia expozícia trifluridínu a tipiracilhydrochloridu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek alebo pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl = 15 až 29 ml/min) a upravenou začiatočnou dávkou 20 mg/m² dvakrát denne bol bezpečnostný profil zhodný s bezpečnostným profilom Lonsurfu u pacientov normálnou funkciou obličiek alebo miernou poruchou funkcie obličiek. Expozícia trifluridínu u týchto pacientov bola podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek a expozícia tipiracilhydrochloridu bola zvýšená v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2). Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú počas liečby Lonsurfom podrobne sledovať; pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou obličiek majú byť monitorovaní častejšie kvôli hematologickej toxicite.

Porucha funkcie pečene

Lonsurf sa neodporúča používať u pacientov s východiskovou stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (skupina C a D podľa kritérií Národného inštitútu pre rakovinu - National Cancer Institute [NCI] definované hladinou celkového bilirubínu > 1,5 x ULN), pretože sa u pacientov s východiskovou stredne ťažkou poruchou funkcie pečene pozoroval vyšší výskyt hyperbilirubinémie 3. alebo 4. stupňa, hoci je to založené na veľmi obmedzených údajoch (pozri časť 5.2).

Proteinúria

Pred začatím liečby a počas nej sa odporúča sledovanie proteinúrie pomocou analýzy moču (pozri časť 4.8).

Laktózová intolerancia

Lonsurf obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie preukázali, že trifluridín, tipiracilhydrochlorid a 5-[trifluorometyl] uracil (FTY) neinhibujú aktivitu izoforiem ľudského cytochrómu P450 (CYP). Hodnotenie *in vitro* preukázalo, že trifluridín, tipiracilhydrochlorid a FTY nemajú indukčný vplyv na ľudské izoformy CYP (pozri časť 5.2).

In vitro štúdie preukázali, že trifluridín je substrát pre nukleozidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2. Preto je potrebná opatrnosť pri používaní liekov, ktoré sa vzájomne ovplyvňujú s týmito transportérmi. Tipiracilhydrochlorid bol substrát pre OCT2 a MATE1, preto sa pri súbežnom podávaní Lonsurfu s inhibítormi OCT2 alebo MATE1 môže jeho koncentrácia zvýšiť.

Opatrnosť sa vyžaduje pri používaní liekov, ktoré sú substrátmi ľudskej tymidínkinázy, napr. zidovudín. Ak sa takéto lieky používajú súbežne s Lonsurfom, môžu súťažiť s efektorom, trifluridínom, o aktiváciu tymidínkinázou. Preto, ak sa používajú antivirotiká, ktoré sú substrátmi ľudskej tymidínkinázy, je potrebné monitorovať možný pokles účinnosti antivirotika a zvážiť zmenu na alternatívny antivírusový liek, ktorý nie je substrátom ľudskej tymidínkinázy, ako je lamivudín, didanozín a abakavir (pozri časť 5.1).

Nie je známe, či môže Lonsurf znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto musia ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu používať aj bariérovú metódu antikoncepcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Na základe zistení u zvierat môže trifluridín podávaný gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Počas užívania lieku Lonsurf a 6 mesiacov po ukončení liečby ženy nemajú otehotnieť. Preto musia ženy vo fertilnom veku, počas užívania lieku Lonsurf a 6 mesiacov po ukončení liečby používať vysoko účinné antikoncepčné metódy. V súčasnosti nie je známe, či môže Lonsurf znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie, a preto majú ženy, ktoré používajú hormonálnu antikoncepciu, používať aj bariérovú antikoncepčnú metódu.

Muži, ktorých partnerka je vo fertilnom veku, musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 6 mesiacov po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Lonsurfu u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku trifluridínu existuje podozrenie, že ak je podávaný počas gravidity, môže spôsobovať vrodené chyby. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Lonsurf sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu Lonsurfom.

Dojčenie

Nie je známe, či sú Lonsurf alebo jeho metabolity vylučované do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie trifluridínu, tipiracilhydrochloridu a/alebo ich metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojča nemožno vylúčiť. Počas liečby Lonsurfom sa má dojčenie prerušiť.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o účinkoch Lonsurfu na fertilitu u ľudí. Výsledky štúdií na zvieratách nepreukázali účinok Lonsurfu na fertilitu mužov alebo žien (pozri časť 5.3). Pacientom, ktorí si želajú počať dieťa, sa má pred začatím liečby Lonsurfom odporučiť reprodukčné poradenstvo a kryokonzervácia vajíčka alebo spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lonsurf má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby sa môže vyskytnúť únava, závrat alebo celková nevoľnosť (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najzávažnejšie pozorované nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich Lonsurf sú supresia kostnej drene a gastrointestinálna toxicita (pozri časť 4.4).

Lonsurf ako monoterapia

Bezpečnostný profil Lonsurfu ako monoterapie vychádza zo súhrnných údajov od 1 114 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom alebo karcinómom žalúdka v kontrolovaných klinických štúdiách III. fázy.

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) sú neutropénia (53% [34% \geq stupeň 3]), nauzea (31% [1% \geq stupeň 3]), únava (31% [4% \geq stupeň 3]) a anémia (30% [11% \geq stupeň 3]).

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 2\%$) ktoré viedli k ukončeniu liečby, zníženiu dávky, oddialeniu dávky alebo prerušeniu liečby boli neutropénia, anémia, únava, leukopénia, trombocytopénia, hnačka a nauzea .

Lonsurf v kombinácii s bevacizumabom

Bezpečnostný profil Lonsurfu v kombinácii s bevacizumabom vychádza z údajov od 246 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom v kontrolovanej klinickej štúdii III. fázy (SUNLIGHT). Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) sú neutropénia (69% [48% \geq stupeň 3]), únava (35% [3% \geq stupeň 3]) a nauzea (33% [1% \geq stupeň 3]).

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 2\%$), ktoré viedli k ukončeniu liečby, zníženiu dávky, oddialeniu dávky alebo prerušeniu liečby Lonsurfom, keď sa podával v kombinácii s bevacizumabom, boli neutropénia, únava, trombocytopenia, nauzea a anémia.

Pri použití Lonsurfu v kombinácii s bevacizumabom sa v porovnaní s Lonsurfom v monoterapii zvýšila frekvencia týchto nežiaducich reakcií: neutropénia (69% vs. 53%), závažná neutropénia (48% vs. 34%), trombocytopenia (24% vs. 16%), stomatitída (11% vs. 6%).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovanej klinickej štúdii III. fázy (RECOURSE) u 533 liečených pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u 335 liečených pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka v placebom kontrolovanej klinickej štúdii III. fázy (TAGS), u 246 pacientov liečených Lonsurfom v monoterapii a 246 pacientov liečených Lonsurfom v kombinácii s bevacizumabom kvôli metastatickému kolorektálnemu karcinómu v kontrolovanej klinickej štúdii III. fázy (SUNLIGHT) sú uvedené v Tabuľke 6. Sú klasifikované podľa tried orgánových systémov (System Organ Class - SOC) a na opis určitej reakcie na liek a jej synonym a súvisiacich stavov je použitý medzinárodný štandardný terminologický slovník MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú pri podávaní samotného Lonsurfu alebo s bevacizumabom, sa môžu vyskytnúť počas liečby týmito liekmi v kombinácii, aj keď tieto reakcie neboli hlásené v klinických skúšaniach s kombinovanou liečbou.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené do skupín podľa ich frekvencie. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6 – Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách u pacientov liečených Lonsurfom

Trieda orgánových systémov (MedDRA) ^a	Nežiaduce reakcie	Frekvencia	
		Monoterapia	Kombinácia s bevacizumabom
Infekcie a nákazy	Infekcia dolných dýchacích ciest	Časté	-
	Neutropenická sepsa	Menej časté	-
	Infekcia žlčových ciest	Menej časté	-
	Infekcia	Menej časté	Časté
	Infekcia močových ciest	Menej časté	Menej časté
	Bakteriálna infekcia	Menej časté	-
	Infekcia rodom Candida	Menej časté	-
	Konjunktivitída	Menej časté	-
	Herpes zoster	Menej časté	-
	Chrípka	Menej časté	-
	Infekcia horných dýchacích ciest	Menej časté	-
	Infekčná enteritída	Zriedkavé	-
	Septický šok ^b	Zriedkavé	-
	Gingivitída	Zriedkavé	Menej časté
	Plesňová infekcia nôh (Tinea pedis)	Zriedkavé	-

Trieda orgánových systémov (MedDRA) ^a	Nežiaduce reakcie	Frekvencia	
		Monoterapia	Kombinácia s bevacizumabom
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (zahŕňajúce cysty a polypy)	Nádorová bolesť	Menej časté	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Neutropénia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Leukopénia	Veľmi časté	Časté
	Trombocytopénia	Veľmi časté	Veľmi časté
	Febrilná neutropénia	Časté	Menej časté
	Lymfopénia	Časté	Časté
	Pancytopenia	Menej časté	Menej časté
	Erytropénia	Menej časté	-
	Leukocytóza	Menej časté	-
	Monocytopenia	Menej časté	-
	Monocytóza	Menej časté	-
	Granulocytopenia	Zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	Veľmi časté
	Hypoalbuminémia	Časté	Menej časté
	Dehydratácia	Menej časté	-
	Hyperglykémia	Menej časté	Menej časté
	Hyperkaliémia	Menej časté	-
	Hypokalcémia	Menej časté	-
	Hypokaliémia	Menej časté	-
	Hyponatriémia	Menej časté	-
	Hypopfosfatiémia	Menej časté	-
	Dna	Zriedkavé	-
	Hypernatriémia	Zriedkavé	-
Psychické poruchy	Úzkosť	Menej časté	-
	Insomnia	Menej časté	-
Poruchy nervového systému	Dysgeúzia	Časté	Časté
	Závrat	Menej časté	Časté
	Bolesť hlavy	Menej časté	Časté
	Periférna neuropatia	Menej časté	Menej časté
	Parestézia	Menej časté	Menej časté
	Letargia	Menej časté	-
	Neurotoxická	Menej časté	-
	Pocit pálenia	Zriedkavé	-
	Dyzestézia	Zriedkavé	-
	Hyperestézia	Zriedkavé	-
	Hypoestézia	Zriedkavé	-
	Synkopa	Zriedkavé	-
Poruchy oka	Katarakta	Zriedkavé	-
	Diplopia	Zriedkavé	-
	Suché oko	Zriedkavé	-
	Rozmazané videnie	Zriedkavé	-
	Znížená ostrosť videnia	Zriedkavé	-
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Menej časté	-
	Ušný diskomfort	Zriedkavé	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Angína pectoris	Menej časté	-
	Arytmia	Menej časté	-
	Palpitácie	Menej časté	-
Poruchy ciev	Hypertenzia	Menej časté	Časté
	Začervenanie	Menej časté	-

Trieda orgánových systémov (MedDRA) ^a	Nežiaduce reakcie	Frekvencia	
		Monoterapia	Kombinácia s bevacizumabom
	Hypotenzia	Menej časté	-
	Embólia	Zriedkavé	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Časté	Časté
	Pľúcna embólia ^b	Menej časté	-
	Dysfónia	Menej časté	Menej časté
	Kašeľ	Menej časté	-
	Epistaxa	Menej časté	-
	Rinorea	Zriedkavé	Menej časté
	Orofaryngeálna bolesť	Zriedkavé	-
	Pleurálny výpotok	Zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté
	Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté
	Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté
	Bolesť brucha	Časté	Časté
	Stomatitída	Časté	Veľmi časté
	Zápcha	Časté	Časté
	Ileus	Menej časté	-
	Krvácanie do tráviaceho traktu	Menej časté	-
	Kolitída	Menej časté	Menej časté
	Ulcerácie v ústach	Menej časté	Časté
	Porucha v ústnej dutine	Menej časté	Časté
	Abdominálna distenzia	Menej časté	Menej časté
	Zápal konečníka	Menej časté	Menej časté
	Dyspepsia	Menej časté	Menej časté
	Flatulencia	Menej časté	Menej časté
	Gastritída	Menej časté	-
	Gastroezofageálna refluxná choroba	Menej časté	-
	Glositída	Menej časté	-
	Porucha vyprázdňovania žalúdka	Menej časté	-
	Napínanie na vracanie	Menej časté	-
	Ochorenia zubov	Menej časté	-
	Ascites	Zriedkavé	-
	Akútna pankreatitída	Zriedkavé	-
	Subileus	Zriedkavé	-
	Zápach z úst	Zriedkavé	-
	Bukálny polyp	Zriedkavé	-
	Hemoragická enterokolitída	Zriedkavé	-
	Krvácanie ďasien	Zriedkavé	-
	Ezofagitída	Zriedkavé	-
	Ochorenie parodontu	Zriedkavé	-
	Proktalgia	Zriedkavé	-
Refluxná gastritída	Zriedkavé	-	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hyperbilirubinémia	Časté	Časté
	Hepatotoxicita	Menej časté	-
	Biliárna dilatácia	Zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	Časté	Časté
	Suchá koža	Časté	Časté
	Svrbenie	Časté	Menej časté
	Vyrážka	Časté	Menej časté
	Porucha nechtov	Menej časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov (MedDRA) ^a	Nežiaduce reakcie	Frekvencia	
		Monoterapia	Kombinácia s bevacizumabom
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie ^c	Menej časté	Menej časté
	Akné	Menej časté	-
	Hyperhidróza	Menej časté	-
	Urtikária	Menej časté	-
	Pľuzgier	Zriedkavé	-
	Erytém	Zriedkavé	-
	Fotosenzitívna reakcia	Zriedkavé	-
	Odlupovanie kože	Zriedkavé	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Menej časté	Časté
	Myalgia	Menej časté	Časté
	Svalová slabosť	Menej časté	Menej časté
	Bolesť končatín	Menej časté	Menej časté
	Bolesť kostí	Menej časté	-
	Diskomfort končatín	Menej časté	-
	Svalové spazmy	Menej časté	-
	Opuch kĺbov	Zriedkavé	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria	Časté	Menej časté
	Zlyhanie obličiek	Menej časté	-
	Hematúria	Menej časté	-
	Poruchy močenia	Menej časté	-
	Neinfekčná cystitída	Zriedkavé	-
	Leukocytúria	Zriedkavé	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Porucha menštruačného cyklu	Zriedkavé	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté	Veľmi časté
	Pyrexia	Časté	Menej časté
	Zápal sliznice	Časté	Menej časté
	Celková nevoľnosť	Časté	-
	Edém	Časté	-
	Zhoršenie celkového fyzického zdravia	Menej časté	-
	Bolesť	Menej časté	Menej časté
	Pocit zmeny telesnej teploty	Menej časté	-
	Xeróza	Zriedkavé	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Pokles telesnej hmotnosti	Časté	Časté
	Zvýšenie pečeňových enzýmov	Časté	Časté
	Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi	Časté	Menej časté
	Zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi	Menej časté	-
	Zvýšený C-reaktívny proteín	Menej časté	-
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Menej časté	-
	Zvýšenie močoviny v krvi	Menej časté	-
	Znížený hematokrit	Menej časté	-
	Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (INR)	Menej časté	-
	Predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas	Zriedkavé	-
	Predĺžený QT interval elektrokardiogramu	Zriedkavé	-
	Pokles celkových bielkovín	Zriedkavé	-

- a. Rôzne termíny preferované MedDRA, ktoré boli považované za klinicky podobné, boli zlúčené do jedného termínu.
- b. Hlásené boli fatálne prípady.
- c. Kožná reakcia ruka-noha.

Starší ľudia

Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší, ktorí užívali Lonsurf ako monoterapiu, mali v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov vyšší výskyt ($\geq 5\%$) nasledujúcich nežiaducich reakcií súvisiacich s liečbou: neutropénia (58,9% vs. 48,2%), závažná neutropénia (41,3% vs. 27,9%), anémia (36,5% vs. 25,2%), závažná anémia (14,1% vs. 8,9%), znížená chuť do jedla (22,6% vs. 17,4%) a trombocytopenia (21,4% vs. 12,1%).

-

Keď sa Lonsurf používa v kombinácii s bevacizumabom, pacienti vo veku 65 rokov alebo starší mali v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov vyšší výskyt ($\geq 5\%$) nasledujúcich nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou: neutropénia (75,0% vs. 65,1%). Závažná neutropénia (57,0% vs. 41,8%), únava (39,0% vs. 32,2%), trombocytopenia (28,0% vs. 20,5%) a stomatitída (14,0% vs. 8,9%).

Infekcie

V klinických placebom kontrolovaných štúdiách III. fázy sa infekcie súvisiace s liečbou vyskytli častejšie u pacientov liečených Lonsurfom (5,8%) v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (1,8%). V klinickej štúdii v kombinácii s bevacizumabom sa infekcie súvisiace s liečbou vyskytli u pacientov, ktorí dostávali Lonsurf s bevacizumabom (2,8%), v podobnej miere ako u pacientov liečených Lonsurfom (2,4%).

Proteinúria

V placebo kontrolovaných klinických štúdiách III. fázy sa proteinúria súvisiaca s liečbou vyskytovala častejšie u pacientov liečených Lonsurfom (1,8%) v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (0,9%), pričom všetky boli stupňa závažnosti 1 alebo 2 (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdii v kombinácii s bevacizumabom jeden pacient, ktorý dostával Lonsurf s bevacizumabom (0,4%), hlásil proteinúriu súvisiacu s liečbou, ktorá bola stupňa 2, pričom proteinúriu súvisiacu s liečbou nehlásil žiadny pacient liečený Lonsurfom (pozri časť 4.4.)

Rádioterapia

V štúdii RECURSE bol u pacientov, ktorí predtým podstúpili rádioterapiu, mierne vyšší výskyt celkových hematologických a s myelosupresiou súvisiacich nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi bez predchádzajúcej rádioterapie (54,6% verzus 49,2%, v uvedenom poradí), febrilná neutropénia bola vyššia u pacientov liečených Lonsurfom, ktorí predtým podstúpili rádioterapiu oproti tým, ktorí ju nepodstúpili.

V klinickej štúdii v kombinácii s bevacizumabom sa v oboch ramenách štúdie SUNLIGHT nepozorovalo zvýšenie výskytu celkových hematologických a myelosupresívnych nežiaducich reakcií u pacientov, ktorí predtým podstúpili rádioterapiu, v porovnaní s pacientmi bez predchádzajúcej rádioterapie: pacienti liečení Lonsurfom v kombinácii s bevacizumabom (73,7% vs. 77,4%) a pacienti liečení Lonsurfom (64,7% vs. 67,7%).

Post-marketingové skúsenosti u pacientov s neoperovateľným pokročilým alebo rekurentným kolorektálnym karcinómom

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov, užívajúcich Lonsurf, zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia dávka Lonsurfu podávaná v klinických štúdiách bola 180 mg/m² denne.

Nežiaduce reakcie, hlásené v súvislosti s predávkovaním, boli zhodné s tými, ktoré sú uvedené v bezpečnostnom profile.

Primárnou očakávanou komplikáciou predávkovania je supresia kostnej drene.

Na predávkovanie Lonsurfom nie je známe žiadne antidotum.

Liečba predávkovania má zahŕňať bežnú liečebnú a podpornú intervenciu, zameranú na úpravu klinických prejavov a prevenciu ich možných komplikácií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, antimetabolity, ATC kód: L01BC59

Mechanizmus účinku

Lonsurf obsahuje antineoplastický nukleozidový analóg založený na tymidíne, trifluridín a inhibítor tymidínfosforylázy (TPáza), tipiracilhydrochlorid v molárnom pomere 1:0,5 (hmotnostný pomer 1:0,471).

Po vychytaní nádorovými bunkami je trifluridín fosforylovaný tymidínkinázou, ďalej metabolizovaný v bunkách na substrát kyseliny deoxyribonukleovej DNA, a je priamo inkorporovaný do DNA, čím narúša funkciu DNA a bráni proliferácii buniek.

Trifluridín je však rýchlo degradovaný TPázou a po perorálnom podaní sa ihneď metabolizuje efektom prvého (first-pass) prechodu, a preto je do zloženia pridaný inhibítor TPázy, tipiracilhydrochlorid. V predklinických štúdiách trifluridín/tipiracilhydrochlorid preukázali protinádorovú aktivitu proti bunkovým líniam kolorektálneho karcinómu senzitivným a rezistentným voči 5-fluorouracil (5-FU)

Cytotoxická aktivita kombinácie trifluridín/tipiracilhydrochlorid proti niekoľkým ľudským nádorovým xenoimplantátom vysoko korelovala s množstvom trifluridínu inkorporovaného do DNA, čo naznačuje, že sa jedná o primárny mechanizmus účinku.

Farmakodynamické účinky

Lonsurf nemal klinicky významný vplyv na predĺženie QT/QTc v porovnaní s placebom v otvorenej štúdiu u pacientov s pokročilými solídnymi tumormi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastatický kolorektálny karcinóm

Randomizovaná štúdia III. fázy Lonsurfu ako monoterapie verus placebo

Klinická účinnosť a bezpečnosť Lonsurfu bola hodnotená v medzinárodnej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdiu III. fázy (RECOURSE) u pacientov, ktorí už boli liečení na metastatický kolorektálny karcinóm. Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo celkové prežívanie (overall survival - OS) a podpornými cieľovými parametrami účinnosti boli prežívanie bez

progresie (progression-free survival - PFS), celková miera odpovede (overall response rate - ORR) a miera kontroly ochorenia (disease control rate - DCR).

Celkovo bolo randomizovaných 800 pacientov v pomere 2:1, ktorí dostávali Lonsurf (N = 534) plus najlepšiu podpornú liečbu (best supportive care - BSC) alebo dostávali placebo (N = 266) plus BSC. Dávkovanie Lonsurfu bolo založené na BSA, pričom začiatková dávka bola 35 mg/m²/dávku. Liečba v štúdiu bola podávaná perorálne dvakrát denne po raňajkách a večeri počas 5 dní v týždni s 2-dňovou prestávkou bez liečby počas 2 týždňov, nasledovaných 14 dňami bez liečby, čo sa opakovalo každé 4 týždne. Pacienti pokračovali v liečbe až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (pozri časť 4.2).

Z 800 randomizovaných pacientov so strednou hodnotou veku 63 rokov, 61 % bolo mužov, 58 % bolo kaukazskej/bielej rasy, 35 % bolo ázijskej/orientálnej rasy a 1 % bolo černošskej/afroamerickej rasy; všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav (Performance Status - PS) podľa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 alebo 1. Primárnym miestom ochorenia bolo hrubé črevo (62 %) alebo rektum (38 %). Stav génu KRAS bol pri začlenení do štúdie nemutovaný (49 %) alebo mutovaný (51 %). Stredný počet predchádzajúcich línii liečby metastatického ochorenia bol 3. Všetci pacienti predtým podstúpili chemoterapiu na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatinu a irinotekanu. Všetci pacienti okrem 1 užívali bevacizumab a všetci okrem 2 pacientov s tumormi nemutovaného génu KRAS užívali panitumumab alebo cetuximab. Obe liečebné skupiny boli porovnateľné z hľadiska demografických charakteristík a východiskových charakteristík ochorenia.

Analýza OS v štúdiu vykonaná podľa plánu na 72 % (N = 574) príhod ukázala klinicky a štatisticky významný prínos v prežívaní v skupine Lonsurf plus BSC v porovnaní so skupinou placebo plus BSC (miera rizika: 0,68; 95 % interval spoľahlivosti [IS] [0,58 až 0,81]; p < 0,0001) a strednej hodnote OS 7,1 mesiacov v skupine Lonsurf plus BSC vs 5,3 mesiacov v skupine placebo plus BSC; s 1-ročnou mierou prežitia 26,6 % v skupine Lonsurf plus BSC a 17,6 % v skupine placebo plus BSC. PFS sa významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Lonsurf plus BSC (miera rizika: 0,48; 95 % IS [0,41 až 0,57]; p < 0,0001 (pozri Tabuľku 7, Obrázok 1 a Obrázok 2).

Tabuľka 7– Výsledky účinnosti z klinickej štúdie III. fázy (RECOURSE) u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom

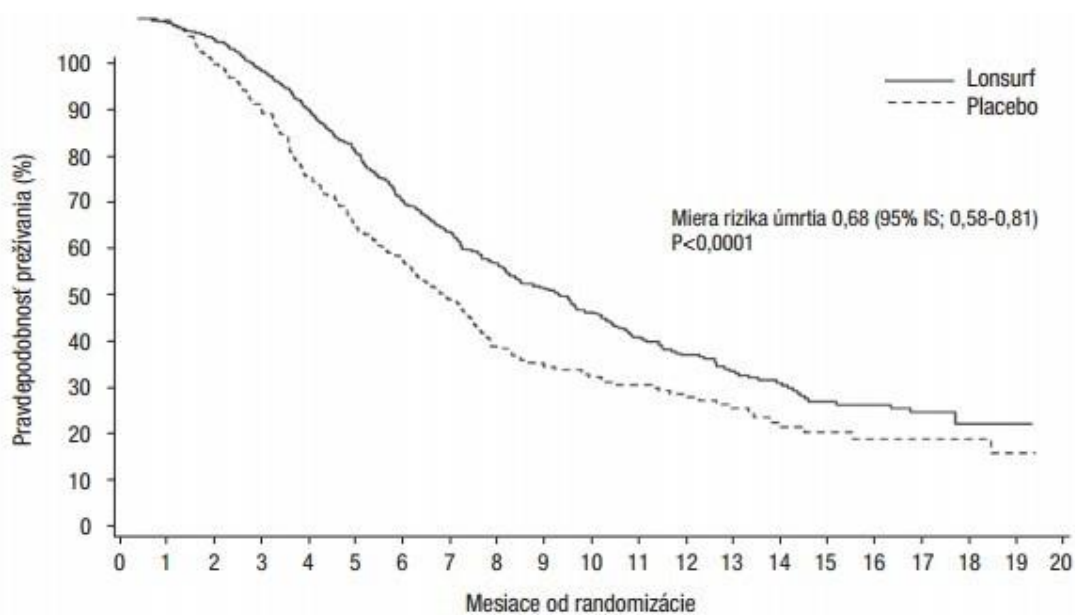
	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Stredná hodnota OS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Miera rizika [95 % IS]	0,68 [0,58; 0,81]	
Hodnota P ^c	< 0,0001 (1-stranná a 2-stranná)	
Prežívanie bez progresie		
Počet progresií alebo úmrtí, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Stredná hodnota PFS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Miera rizika [95 % IS]	0,48 [0,41; 0,57]	
Hodnota P ^c	<0,0001 (1-stranná a 2-stranná)	

^a Kaplanov-Meierov odhad

^b Metóda Brookmeyera a Crowleyho

^c Stratifikovaný log-rank test (parametre stratifikácie: KRAS status, čas od diagnostikovania prvej metastázy, oblasť)

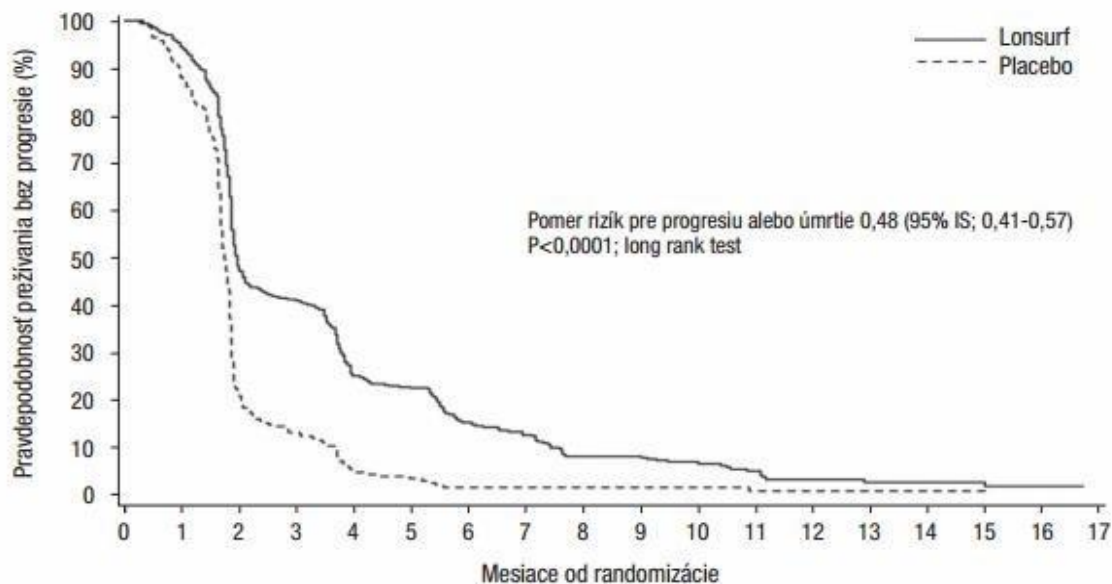
Obrázok 1 – Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (RECOURSE)



Počet ohrozených:

Lonsurf	534	521	499	459	404	350	294	221	170	137	111	87	64	44	32	23	19	13	7	0
Placebo	266	259	231	198	163	135	107	79	54	47	38	32	24	15	10	9	5	3	3	0

Obrázok 2 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (RECOURSE)



Počet ohrozených:

Lonsurf	534	488	238	205	121	107	66	52	30	26	18	11	5	4	4	2	2	0
Placebo	266	227	51	32	10	7	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0		

Aktualizovaná analýza OS vykonaná na 89 % (N = 712) príhod potvrdila klinicky a štatisticky významný prínos v prežívaní v skupine Lonsurf plus BSC v porovnaní so skupinou placebo plus BSC (miera rizika: 0,69; 95% IS [0,59 až 0,81]; $p < 0,0001$) a stredná hodnota OS 7,2 mesiacov vs 5,2 mesiacov; miera 1-ročného prežívania bola v skupine Lonsurf plus BSC 27,1 % a v skupine placebo plus BSC 16,6 %.

Prínos pre OS a PFS bol pozorovaný zhodne vo všetkých preddefinovaných podskupinách vrátane rasy, geografickej oblasti, veku (< 65; ≥ 65), pohlavia, ECOG PS, KRAS statusu, času od diagnostikovania prvej metastázy, počtu metastatických miest a miesta primárneho tumoru. Prínos Lonsurfu v prežívaní sa zachoval po úprave všetkých významných prognostických faktorov, konkrétne času od diagnostikovania prvej metastázy, ECOG PS a počtu metastatických miest (miera rizika: 0,69; 95 % IS [0,58 až 0,81]).

Šesťdesiatjeden percent (61 %, N = 485) zo všetkých randomizovaných pacientov užívalo fluoropyrimidín ako súčasť ich poslednej liečby pred randomizáciou, pričom 455 (94 %) z nich v tom čase neodpovedalo na fluoropyrimidín. Medzi týmito pacientmi bol prínos Lonsurfu pre OS zachovaný (miera rizika: 0,75; 95 % IS [0,59 až 0,94]).

Osemnásť percent (18 %, N = 144) zo všetkých randomizovaných pacientov užívalo pred randomizáciou regorafenib. Medzi týmito pacientmi bol prínos Lonsurfu pre OS zachovaný (miera rizika: 0,69; 95 % IS [0,45 až 1,05]). Účinok bol tiež zachovaný u regorafenibom zatiaľ neliečených pacientov (miera rizika: 0,69; 95 % IS [0,57 až 0,83]).

DCR (úplná odpoveď, alebo čiastočná odpoveď alebo stabilné ochorenie) bola významne vyššia u pacientov liečených Lonsurfom (44 % vs 16 %, $p < 0,0001$).

Liečba Lonsurfom plus BSC viedla k štatisticky významnej prolongácii PS <2 v porovnaní s placebom plus BSC. Stredný čas do PS ≥ 2 bol v skupine Lonsurfu 5,7 mesiacov a v skupine placebo 4,0 mesiace, s mierou rizika 0,66 (95 % IS: [0,56; 0,78]), $p < 0,0001$.

Randomizovaná štúdia III. fázy Lonsurfu v kombinácii s bevacizumabom verzus Lonsurf

Klinická účinnosť a bezpečnosť Lonsurfu v kombinácii s bevacizumabom v porovnaní s monoterapiou Lonsurfom sa hodnotila v medzinárodnej randomizovanej nezaslepanej štúdii III. fázy (SUNLIGHT) u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí boli predtým liečení maximálne dvoma predchádzajúcimi systémovými liečebnými režimami na pokročilé ochorenie vrátane fluoropyrimidínu, irinotekánu, oxaliplatiny, monoklonálnej protilátky proti VEGF a/alebo monoklonálnej protilátky proti EGFR u pacientov s nádorom divokého typu RAS. Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS) a kľúčovým sekundárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS).

Celkovo bolo randomizovaných 492 pacientov (1:1), ktorí dostávali Lonsurf s bevacizumabom (N = 246) alebo monoterapiu Lonsurfom (N = 246).

Pacienti dostávali Lonsurf (začiatková dávka 35 mg/m²) podávaný perorálne dvakrát denne v 1. až 5. deň a 8. až 12. deň každého 28-dňového cyklu samostatne alebo v kombinácii s bevacizumabom (5 mg/kg) podávaným intravenózne každé 2 týždne (v 1. a 15. deň) každého 4-týždňového cyklu.

Pacienti pokračovali v liečbe až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (pozri časť 4.2). Monoterapia bevacizumabom nebola povolená.

Základné charakteristiky boli vo všeobecnosti medzi oboma skupinami vyvážené. Medián veku bol 63 rokov (rozpätie: 20 – 90 rokov), pričom 44 % pacientov malo ≥ 65 rokov a 12 % ≥ 75 rokov, 52 % pacientov bolo mužov a 95 % bolo belochov, 46 % malo ECOG PS 0 a 54 % malo ECOG PS 1.

Primárnym miestom ochorenia bolo hrubé črevo (73 %) alebo konečník (27 %). Celkovo 71 % pacientov malo nádor s mutáciou RAS. Medián trvania liečby bol 5 mesiacov v skupine Lonsurf-bevacizumab a 2 mesiace v skupine Lonsurf. Celkovo 92 % pacientov dostalo dva predchádzajúce režimy protinádorovej liečby pokročilého CRC, 5 % dostalo jeden liečebný režim a 3 % viac ako dva liečebné režimy. Všetci pacienti dostávali predtým fluoropyrimidín, irinotekán a oxaliplatínu, 72 % dostávalo predtým monoklonálnu protilátku antiVEGF, 94 % pacientov s nádorom divokého typu RAS dostávalo predtým monoklonálnu protilátku antiEGFR.

Lonsurf v kombinácii s bevacizumabom viedol k štatisticky významnému zlepšeniu OS a PFS v porovnaní s monoterapiou Lonsurfom (pozri tabuľku 8 a obrázky 3 a 4).

Tabuľka 8 – Výsledky účinnosti z klinickej štúdie III. fázy (SUNLIGHT) u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom

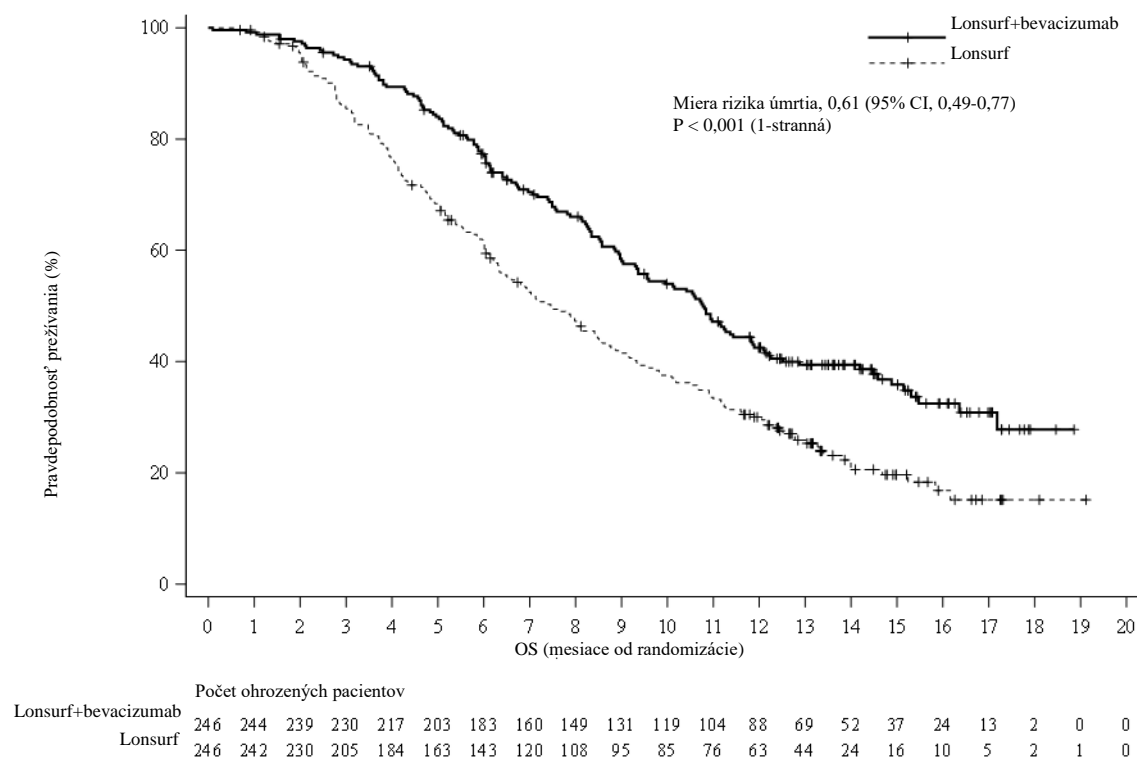
	Lonsurf plus bevacizumab (N = 246)	Lonsurf (N = 246)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Medián OS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Miera rizika [95 % IS]	0,61 [0,49, 0,77]	
Hodnota P ^c	< 0,001 (1-stranná)	
Prežívanie bez progresie (podľa skúšajúceho)		
Počet progresií alebo úmrtí, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Medián PFS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Miera rizika [95 % IS]	0,44 [0,36, 0,54]	
Hodnota P ^c	< 0,001 (1-stranná)	

^a Kaplanove-Meierove odhady

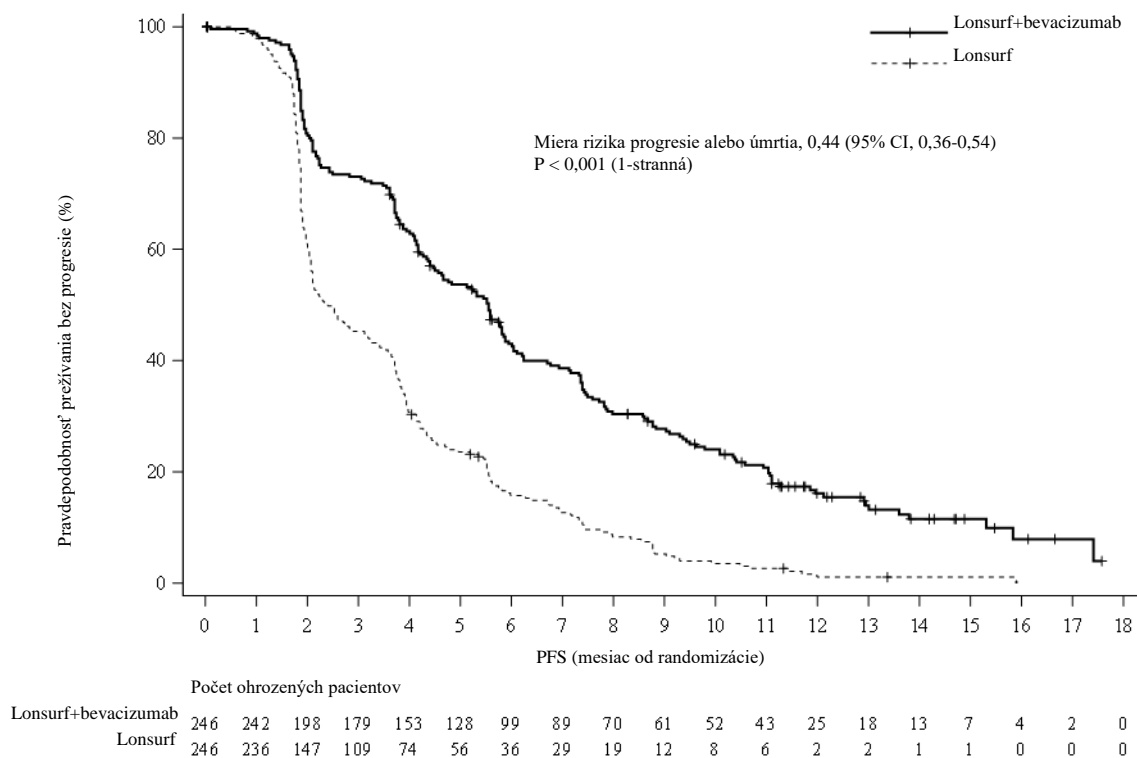
^b Metóda Brookmeyera a Crowleyho

^c Stratifikovaný log-rank test (parametre stratifikácie: oblasť, čas od diagnostikovania prvej metastázy, RAS status)

Obrázok 3 – Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (SUNLIGHT)



Obrázok 4 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (SUNLIGHT)



Prínos z hľadiska OS a PFS sa zaznamenal konzistentne vo všetkých randomizačných vrstvách a vopred špecifikovaných podskupinách vrátane pohlavia, veku (< 65 rokov, ≥ 65 rokov), lokalizácie primárneho ochorenia (vpravo, vľavo), výkonnostného stavu podľa ECOG (0, ≥ 1), predchádzajúcej chirurgickej resekcie, počtu metastatických miest (1 – 2, ≥ 3), pomeru neutrofilov k lymfocytom (NLR < 3, NLR ≥ 3), počtu predchádzajúcich metastatických liekových režimov (1, ≥ 2), BRAF statusu, MSI statusu, predchádzajúceho použitia bevacizumabu a následného použitia regorafenibu.

Metastatický karcinóm žalúdka

Klinická účinnosť a bezpečnosť Lonsurfu boli hodnotené v medzinárodnej randomizovanej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií III. fázy (TAGS) u pacientov, ktorí už boli liečení na metastatický karcinóm žalúdka (vrátane adenokarcinómu gastroezofageálneho spojenia), najmenej dvomi predchádzajúcimi systémovými liečebnými režimami pre pokročilé štádium ochorenia, vrátane chemoterapie na báze fluórpyrimidínu, platiny a buď taxánu, alebo irinotekánu, plus ak to bolo vhodné, terapiou cielenou na receptor ľudského epidermálneho rastového faktoru 2 (HER2). Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo celkové prežívanie (overall survival - OS) a podpornými cieľovými parametrami účinnosti boli prežívanie bez progresie (progression-free survival - PFS), celková miera odpovede (overall response rate - ORR) a miera kontroly ochorenia (disease control rate - DCR), čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) na skóre ≥ 2 a kvality života (QoL). Zhodnotenia nádoru, podľa Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), verzia 1.1, boli vykonané investigátorom/miestnym rádiológom každých 8 týždňov.

Celkovo bolo randomizovaných 507 pacientov v pomere 2:1, ktorí dostávali Lonsurf (N = 337) plus najlepšiu podpornú liečbu (best supportive care - BSC) alebo placebo (N = 170) plus BSC. Dávkovanie Lonsurfu bolo založené na BSA, pričom začiatková dávka bola 35 mg/m²/dávku. Liečba v štúdií bola podávaná perorálne dvakrát denne po raňajšom a večernom jedle počas 5 dní v týždni s 2-dňovou prestávkou bez liečby počas 2 týždňov, nasledovaných 14 dňami bez liečby, čo sa opakovalo každé 4 týždne. Pacienti pokračovali v liečbe až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity (pozri časť 4.2).

Z 507 randomizovaných pacientov so strednou hodnotou veku 63 rokov, 73 % bolo mužov, 70 % bolo bielej rasy, 16 % bolo ázijskej rasy a <1 % bolo čiernej/afroamerickej rasy a všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav (Performance Status - PS) podľa ECOG 0 alebo 1. Primárnym typom rakoviny, bol karcinóm žalúdka (71 %) alebo gastroezofageálneho spojenia (28,6 %), alebo oboje (0,4 %). Priemerný počet predchádzajúcich režimov liečby metastatického ochorenia bol 3. Takmer všetci pacienti (99,8 %) predtým podstúpili liečbu fluoropyrimidínom, 100 % postúpilo liečbu platinou a 90,5 % bolo liečených taxánom. Približne polovica (55,4 %) pacientov dostávala predtým irinotekán, 33,3 % dostávalo predtým ramucirumab, a 16,6 % dostávalo predtým liečbu cieleňú na HER2. Obe liečené skupiny boli porovnateľné vzhľadom na demografické a vstupné charakteristiky ochorenia.

Analýza OS v štúdiu vykonaná podľa plánu na 76 % (N = 384) príhod ukázala, že Lonsurf plus BSC predstavovalo štatisticky významné zlepšenie v OS v porovnaní so skupinou placebo plus BSC s mierou rizika (HR) 0,69 (95 % interval spoľahlivosti [IS]: 0,56, 0,85; 1-stranná a 2-stranná p-hodnota boli 0,0003 a 0,0006), čo zodpovedá 31 % zníženiu rizika smrti v skupine Lonsurf. Stredná hodnota OS u pacientov bola 5,7 mesiacov (95 % IS: 4,8, 6,2) pre skupinu Lonsurf v porovnaní s 3,6 mesiacov (95 % IS: 3,1, 4,1) pre skupinu placebo; s 1-ročnou mierou prežitia 21,2 % v skupine Lonsurf a 13,0 % v skupine placebo.

PFS sa významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Lonsurf plus BSC v porovnaní so skupinou placebo plus BSC (HR 0,57; 95 % IS [0,47 až 0,70]; $p < 0,0001$ (pozri Tabuľku 9, Obrázok 5 a Obrázok 6).

Tabuľka 9 - Výsledky účinnosti z klinickej štúdie III. fázy (TAGS) u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka

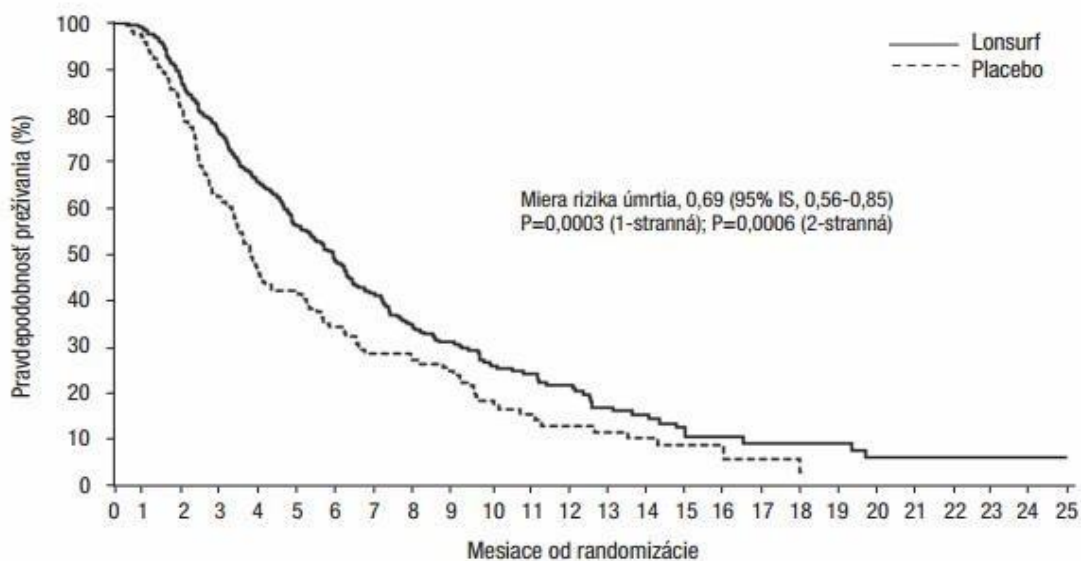
	Lonsurf plus BSC (N=337)	Placebo plus BSC (N=170)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Stredná hodnota OS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Miera rizika [95 % IS]	0,69 [0,56, 0,85]	
Hodnota P ^c	0,0003 (1-stranná), 0,0006 (2-stranná)	
Prežívanie bez progresie		
Počet progresií alebo úmrtí, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Stredná hodnota PFS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Miera rizika [95 % IS]	0,57 [0,47, 0,70]	
Hodnota P ^c	< 0,0001 (1-stranná a 2-stranná)	

^a Kaplanov-Meierov odhad

^b Metóda Brookmeyera a Crowleyho

^c Stratifikovaný log-rank test (parametre stratifikácie: miesto, východiskový výkonnostný stav podľa ECOG pred liečbou ramucirumabom)

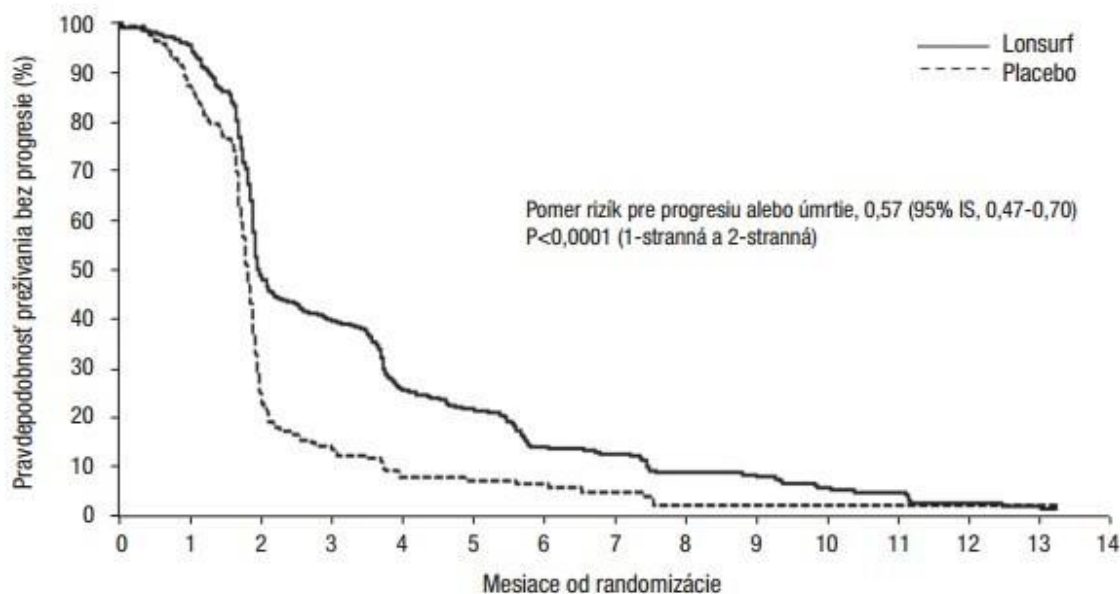
Obrázok 5- Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka (TAGS)



Počet ohrozených:

Lonsurf	337	328	282	240	201	161	124	102	80	66	51	40	31	22	16	11	9	7	7	7	4	4	4	3	1	0
Placebo	170	158	131	101	71	60	47	40	34	29	17	12	10	9	7	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Obrázok 6 - Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka (TAGS)



Počet ohrozených:

Lonsurf	337	314	154	122	72	60	37	32	20	18	12	9	4	2	0
Placebo	170	145	41	21	12	11	8	5	2	2	1	1	1	1	0

Prínos pre OS a PFS bol pozorovaný zhodne vo všetkých randomizovaných parametroch stratifikácie a vo väčšine preddefinovaných podskupín, vrátane pohlavia, veku (< 65; ≥ 65 rokov), etnického pôvodu, ECOG PS, predchádzajúcej liečby ramucirumabom, predchádzajúcej liečby irinotekánom, počtu predchádzajúcich liečebných režimov (2; 3; ≥ 4), predchádzajúcej gastrektómie, primárneho miesta nádoru (žalúdok; gastroezofageálne spojenie) a stavu HER2.

ORR (celková miera odpovede + čiastočná miera odpovede) nebola významne vyššia u pacientov liečených Lonsurfom (4,5 % vs 2,1 %, p-hodnota = 0,2833), ale DCR (úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď alebo stabilné ochorenie) bola významne vyššia u pacientov liečených Lonsurfom (44,1 % vs 14,5 %, p < 0,0001).

Priemerný čas do zhoršenia výkonnostného stavu podľa ECOG na skóre ≥ 2 bol 4,3 mesiaca pre skupinu Lonsurf vs 2,3 mesiaca pre skupinu placebo s HR 0,69 (95% SI: 0,562, 0,854), p-hodnota = 0,0005.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lonsurfom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prípade refraktérneho metastatického kolorektálneho karcinómu a refraktérneho metastatického karcinómu žalúdka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Starší ľudia

Údaje u pacientov liečených Lonsurfom vo veku 75 rokov a viac sú obmedzené:

- 87 pacientov (10 %), v spojených údajoch zo štúdií RECURSE a TAGS, z ktorých 2 pacienti boli vo veku 85 rokov alebo starší). Účinok Lonsurfu na celkové prežívanie bol podobný u pacientov vo veku < 65 rokov a ≥ 65 rokov.

- 58 pacientov (12%) bolo vo veku 75 rokov a viac, z toho 1 pacient mal v štúdií SUNLIGHT 85 rokov a viac. Účinok Lonsurfu v kombinácii s bevacizumabom na celkové prežívanie bol podobný u pacientov vo veku < 65 rokov a ≥ 65 rokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Lonsurfu s [14C]-trifluridínom sa minimálne 57 % podaného trifluridínu absorbovalo a len 3 % dávky boli vylúčené stolicou. Po perorálnom podaní Lonsurfu s [14C]-tipiracilhydrochloridom sa minimálne 27 % podaného tipiracilhydrochloridu absorbovalo a 50 % dávky celkovej radioaktivity bolo namerané v stolici, čo naznačuje strednú absorpciu tipiracilhydrochloridu v gastrointestinálnom trakte.

Po jednorazovej dávke Lonsurfu (35 mg/m^2) pacientom s pokročilými solídnyimi tumormi bol priemerný čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) trifluridínu približne 2 hodiny a tipiracilhydrochloridu približne 3 hodiny.

V analýze farmakokinetiky (PK) po viacnásobnom podaní Lonsurfu (35 mg/m^2 /dávku, dvakrát denne počas 5 dní v týždni s 2-dňovou prestávkou v liečbe, v priebehu 2 týždňov, po ktorých nasledovalo 14-dňové obdobie bez liečby, cyklus opakovaný každé 4 týždne), bola plocha pod krivkou koncentrácie a času trifluridínu od času 0 do poslednej merateľnej koncentrácie (AUC_{0-last}) približne 3-násobne vyššia a maximálna koncentrácia (C_{max}) bola približne 2-násobne vyššia po viacnásobných dávkach Lonsurfu (12. deň cyklu 1) ako po jednorazovom podaní (1. deň cyklu 1).

Avšak tipiracilhydrochlorid sa nekumuloval, rovnako ako sa nezaznamenala ďalšia kumulácia trifluridínu v nasledujúcich cykloch podávania Lonsurfu (12. deň cyklu 2 a 3). Po viacnásobných dávkach Lonsurfu (35 mg/m^2 /dávku dvakrát denne) pacientom s pokročilými solídnyimi tumormi bol priemerný čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) trifluridínu 2 hodiny a tipiracilhydrochloridu 3 hodiny.

Prínos tipiracilhydrochloridu

Jednorazové podanie Lonsurfu (35 mg/m^2 /dávku) zvýšilo priemernú AUC_{0-last} trifluridínu 37-násobne a C_{max} 22-násobne so zníženou variabilitou v porovnaní so samotným trifluridínom (35 mg/m^2 /dávku).

Vplyv jedla

Keď sa Lonsurf jednorazovo podal v dávke 35 mg/m² 14 pacientom so solídnymi tumormi po štandardizovanom vysokokalorickom jedle s vysokým obsahom tukov, plocha pod krivkou koncentrácie a času (AUC) trifluridínu sa nezmenila, ale C_{max} trifluridínu, C_{max} a AUC tipiracilhydrochloridu klesla približne o 40 % v porovnaní s hodnotami nalačno. V klinických štúdiách sa Lonsurf podával v priebehu 1 hodiny po raňajkách alebo večeri (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba trifluridínu na bielkoviny ľudskej plazmy u ľudí bola viac ako 96 %, pričom sa trifluridín viazal hlavne na ľudský sérový albumín. Väzba tipiracilhydrochloridu na bielkoviny plazmy bola menej ako 8 %. Po jednorazovom podaní Lonsurfu (35 mg/m²) pacientom s pokročilými solídnymi tumormi bol zjavný distribučný objem (V_d/F) trifluridínu 21 l a tipiracilhydrochloridu 333 l.

Biotransformácia

Trifluridín sa vylučoval hlavne metabolizmom prostredníctvom TPázy za vzniku neaktívneho metabolitu FTY. Absorbovaný trifluridín sa metabolizoval a vylučoval do moču ako FTY a trifluridínglukuronidové izoméry. Ostatné menšie metabolity 5-karboxyuracil a 5-karboxy-2'-deoxyuridín boli detekované, ale ich hladiny v plazme a moči boli nízke alebo stopové.

Tipiracilhydrochlorid sa nemetabolizoval vo frakcii S9 ľudskej pečene ani v kryoskopicky ošetrených ľudských hepatocytoch. Tipiracilhydrochlorid bol hlavnou zložkou a 6-hydroxymetyluracil bol hlavným metabolitom rovnako v ľudskej plazme, moči a stolici.

Eliminácia

Po viacnásobnom podaní dávky Lonsurfu v odporúčaných dávkach a dávkovacom režime bol priemerný polčas eliminácie (t_{1/2}) trifluridínu v 1. deň cyklu 1 1,4 hodiny a v 12. deň cyklu 1 2,1 hodiny. Priemerná hodnota t_{1/2} tipiracilhydrochloridu v 1. deň cyklu 1 bola 2,1 hodiny a v 12. deň cyklu 1 2,4 hodiny.

Po jednorazovom podaní dávky Lonsurfu (35 mg/m²) pacientom s pokročilými solídnymi tumormi bol perorálny klírens (CL/F) trifluridínu 10,5 l/hod a tipiracilhydrochloridu 109 l/hod, v uvedenom poradí. Po jednorazovom perorálnom podaní Lonsurfu s [¹⁴C]-trifluridínom bola celková kumulatívna exkrécia rádioaktivity 60 % podanej dávky. Väčšina zistenej rádioaktivity bola vylúčená močom (55 % dávky) v priebehu 24 hodín a vylučovanie stolicou a vydechovaným vzduchom bolo menej ako 3 % pre oba spôsoby. Po jednorazovom perorálnom podaní Lonsurfu s [¹⁴C]-tipiracilhydrochloridom predstavovala zaznamenaná vylúčená rádioaktivity 77 % dávky, pričom pozostávala z 27 % vylúčených močom a 50 % vylúčených stolicou.

Linearita/nelinearita

V štúdiu určovania dávky (15 až 35 mg/m² dvakrát denne), mala AUC trifluridínu v čase od 0 do 10 hodín (AUC₀₋₁₀) tendenciu narastať intenzívnejšie, ako sa očakávalo na základe zvyšovania dávky; avšak perorálny klírens (CL/F) a zdanlivý distribučný objem (V_d/F) trifluridínu boli vo všeobecnosti konštantné v rozpätí dávok 20 až 35 mg/m². Ostatné parametre expozície trifluridínu a tipiracilhydrochloridu sa zdajú byť úmerné dávke. Farmakokinetika v osobitných populáciách

Vek, pohlavie a rasa

Na základe PK analýzy populácie nie sú vek, pohlavie ani rasa klinicky významnými vplyvmi PK trifluridínu alebo tipiracilhydrochloridu.

Porucha funkcie obličiek

Z 533 pacientov v štúdiu RECURSE, ktorí dostávali Lonsurf, malo 306 (57 %) pacientov normálnu funkciu obličiek ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min), 178 (33 %) pacientov malo miernu poruchu funkcie obličiek (CrCl 60 až 89 ml/min) a 47 (9 %) malo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek (CrCl 30 až 59 ml/min), pričom u 2 pacientov chýbali údaje. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek neboli zaradení do štúdie.

Na základe PK analýzy populácie, bola expozícia Lonsurfu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 60$ až 89 ml/min) podobná expozícii u pacientov s normálnou funkciou obličiek ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min). Vyššia expozícia Lonsurfu bola pozorovaná u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 30$ až 59 ml/min). Odhadovaný klírens kreatinínu (CrCl) bol významnou kovariáciou pre CL/F u oboch finálnych modelov trifluridínu a tipiracilhydrochloridu. Priemerný relatívny pomer AUC u pacientov s miernou ($n=38$) a stredne ťažkou ($n=16$) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($n=84$) bol pre trifluridín 1,31 (mierna porucha) a 1,43 (stredne ťažká porucha) a pre tipiracilhydrochlorid 1,34 (mierna porucha) a 1,65 (stredne ťažká porucha).

V špecifickej štúdiu bola hodnotená farmakokinetika trifluridínu a tipiracilhydrochloridu u pacientov s rakovinou a normálnou funkciou obličiek ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min, $N=12$), miernou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 60$ až 89 ml/min, $N=12$), stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 30$ až 59 ml/min, $N=11$) alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 15$ až 29 ml/min, $N=8$). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek dostávali upravenú začiatočnú dávku 20 mg/m² dvakrát denne (zníženú na 15 mg/m² dvakrát denne podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti). U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek vplyv poruchy funkcie obličiek po opakovanom podaní viedol k 1,6- a 1,4-násobnému nárastu celkovej expozície trifluridínu; C_{max} zostala podobná. Celková expozícia tipiracilhydrochloridu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek po opakovanom podaní bola 2,3 a 4,1 krát vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek, čo súvisí so zníženým klírensom pri zhoršujúcej sa poruche funkcie obličiek. PK trifluridínu a tipiracilhydrochloridu nebola skúmaná u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek ($\text{CrCl} < 15$ ml/min alebo vyžadujúce dialýzu) (pozri časti 4.2. a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe PK analýzy populácie neboli parametre funkcie pečene vrátane alkalické fosfatázy (ALP, 36-232 U/L), aspartátaminotransferázy (AST, 11-197 U/L), alanínaminotransferázy (ALT, 5-182 U/L) a celkového bilirubínu (0,17-3,20 mg/dl) významnými súvisiacimi premennými pre PK parametre tak trifluridínu ako ani tipiracilhydrochloridu. Zistilo sa, že sérový albumín značne vplyva na klírens trifluridínu s negatívnou koreláciou. Pre nízke hodnoty albumínu v rozmedzí od 2,2 do 3,5 g/dl sú príslušné hodnoty klírensu od 4,2 do 3,1 l/h.

V špecializovanej štúdiu bola hodnotená farmakokinetika (PK) trifluridínu a tipiracilhydrochloridu u pacientov s rakovinou a miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (skupina B a C podľa kritérií Národného inštitútu pre rakovinu - National Cancer Institute [NCI], v uvedenom poradí) a u pacientov s normálnou funkciou pečene. Na základe obmedzených údajov so značnou variabilitou sa nepozorovali žiadne štatisticky významné rozdiely vo farmakokinetike u pacientov s normálnou funkciou pečene oproti pacientom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nebola pozorovaná žiadna korelácia medzi farmakokinetickými parametrami a hladinami AST alebo/a celkového bilirubínu v krvi v súvislosti s trifluridínom ani v súvislosti s tipiracilhydrochloridom. Biologický polčas ($t_{1/2}$) a akumulačný pomer trifluridínu a tipiracilhydrochloridu bol podobný u pacientov so stredne ťažkou a miernou poruchou funkcie pečene a u pacientov s normálnou funkciou pečene.

Nie je potrebná úprava začiatočnej dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Gastrektómia

Vplyv gastrektómie na PK parametre nebolo možné študovať v PK analýze populácie, pretože sa v sledovanej populácii nachádzalo málo pacientov, ktorí podstúpili gastrektómiu (1 % z celkového počtu).

Interakčné štúdie *in vitro*

Trifluridín je substrátom TPázy, ale nemetabolizuje sa cytochrómom P450 (CYP). Tipiracilhydrochlorid sa nemetabolizuje ani frakciou S9 ľudskej pečene ani kryoskopicky ošetrovanými hepatocytmi.

In vitro štúdie preukázali, že trifluridín, tipiracilhydrochlorid a FTY (inaktívny metabolit trifluridínu) neinhoboali testované izoformy CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). *In vitro* hodnotenie preukázalo, že trifluridín, tipiracilhydrochlorid a FTY neindukujú ľudský CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4/5. Preto sa nepredpokladá, že by trifluridín a tipiracilhydrochlorid spôsobovali alebo boli predmetom významnej liekovej interakcie sprostredkovej CYP.

Trifluridín a tipiracilhydrochlorid boli hodnotené *in vitro* použitím ľudských transportérov vychytávania a efluxových transportérov (trifluridín s MDR1, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP; tipiracilhydrochlorid s OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 a BCRP). Na základe *in vitro* štúdií neboli ani trifluridín ani tipiracilhydrochlorid inhibítormi, ani neboli substrátom pre ľudské transportéry vychytávania a efluxu okrem OCT2 a MATE1. Tipiracilhydrochlorid bol inhibítorom OCT2 a MATE1 *in vitro*, ale pri výrazne vyšších koncentráciách ako je ľudská plazmatická C_{max}

v rovnovážnom stave. Preto je nepravdepodobné, že by interagovali s inými liekmi v odporúčaných dávkach v dôsledku inhibície OCT2 a MATE1. Transport tipiracilhydrochloridu prostredníctvom OCT2 a MATE1 môže byť ovplyvnený v prípade, ak je Lonsurf podávaný súčasne s inhibítormi OCT2 a MATE1.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinnosť a bezpečnosť lieku Lonsurf u metastatického kolorektálneho karcinómu bola porovnávaná medzi skupinami s vysokou expozíciou ($>$ stredná hodnota) a s nízkou expozíciou (\leq stredná hodnota) na základe strednej hodnoty trifluridínu AUC. OS sa javila priaznivejšie v skupine s vysokou AUC v porovnaní so skupinou s nízkou AUC (stredná hodnota OS 9,3 vs. 8,1 mesiacov). Počas obdobia sledovania mali všetky skupiny AUC lepšie výsledky ako skupina s placebom. Výskyt neutropénie stupňa ≥ 3 bol vyšší v skupine AUC s vysokou dávkou trifluridínu (47,8%) v porovnaní so skupinou AUC s nízkou dávkou trifluridínu (30,4%).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

Toxikologické hodnotenie trifluridínu/tipiracilhydrochloridu sa vykonávalo na potkanoch, psoch a opiciach. Zistilo sa, že cieľovými orgánmi sú lymfatický a hematopoetický systém a gastrointestinálny trakt. Všetky zmeny, t.j. leukopénia, anémia, hypoplázia kostnej drene, atrofické zmeny v lymfatických a hematopoetických tkanivách a gastrointestinálnom trakte, boli reverzibilné do 9 týždňov po vysadení lieku. U potkanov, ktorým bol podávaný trifluridín/tipiracilhydrochlorid, bolo pozorované zosvetlenie, lámavosť a maloklúzia zubov, čo sa považuje za špecifické pre hlodavce a nie je relevantné u ľudí.

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál trifluridínu/tipiracilhydrochloridu u zvierat. V teste reverzných mutácií na baktériách, teste

chromozomálnych aberácií na bunkových kultúrach cicavcov a mikronukleárnom teste na myšiach sa ukázalo, že trifluridín je genotoxický. Preto sa s Lonsurfom má zaobchádzať ako s potenciálnym karcinogénom.

Reprodukčná toxicita

Výsledky štúdií na zvieratách nepreukázali vplyv trifluridínu a tipiracilhydrochloridu na samčiu a samičiu fertilitu potkanov. Zvýšenie počtu žltých teliesok a zahniezdených embryí pozorované u samíc potkanov pri vysokých dávkach sa nepovažovalo za nežiaduce (pozri časť 4.6). Ukázalo sa, že Lonsurf spôsobuje embryofetálnu letalitu a embryofetálnu toxicitu u gravidných potkanov v dávkach nižších, ako je klinická expozícia. Neuskutočnili sa žiadne štúdie peri/post-natálnej vývojovej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohdrát laktózy
predželatinovaný škrob (kukuričný)
kyselina stearová

Filmový obal

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol (8000)
oxid titaničitý (E171)
stearát horečnatý

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol (8000)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
stearát horečnatý

Potlačový atrament

šelak
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
karnaubský vosk
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkový blister s vrstveným vysušovadlom (oxid vápenatý) obsahujúci 10 tabliet.

Každé balenie obsahuje 20, 40 alebo 60 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po manipulácii s tabletami je potrebné umyť si ruky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1096/001-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/EC a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety
trifluridín/tipiracil

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg trifluridínu a 6,14 mg tipiracilu (ako hydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje monohydrát laktózy, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet
40 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický liek.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes
Cedex Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1096/001 20 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1096/002 40 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1096/003 60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety
trifluridín/tipiracil

2. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA OREGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety
trifluridín/tipiracil

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg trifluridínu a 8,19 mg tipiracilu (ako hydrochlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy, pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet
40 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický liek.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1096/004 20 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1096/005 40 filmom obalených tabliet
EU/1/16/1096/006 60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety
trifluridín/tipiracil

2. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA OREGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety
Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety
trifluridín/tipiracil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lonsurf a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lonsurf
3. Ako užívať Lonsurf
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lonsurf
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lonsurf a na čo sa používa

Lonsurf je typom protinádorovej chemoterapie, ktorá patrí do skupiny liekov nazývaných „cytostatické antimetabolické lieky“.

Lonsurf obsahuje dve rozličné liečivá: trifluridín a tipiracil.

- Trifluridín zabraňuje rastu rakovinových buniek.
- Tipiracil zabraňuje štiepeniu trifluridínu v tele, čím napomáha, aby trifluridín pôsobil dlhšie.

Lonsurf sa používa na liečbu dospelých s rakovinou hrubého čreva alebo konečníka – niekedy nazývaný „kolorektálny“ karcinóm a rakovinou žalúdka (vrátane rakoviny spojenia pažeráku a žalúdka)

- Používa sa v prípadoch, keď sa rakovina rozšírila do ďalších častí tela (metastázy).
- Používa sa, keď iné liečebné metódy neúčinkujú – alebo keď pre vás nie sú vhodné iné spôsoby liečby.

Lonsurf sa môže podávať v kombinácii s bevacizumabom. Je dôležité, aby ste si prečítali písomnú informáciu pre používateľa pre bevacizumab. V prípade akýchkoľvek otázok o tomto lieku sa opýtajte svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lonsurf

Neužívajte Lonsurf

- ak ste alergický na trifluridín alebo tipiracil, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Neužívajte Lonsurf, ak sa vás týka niektorá z horeuvedených informácií. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára predtým, ako začnete užívať Lonsurf.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lonsurf, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte problémy s obličkami
- ak máte problémy s pečeňou

Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Lonsurf.

Liečba môže spôsobovať nasledujúce vedľajšie účinky (pozri časť 4):

- znížený počet určitých typov bielych krviniek (neutropénia), ktoré sú dôležité na ochranu tela proti bakteriálnym alebo plesňovým infekciám. Ako následok neutropénie sa môže vyskytnúť horúčka (febrilná neutropénia) a infekcia krvi (septický šok)
- znížený počet červených krviniek (anémia)
- znížený počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktoré sú potrebné na zastavenie krvácania a to tak, že podnecujú zhlukovanie a zrážanie krvi poranenej cievy
- gastrointestinálne problémy.

Testy a kontroly

Váš lekár bude vykonávať krvné testy pred začiatkom každého cyklu liečby Lonsurfom. Nový cyklus začnete každé 4 týždne. Testy sú potrebné, pretože Lonsurf môže niekedy ovplyvniť krvné bunky.

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že nemusí účinkovať alebo nemusí byť bezpečný.

Iné lieky a Lonsurf

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj voľnopredajných liekov a rastlinných liekov. Je to z dôvodu, že Lonsurf môže ovplyvniť účinok niektorých iných liekov. Rovnako aj niektoré iné lieky môžu ovplyvniť účinok Lonsurfu.

Určite informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak užívate lieky používané na liečbu HIV, ako je zidovudín. Je to z dôvodu, že zidovudín nemusí tak dobre účinkovať, keď užívate Lonsurf. Obráťte sa na svojho lekára, či je potrebné prejsť na iný liek na liečbu HIV.

Ak sa vás týka horeuvedená situácia (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Lonsurf.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Lonsurf môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ak otehotníte, budete sa musieť spolu s vaším lekárom rozhodnúť, či je prínos užívania Lonsurfu väčší ako riziko poškodenia vášho dieťaťa.

Nedočíte svoje dieťa, ak užívate Lonsurf, pretože nie je známe, či sa Lonsurf vylučuje do materského mlieka.

Antikoncepcia

Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Je to z dôvodu, že liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Počas užívania tohto lieku máte vy a váš partner používať efektívne antikoncepčné metódy. Máte ich používať ešte 6 mesiacov po tom, ako prestanete užívať tento liek. Ak počas tohto obdobia otehotníte, resp. otehotnie vaša partnerka, okamžite sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Plodnosť

Lonsurf môže ovplyvniť vašu schopnosť mať dieťa. Pred jeho použitím sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či Lonsurf ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak spozorujete príznaky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne zariadenia alebo stroje.

Lonsurf obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím toho lieku.

3. Ako užívať Lonsurf

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo užívať

- Váš lekár rozhodne, aká dávka je pre vás správna – dávka závisí od vašej telesnej hmotnosti a výšky a od toho, či máte ťažkosti s obličkami.
- Lonsurf je dodávaný v dvoch silách. Lekár vám môže na predpísanú dávku predpísať obe sily.
- Váš lekár vám povie, koľko tabliet máte užívať.
- Dávku budete užívať 2-krát denne.

Kedy užívať Lonsurf

Lonsurf budete užívať 10 dní počas prvých 2 týždňov a potom nasleduje 2-týždňová prestávka bez liečby. Toto obdobie trvajúce 4 týždne sa nazýva „cyklus“. Presná dávkovacia schéma je nasledujúca:

- **1. týždeň**
 - užíjete dávku 2-krát denne počas 5 dní
 - potom 2 dni pauza – bez lieku
- **2. týždeň**
 - užíjete dávku 2-krát denne počas 5 dní
 - potom 2 dni pauza – bez lieku
- **3. týždeň**
 - bez lieku
- **4. týždeň**
 - bez lieku

Následne začnete znovu ďalší 4-týždňový cyklus podľa vyššie uvedeného vzoru.

Ako užívať

- Tento liek užívajte ústami.
- Tablety prehltnite celé a zapite ich pohárom vody.
- Tablety užite do 1 hodiny po raňajkách a večeri.
- Po manipulácii s týmto liekom si umyte ruky.

Ak užijete viac Lonsurfu, ako máte

Ak užijete viac Lonsurfu, ako máte, bezodkladne kontaktujte svojho lekára alebo navštívte nemocnicu. Vezmite so sebou balenie (balenia) lieku.

Ak zabudnete užiť Lonsurf

- Ak zabudnete užiť dávku, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Pri užívaní tohto lieku samostatne alebo v kombinácii s bevacizumabom sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

Závažné vedľajšie účinky

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak spozorujete akýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov (mnoho vedľajších účinkov sa preukázalo v laboratórnych testoch – napríklad tie, ktoré ovplyvňujú krvinky):

- Neutropénia (*veľmi časté*), febrilná neutropénia (*časté*) a septický šok (*zriedkavé*). Prejavy zahŕňajú zimnicu, horúčku, potenie alebo iný prejav bakteriálnej alebo plesňovej infekcie (pozri časť 2).
- Anémia (*veľmi časté*). Prejavy zahŕňajú pocit dýchavičnosti, únavy alebo zblednutie pokožky (pozri časť 2).
- Vracanie (*veľmi časté*) a hnačka (*veľmi časté*), ktoré môžu viesť k dehydratácii, ak sú závažné alebo pretrvávajúce.
- Závažné gastrointestinálne problémy: bolesti brucha (*časté*), hromadenie tekutiny v bruchu (*zriedkavé*), kolitída (*menej časté*), akútna pankreatitída (*zriedkavé*), ileus (*menej časté*) a subileus (*zriedkavé*). Prejavy zahŕňajú intenzívnu bolesť žalúdka alebo brucha, ktorá môže byť spojená s vracaním, zablokovanými alebo čiastočne zablokovanými črevami, horúčkou alebo opuchom brucha.
- Trombocytopenia (*veľmi časté*). Prejavy zahŕňajú nezvyčajné podliatiny alebo krvácanie (pozri časť 2).
- Pľúcny embolizmus (*menej časté*): krvné zrazeniny v pľúcach. Prejavy zahŕňajú dýchavičnosť a bolesť v hrudi alebo v nohách.
- U pacientov, ktorí dostávali liek sa hlásilo intersticiálne pľúcne ochorenie. Prejavy zahŕňajú ťažkosti pri dýchaní, dýchavičnosť, s kašľom alebo horúčkou.

Niektoré z týchto závažných vedľajších účinkov môžu viesť k úmrtiu.

Ďalšie vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Mnohé vedľajšie účinky ukazujú laboratórne testy – napr. tie, ktoré ovplyvňujú krvné bunky. Váš lekár si bude tieto vedľajšie účinky všímať vo výsledkoch vašich testov.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

- znížená chuť do jedla
- pocit veľkej únavy (vyčerpanosti)
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- znížená hladina bielych krviniek nazývaných „leukocyty“ – môže u vás zvýšiť riziko infekcie
- opuch sliznice úst

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

- horúčka
- vypadávanie vlasov
- úbytok hmotnosti
- zmeny vo vnímaní chutí
- zápcha
- pocit celkovej nevoľnosti (malátnosť)
- nízke hladiny albumínu alebo celkového proteínu v krvi
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi – môže spôsobiť zožltnutie pokožky alebo očí
- znížený počet bielych krviniek nazývaných „lymfocyty“ – môže u vás zvýšiť riziko infekcie
- opuch rúk alebo nôh, alebo chodidiel
- bolesť alebo ťažkosti v ústach
- opuch slizníc – môže sa vyskytnúť v nose, hrdle, očiach, pošve, pľúcach alebo v čreve

- zvýšená hladina pečeňových enzýmov
- výskyt bielkovín v moči
- vyrážka, svrbenie alebo suchá koža
- pocit dýchavičnosti, infekcie dýchacích ciest, pľúc alebo infekcie v oblasti hrudníka
- vírusová infekcia
- bolesť kĺbov
- pocit závratu, bolesť hlavy
- vysoký krvný tlak
- vredy v ústach
- bolesť svalov

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- nízky krvný tlak
- výsledky krvných testov preukazujúcich problémy zrážania spôsobujúce zvýšenú krvácanosť
- citeľnejšie búšenie srdca, bolesť na hrudníku
- neobvyklé zvýšenie alebo zníženie pulzu
- zvýšený počet bielych krviniek
- zvýšená hladina bielych krviniek nazývaných „monocyty“
- zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- nízke hladiny fosfátov, sodíka, draslíka alebo vápnika v krvi
- znížený počet bielych krviniek nazývaných monocyty – môže u vás zvýšiť riziko infekcie
- vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia), zvýšená hladina urey, kreatinínu a draslíka v krvi
- výsledky krvných testov preukazujúce zápal (zvýšený C-reaktívny proteín)
- pocit krútenia hlavy (vertigo)
-
- tečúci nos alebo krvácanie z nosa, problémy s nosovými dutinami
- bolesť hrdla, zachrípnutý hlas, problémy s hlasom
- sčervenanie, svrbenie oka, infekcie oka, vodnaté oči
- dehydratácia
- nafukovanie, plynatosť, porucha trávenia
- zápal v dolnej časti tráviaceho traktu
- opuch alebo krvácanie v črevách
- zápal alebo zvýšená kyslosť v žalúdku alebo pažeráku, reflux
- bolestivý jazyk, napínanie na vracanie
- zubný kaz, problémy so zubami infekcie ďasien
- sčervenanie pokožky
- bolesť alebo diskomfort rúk alebo nôh
- bolesť vrátane nádorovej bolesti
- bolesť kostí, svalová slabosť alebo kŕče,
- pocit chladu
- pásový opar (bolesť a pľuzgierovité vyrážky na pokožke v blízkosti nervových dráh postihnutých zápalom nervov spôsobené vírusom herpes zoster)
- poruchy pečene
- zápal alebo infekcia žlčových ciest,
- zlyhanie obličiek
- kašeľ, zápal dutín, hrdla
- infekcia močového mechúra
- krv v moči
- problémy s močením (zadržiavanie moču), neschopnosť zadržať moč (inkontinencia)
- zmeny menštruačného cyklu
- úzkosť
- nezávažné neurologické ťažkosti

- rozšírená svrbiaca vyrážka, žihľavka, akné
- vyššie potenie ako zvyčajne, problémy snechtami
- problémy so spaním alebo zaspávaním
- pocit znecitlivenia alebo mravčenia v rukách a nohách
- sčervenanie, opuch, bolesť dlaní rúk alebo chodidiel nôh (syndróm bolestivých rúk a nôh)

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 00 osôb

- zápal a infekcia v čreve
- „atletická noha“ – plesňové ochorenie nôh, kvasinkové infekcie
- znížený počet bielych krviniek nazývaných granulocyty – môže u vás zvýšiť riziko infekcie
- opuch alebo bolesť palcov na nohách
- opuch kĺbov
- zvýšená hladina soli v krvi
- pocit pálenia, nepríjemná zvýšená hmatová citlivosť alebo strata hmatovej citlivosti
- strata vedomia (synkopa)
- problémy so zrakom, ako rozmazané videnie, dvojité videnie, zhoršené videnie, šedý zákal
- suché oči
- bolesť ucha
- zápal v hornej časti tráviaceho traktu
- bolesť v hornej alebo dolnej časti tráviaceho traktu
- nahromadenie tekutiny v pľúcach
- zápach z úst, problémy s ďasnami, krvácajúce ďasná
- polypty v ústach
- zápal alebo krvácanie v čreve
- zvýšenie priemeru žľčových ciest
- sčervenanie pokožky, pľuzgiere, odlupovanie kože
- citlivosť na svetlo
- zápal močového mechúra
- zmeny vo výsledkoch testu moču
- krvné zrazeniny, napr. v mozgu alebo nohách
- zmeny na EKG srdca (EKG – elektrokardiogram)
- nízka hladina celkových proteínov v krvi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lonsurf

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lonsurf obsahuje

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalená tableta

- Liečivá sú trifluridín a tipiracil. Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg trifluridínu a 6,14 mg tipiracilu
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, predželatínovaný škrob (kukuričný) a kyselina stearová. (pozri časť 2 “Lonsurf obsahuje laktózu”)
 - Filmotvorná vrstva: hypromelóza, makrogol (8000), oxid titaničitý (E171) a stearát horečnatý
 - Potlačový atrament: šelak, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), hlinitý lak indigokarmínu (E132), karnaubský vosk a mastenec.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalená tableta

- Liečivá sú trifluridín a tipiracil. Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg trifluridínu a 8,19 mg tipiracilu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, predželatínovaný škrob (kukuričný) a kyselina stearová ((pozri časť 2 “Lonsurf obsahuje laktózu”)
 - Obal tablety: hypromelóza, makrogol (8000), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172) a stearát horečnatý
 - Potlačový atrament: šelak, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), hlinitý lak indigokarmínu (E132), karnaubský vosk a mastenec.

Ako vyzerá Lonsurf a obsah balenia

Lonsurf 15 mg/6,14 mg je biela obojstranne vypuklá okrúhla filmom obalená tableta so šedou potlačou „15“ na jednej strane a „102“ a „15 mg“ na druhej strane.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg je svetločervená obojstranne vypuklá okrúhla filmom obalená tableta so šedou potlačou „20“ na jednej strane a „102“ a „20 mg“ na druhej strane.

Každé balenie obsahuje 20 filmom obalených tabliet (2 blistre s 10 tabletami) alebo 40 filmom obalených tabliet (4 blistre s 10 tabletami), alebo 60 filmom obalených tabliet (6 blistrov s 10 tabletami). Do každej blistrovej fólie je zabudované vysušadlo.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot 92284
Suresnes Cedex
Francúzsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

<http://www.ema.europa.eu>.