

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 90,735 mg laktosmonohydrat.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 120,980 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

Vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett med diametern 7,1 mm och tjockleken 2,7 mm, märkt med "15" på den ena sidan och "102" och "15 mg" på den andra sidan med grå tryckfärg.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

Blekröd, bikonvex, rund, filmdragerad tablett med diametern 7,6 mm och tjockleken 3,2 mm, märkt med "20" på den ena sidan och "102" och "20 mg" på den andra sidan med grå tryckfärg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kolorektalcancer

Lonsurf är avsett som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer (*colorectal cancer*, CRC) som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för, tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-läkemedel och anti-EGFR-läkemedel.

Magcancer

Lonsurf är avsett som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer, inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången, som behandlats med åtminstone två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Lonsurf ska förskrivas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna är 35 mg/m²/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1–5 och 8–12 av varje 28-dagarscykel, så länge nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet uppstår (se avsnitt 4.4).

Dosen beräknas utifrån kroppsyta (se tabell 1). Dosen ska inte överstiga 80 mg/dos.

Om doser glöms bort eller uteblir ska patienten inte kompensera för uteblivna doser.

Tabell 1 – Beräkning av startdos baserat på kroppsyta

Startdos	Kroppsyta (m ²)	Dos i mg (2x dagligen)	Tabletter per dos (2x dagligen)		Total daglig dos (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

Rekommenderade dosjusteringar

Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Högst tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m² två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Om hematologisk och/eller icke-hematologisk toxicitet uppkommer ska patienterna följa kriterierna för avbrytande, återupptagande och minskning av dos som finns angivna i tabell 2, tabell 3 och tabell 4.

Tabell 2 – Kriterier för avbrytande och återupptagande av dos vid hematologisk toxicitet relaterad till benmärgssuppression

Parameter	Kriterier för avbrytande	Kriterier för återupptagande ^a
Neutrofiler	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocyter	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^a Kriterier för återupptagande tillämpas på inledandet av nästa cykel för alla patienter oberoende av om kriterierna för avbrytandet uppfyllts eller inte.

Tabell 3 - Rekommenderade dosjusteringar för Lonsurf vid hematologiska och icke-hematologiska biverkningar

Biverkning	Rekommenderade dosjusteringar
<ul style="list-style-type: none"> • Febril neutropeni • CTCAE* grad 4 neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) eller trombocytopeni ($< 25 \times 10^9/l$) som resulterar i över 1 veckas försening av starten av nästa cykel. • CTCAE* icke-hematologisk biverkning av grad 3 eller 4 med undantag för illamående och/eller kräkningar av grad 3 som kontrolleras med antiemetika eller diarré som svarar på antidiarroika. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt doseringen tills toxiciteten har gått tillbaka till grad 1 eller till baslinjen. • När doseringen återupptas, minska dosnivån med $5 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$ från den tidigare dosnivån (tabell 4). • Dosminskningar är tillåtna till en dos om minst $20 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$ två gånger dagligen (eller $15 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$ två gånger dagligen vid svårt nedsatt njurfunktion). • Öka inte dosen efter att den har minskats.

* Allmänna terminologikriterier för biverkningar (*Common terminology criteria for adverse events*)

Tabell 4 - Dosreduktioner baserat på kroppsytan

Reducerad dos	Kroppsytan (m^2)	Dos i mg (2x dagligen)	Tabletter per dos (2x dagligen)		Total daglig dos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Nivå 1 dosreduktion: Från 35 mg/m^2 till 30 mg/m^2					
30 mg/m^2	$< 1,09$	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	
Nivå 2 dosreduktion: Från 30 mg/m^2 till 25 mg/m^2					
25 mg/m^2	$< 1,10$	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
	$\geq 2,30$	60	0	3	120
Nivå 3 dosreduktion: Från 25 mg/m^2 till 20 mg/m^2					
20 mg/m^2	$< 1,14$	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
	$\geq 2,35$	50	2	1	100

^a Vid en total dos om 50 mg dagligen ska patienten ta en 20 mg/8,19 mg tablett på morgonen och två 15 mg/6,14 mg tabletter på kvällen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

- *Lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 60–89 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–59 ml/min).*

Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

- *Svårt nedsatt njurfunktion (CrCl 15–29 ml/min)*

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos om 20 mg/m² två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). En dosminskning till en minimidos om 15 mg/m² två gånger dagligen är tillåten beroende på individuell säkerhet och tolerans (se tabell 5). Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Om hematologisk och/eller icke-hematologisk toxicitet uppkommer ska patienterna följa kriterierna för avbrytande, återupptagande och minskning av dos som finns angivna i tabell 2, tabell 3 och tabell 5.

Tabell 5 – Startdos och dosreduktion baserat på kroppsytta hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Reducerad dos	Kroppsytta (m ²)	Dos i mg (2x dagligen)	Tabletter per dos (2x dagligen)		Total daglig dos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Startdos					
20 mg/m ²	< 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
Dosreduktion: Från 20 mg/m² till 15 mg/m²					
15 mg/m ²	< 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 Vid en total dos om 50 mg dagligen ska patienten ta en 20 mg/8,19 mg tablett på morgonen och två 15 mg/6,14 mg tabletter på kvällen.

- *Njursjukdom i slutstadiet (CrCl under 15 ml/min eller med dialysbehov)*

Administrering rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet eftersom det saknas data för dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

- *Lindrigt nedsatt leverfunktion*

Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

- *Måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion*

Administrering rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion vid baslinjen (*National Cancer Institute* [NCI] kriteriegrupp C och D definierad som totalt bilirubin > 1,5 x ULN) eftersom en högre förekomst av hyperbilirubinemi av grad 3 eller 4 ses hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion vid baslinjen, även om detta baserar sig på en mycket begränsad mängd data (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

Ingen justering av startdosen krävs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). Data gällande effekt och säkerhet hos patienter över 75 år är begränsade.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Lonsurf för en pediatrisk population för indikationerna metastaserande kolorektalcancer och metastaserande magcancer.

Ras

Ingen justering av startdosen är nödvändig baserat på patientens ras (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns begränsade data om användning av Lonsurf till svarta/afroamerikanska patienter men biologisk grund saknas för att förvänta sig några skillnader mellan denna undergrupp och den sammanlagda befolkningen.

Administreringssätt

Lonsurf är avsett för oral användning. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmargssuppression

Lonsurf orsakade en ökning i incidensen av benmargssuppression inklusive anemi, neutropeni, leukopeni och trombocytopeni.

En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel.

Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är $< 1,5 \times 10^9/l$, om trombocytantalet är $< 75 \times 10^9/l$ eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar.

Allvarliga infektioner har rapporterats efter behandling med Lonsurf (se avsnitt 4.8). Eftersom de flesta fallen rapporterades i samband med benmargssuppression ska patientens tillstånd noga övervakas och lämpliga åtgärder, såsom administrering av antimikrobiella medel och granulocytolonistimulerande faktor (G-CSF), vidtas om det är kliniskt indicerat. I RECURSE- och i TAGS-studierna fick 9,4 % respektive 17,3 % av patienterna i Lonsurfgruppen G-CSF huvudsakligen för terapeutisk användning.

Gastrointestinal toxicitet

Lonsurf orsakade en ökning av incidensen av gastrointestinal toxicitet inklusive illamående, kräkningar och diarré.

Patienter med illamående, kräkningar, diarré och annan gastrointestinal toxicitet ska noga övervakas och antiemetika, antidiarroika och andra behandlingar, såsom vätske-/elektrolytersättningsbehandling, ska be administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar (uppskjutning och/eller minskning) ska utföras vid behov (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Lonsurf rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance [CrCl] < 15 ml/min eller med dialysbehov), eftersom Lonsurf inte har studerats hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Den globala incidensen av biverkningar är liknande i undergrupper med normal njurfunktion (CrCl \geq 90 ml/min), lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl = 60–89 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl = 30–59 ml/min). Incidensen av allvarliga, svåra biverkningar och biverkningar som ger upphov till dosförändringar tenderar dock öka med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Utöver detta observerades en högre exponering av trifluridin och tipiracilhydroklorid hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (CrCl = 15–29 ml/min) och en justerad startdos om 20 mg/m² två gånger dagligen hade en motsvarande säkerhetsprofil för Lonsurf som patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion. Deras exponering för trifluridin var liknande som hos patienter med normal njurfunktion och deras exponering för tipiracilhydroklorid var högre jämfört med patienter med normal njurfunktion eller lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant under behandling med Lonsurf; patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet.

Nedsatt leverfunktion

Lonsurf rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion vid baslinjen (*National Cancer Institute* [NCI] kriteriegrupp C och D definierad som totalt bilirubin > 1,5 x ULN) eftersom en högre förekomst av hyperbilirubinemi av grad 3 eller 4 ses hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion vid baslinjen, även om detta baserar sig på en mycket begränsad mängd data (se avsnitt 5.2).

Proteinuri

Övervakning av proteinuri med urinsticka rekommenderas före behandlingen påbörjas samt under behandling (se avsnitt 4.8).

Laktosintolerans

Lonsurf innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier tydde på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och 5-[trifluorometyl]uracil (FTY) inte hämmar aktiviteten av humana cytokrom P450 (CYP)-isoformer. *In vitro*-evaluering tydde på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och FTY inte har någon inducerande effekt på humana CYP-isoformer (se avsnitt 5.2).

In vitro-studier tydde på att trifluridin är ett substrat för nukleosidtransportörerna CNT1, ENT1 och ENT2. Försiktighet krävs därför vid användning av läkemedel som interagerar med dessa transportörer. Tipiracilhydroklorid är ett substrat för OCT2 och MATE1 och dess koncentration kan därför öka om Lonsurf administreras samtidigt med OCT2- eller MATE1-hämmare.

Försiktighet krävs vid användning av läkemedel som är substrat för humant tymidinkinas, t.ex. zidovudin. Sådana läkemedel kan om de används samtidigt med Lonsurf konkurrera med effekten av trifluridin om aktivering via tymidinkinas. Vid användning av antivirala läkemedel som är substrat för humant tymidinkinas ska övervakning med avseende på eventuella effektminskningar hos de antivirala läkemedlen utföras och byte till ett alternativt antiviralt läkemedel som inte är ett substrat för humant tymidinkinas övervägas, t.ex. lamivudin, didanosin and abakavir (se avsnitt 5.1).

Det är okänt om Lonsurf minskar effekten av hormonella preventivmedel. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska därför även använda en barriärmetod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetod hos män och kvinnor

Baserat på resultat i djurstudier kan trifluridin orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandlingen med Lonsurf och upp till 6 månader efter att behandlingen avslutats. Kvinnor i fertil ålder ska därför använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med Lonsurf och 6 månader efter avslutad behandling. Det är för tillfället okänt om Lonsurf minskar effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder hormonella preventivmedel även använda en barriärmetod.

Män med en partner i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Lonsurf i gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen misstänks trifluridin orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Lonsurf skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med Lonsurf.

Amning

Det är okänt om Lonsurf eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att trifluridin, tipiracilhydroklorid och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Lonsurf.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Lonsurf på fertilitet hos människa. Resultat från djurstudier tydde inte på någon effekt av Lonsurf på fertilitet hos hanar eller honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lonsurf har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Utmattning, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma under behandlingen (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste observerade biverkningarna hos patienter som fått Lonsurf är benmärgssuppression och gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.4).

De mest frekventa biverkningarna ($\geq 30\%$) hos patienter som får Lonsurf är neutropeni (53 % [34 % \geq grad 3]), illamående (34 % [1 % \geq grad 3]), trötthet (32 % [4 % \geq grad 3]), anemi (32 % [12 % \geq grad 3]).

De vanligaste biverkningarna ($\geq 2\%$) hos patienter som fick Lonsurf som resulterade i avbrytande av behandlingen, dosreduktion, fördröjd dos eller dosavbrott var neutropeni, anemi, leukopeni, trötthet, trombocytopeni, illamående och diarré.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som observerades hos de 533 behandlade patienterna med metastaserande kolorektalcancer i den placebokontrollerade kliniska fas III-studien (RECOURSE) och de 335 behandlade patienterna med metastaserande magcancer i den placebokontrollerade kliniska fas III-studien (TAGS) visas i tabell 6. De klassificeras enligt organsystem (SOC) och relevant MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory*)-term används för att beskriva en viss läkemedelsreaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningarna grupperas enligt frekvens. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6 – Biverkningar rapporterade i kliniska studier hos patienter som behandlades med Lonsurf

Organsystem (MedDRA) ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Nedre luftvägsinfektion	Septisk chock ^b Infektiös enterit Lunginfektion Gallvägsinfektion Influensa Urinvägsinfektion Tandköttsinfektion Herpes zoster Fotsvamp Candida-infektion Bakteriell infektion Infektion Neutropen sepsis Övre luftvägsinfektion Konjunktivit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Cancersmärta
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni Leukopeni Anemi Trombocytopeni	Febril neutropeni Lymfopeni	Pancytopeni Granulocytopeni Monocytopeni Erytropeni Leukocytos Monocytos
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Hypoalbuminemi	Dehydrering Hyperglykemi Hyperkalemi Hypokalemi Hypofosfatemi

Organsystem (MedDRA)^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			Hypernatremi Hyponatremi Hypokalcemi Gikt
Psykiska störningar			Ångest Sömlöshet
Centrala och perifera nervsystemet		Dysgeusi Perifer neuropati	Neurotoxicitet Dysetesi Hyperestesi Hypestesi Svimming Parestesi Brännande känsla Letargi Svindel Huvudvärk
Ögon			Nedsatt synskärpa Dimsyn Diplopi Katarakt Ögontorrhet
Öron och balansorgan			Yrsel Obehag i örat
Hjärtat			Angina pectoris Arytmi Palpitationer
Blodkärl			Emboli Hypertoni Hypotoni Rodnad
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné	Lungemboli Vätskeutgjutning i lungsäcken Rinnsnuva Dysfoni Orofaryngeal smärta Näsblödning Hosta
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Kräkningar	Buksmärta Förstoppning Stomatit Oral sjukdom	Hemorragisk enterokolit Gastrointestinal blödning Akut pankreatit Ascites Ileus Subileus Kolit Gastrit Refluxgastrit Esofagit Minskad magsäckstömning Utspänd buk Anal inflammation Munsår Dyspepsi Gastroesofageal refluxsjukdom Proktalgi Buckal polyp

Organsystem (MedDRA) ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
			Tandköttsblödning Glossit Parodontal sjukdom Tandsjukdom Kväljningar Flatulens Dålig andedräkt
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi	Levertoxicitet Gallvägsutvidgning
Hud och subkutan vävnad		Hand-fotsyndrom ^c Utslag Håravfall Klåda Torr hud	Hudfjällning Urtikaria Ljusöverkänslighetsreaktion Erytem Akne Hyperhidros Blåsor Nagelsjukdom
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Ledsvullnad Ledsmärta Skelettsmärta Muskelsmärta Muskuloskeletal smärta Muskelsvaghet Muskelspasmer Smärta i extremiteter
Njurar och urinvägar		Proteinuri	Njursvikt Icke-infektiös cystit Urineringsstörning Hematuri Leukocyturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Menstruationsstörning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Feber Ödem Slemhinneinflammation Sjukdomskänsla	Allmän försämring av den fysiska hälsan Smärta Känsla av ändrad kroppstemperatur Xeros Obehagskänsla
Undersökningar		Ökning av leverenzymmer Ökning av alkaliskt fosfat i blodet Viktminskning	Ökning av kreatininhalten i blodet QT-förlängning på elektrokardiogrammet Ökning av INR-värdet Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid Ökning av blodurea Ökning av laktatdehydrogenas i blodet Minskning av totalprotein Ökning av C-reaktivt protein Minskning av hematokrit

a. Olika föredragna MedDRA-termer som ansågs kliniskt lika har samlats under en term.

b. Fall med dödlig utgång har rapporterats.

c. Hudreaktion på händer/fötter.

Äldre

Patienter 65 år eller äldre som fick Lonsurf hade en högre incidens av följande händelser jämfört med patienter under 65 år:

- metastaserande kolorektalcancer (RECOURSE): neutropeni av grad 3 eller 4 (48 % mot 30 %), anemi av grad 3 (26 % mot 12 %), leukopeni av grad 3 eller 4 (26 % mot 18 %) och trombocytopeni av grad 3 eller 4 (9 % mot 2 %),
- metastaserande magcancer (TAGS): nedsatt antal neutrofiler av grad 3 eller 4 (17,0 % mot 6,6 %), nedsatt aptit (37,3 % mot 31,9 %), asteni (22,2 % mot 17,0 %) och stomatit (7,2 % mot 2,2 %).

Infektioner

I de kliniska fas III-studierna förekom behandlingsrelaterade infektioner oftare hos patienter som fick Lonsurf (5,8 %) jämfört med patienter som fick placebo (1,8 %).

Proteinuri

Behandlingsrelaterad proteinuri förekom oftare hos patienter som behandlades med Lonsurf (1,8 %) jämfört med patienter som fick placebo (0,9 %). Alla dessa fall var av svårighetsgrad 1 eller 2 (se avsnitt 4.4).

Strålbehandling

I RECOURSE-studien sågs en något högre incidens av samlade hematologiska biverkningar och biverkningar relaterade till benmärgssuppression hos patienter som tidigare hade fått strålbehandling jämfört med patienter utan tidigare strålbehandling (54,6 % mot 49,2 %), och det bör noteras att incidensen av febril neutropeni var högre hos Lonsurf-patienter som tidigare hade fått strålbehandling jämfört med dem som inte hade fått strålbehandling.

Erfarenhet efter marknadsintroduktion hos patienter med inoperabel avancerad eller recidiverande kolorektalcancer

Det har förekommit rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som fått Lonsurf efter marknadsintroduktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Maximal dos av Lonsurf som administrerades i kliniska studier var 180 mg/m² per dag.

Biverkningarna som rapporterats i samband med överdosering överensstämde med den fastställda säkerhetsprofilen.

Benmärgssuppression förväntas vara den främsta komplikationen vid en överdosering.

Det finns ingen känd antidot vid en överdosering av Lonsurf.

Medicinsk behandling av en överdosering bör omfatta sedvanliga terapeutiska och stödjande åtgärder för att korrigera patientens kliniska symtom och förebygga eventuella komplikationer av dessa.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter, ATC-kod: L01BC59

Verkningsmekanism

Lonsurf består av en antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalogue, trifluridin, och en tymidinfosforylas (TPase)-hämmare, tipiracilhydroklorid, i ett molarförhållande på 1:0,5 (viktförhållande 1:0,471).

Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tymidinkinase, metaboliseras vidare i cellerna till ett deoxiribonukleinsyra DNA-substrat och inkorporeras direkt i DNA, vilket stör funktionen av DNA och därmed förhindrar cellproliferation.

Trifluridin nedbryts emellertid snabbt av TPase och metaboliseras lätt vid first-pass-effekt efter oral administrering, och därför har TPase-hämmaren tipiracilhydroklorid inkluderats.

I icke-kliniska studier uppvisade trifluridin/tipiracilhydroklorid antitumoraktivitet mot både 5-fluorouracil (5-FU)-känsliga och -resistenta cellinjer från kolorektalcancer.

Den cytotoxiska aktiviteten hos trifluridin/tipiracilhydroklorid mot flera humana tumörxenograft korrelerade i hög grad med mängden trifluridin inkorporerat i DNA, vilket indikerar att detta är den primära verkningsmekanismen.

Farmakodynamisk effekt

Lonsurf hade ingen kliniskt relevant effekt på QT/QTc-förlängning jämfört med placebo i en öppen studie med patienter som hade avancerade solida tumörer.

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserande kolorektalcancer

Klinisk effekt och säkerhet av Lonsurf utvärderades i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (RECOURSE) på patienter med tidigare behandlad metastaserande kolorektalcancer. Det primära effektmåttet var total överlevnad (*overall survival*, OS), och stödjande effektmått var progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*, PFS), total responsfrekvens (*overall response rate*, ORR) och sjukdomskontrollfrekvens (*disease control rate*, DCR).

Totalt 800 patienter randomiserades enligt förhållandet 2:1 till att få Lonsurf (N = 534) samt bästa stödjande behandling (*best supportive care*, BSC) eller matchande placebo (N = 266) och BSC.

Doseringen av Lonsurf baserade sig på kroppsytan med en startdos på 35 mg/m²/dos.

Studiebehandlingen gavs oralt två gånger dagligen, efter frukost och kvällsmat 5 dagar i veckan med 2 dagars paus i 2 veckor, åtföljt av 14 dagars paus, upprepat var 4:e vecka. Patienterna fortsatte med behandlingen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.2).

Bland de 800 randomiserade patienterna var medianåldern 63 år, 61 % var män, 58 % var kaukasier/vita, 35 % var asiater/orientalska och 1 % var svarta/afroamerikaner, och alla patienter hade vid baslinjen ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-funktionsstatus på 0 eller 1. Det primära stället för sjukdomen var kolon (62 %) eller rektum (38 %). KRAS-status var vildtyp (49 %) eller mutant (51 %) vid inklusion i studien. Medianantalet tidigare behandlingslinjer för metastaserande sjukdom var 3. Alla patienter hade fått tidigare behandling med fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi. Alla förutom en patient fick bevacizumab och alla förutom två patienter med KRAS-vildtyp tumörer fick panitumumab eller cetuximab. De två behandlingsgrupperna var jämförbara med avseende på demografiska karakteristika och sjukdomskaraktistika vid baslinjen.

En OS-analys i studien, som utfördes enligt planen vid 72 % (N = 574) händelser, visade en kliniskt relevant och statistisk signifikant överlevnadsfördel med Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC (riskförhållande: 0,68, 95 % konfidensintervall [CI] [0,58–0,81], $p < 0,0001$) och en median-OS på 7,1 respektive 5,3 månader, med ettårsöverlevnad på 26,6 % respektive 17,6 %. PFS förbättrades signifikant hos patienter som fick Lonsurf plus BSC (riskförhållande: 0,48, 95 % CI [0,41–0,57], $p < 0,0001$ (se tabell 7, figur 1 och figur 2).

Tabell 7 - Effektergebnat från den kliniska fas III (RECOURSE)-studien hos patienter med metastaserande kolorektalcancer

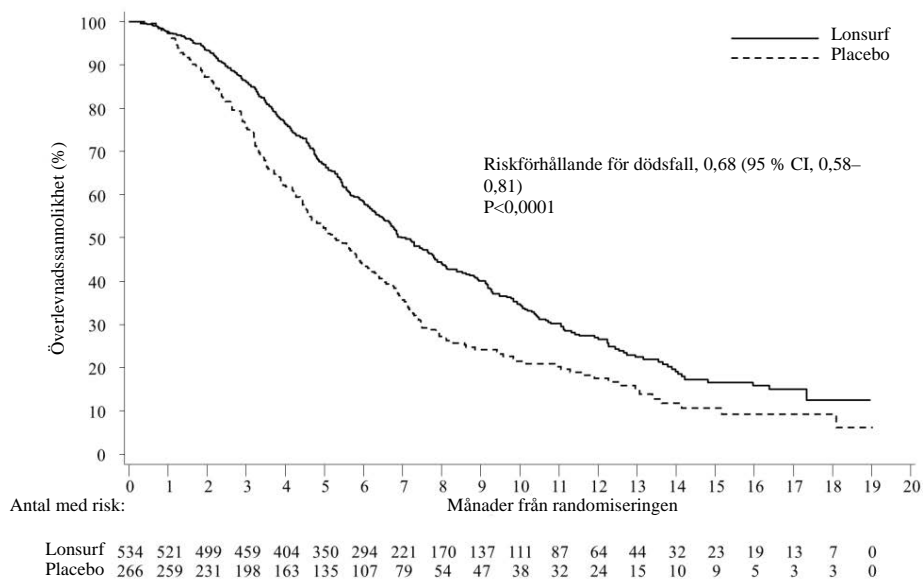
	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Total överlevnad		
Antal dödsfall, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Median OS (månader) ^a [95 % CI] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Riskförhållande [95 % CI]	0,68 [0,58, 0,81]	
P-värde ^c	< 0,0001 (1-sidigt och 2-sidigt)	
Progressionsfri överlevnad		
Antal progressioner eller dödsfall, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Median PFS (månader) ^a [95 % CI] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Riskförhållande [95 % CI]	0,48 [0,41, 0,57]	
P-värde ^c	<0,0001 (1-sidigt och 2-sidigt)	

^a Kaplan-Meier-estimat

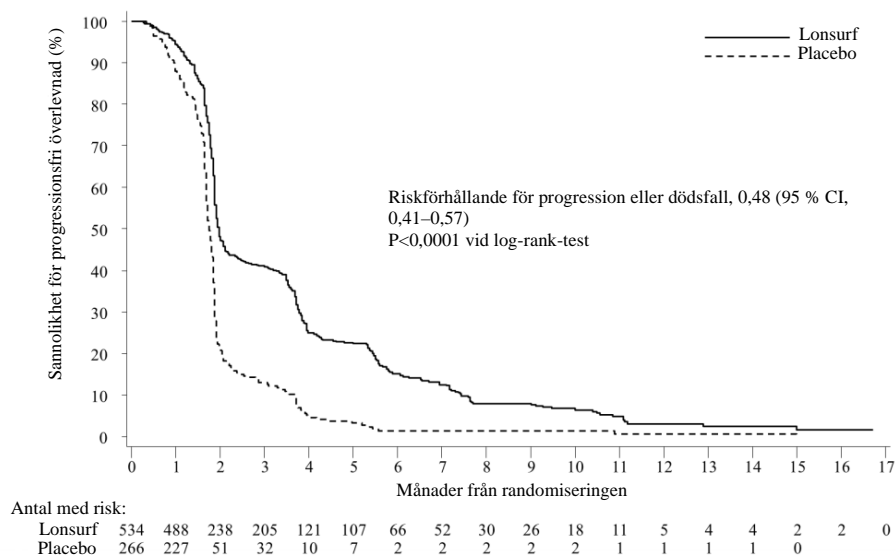
^b Brookmeyer och Crowley-metodologi

^c Stratifierat log-rank-test (strata: KRAS-status, tid från diagnos av den första metastasen, region)

Figur 1- Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad hos patienter med metastaserande kolorektalcancer



Figur 2 - Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserande kolorektalcancer



En uppdaterad OS-analys utförd efter 89 % (N = 712) händelser bekräftade kliniskt relevant och statistiskt signifikant överlevnadsfördel med Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,59–0,81], $p < 0,0001$) och en median OS på 7,2 månader mot 5,2 månader, med ettårsöverlevnad på 27,1 % respektive 16,6 %.

OS- och PFS-fördelen observerades genomgående i alla relevanta förhållningsdefinierade undergrupper, inklusive ras, geografisk region, ålder ($< 65, \geq 65$), kön, ECOG-funktionsstatus, KRAS-status, tiden från diagnos av den första metastasen, antal metastasställen och primärtumörens läge. Överlevnadsfördelen med Lonsurf kvarstod efter justering för alla signifikanta prognostiska faktorer, d.v.s. tiden från diagnos av den första metastasen, ECOG-funktionsstatus och antal metastasställen (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,58–0,81]).

Sextioen procent (61 %, N = 485) av alla randomiserade patienter fick fluoropyrimidin som en del av den sista behandlingsregimen före randomiseringen, och 455 (94 %) av dessa var refraktära för fluoropyrimidin vid den tidpunkten. Hos dessa patienter kvarstod OS-fördelen med Lonsurf (riskförhållande: 0,75, 95 % CI [0,59–0,94]).

Arton procent (18 %, N = 144) av alla randomiserade patienter fick regorafenib före randomiseringen. Hos dessa patienter kvarstod OS-fördelen med Lonsurf (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,45–1,05]). Effekten kvarstod också hos regorafenib-naiva patienter (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,57–0,83]).

DCR (komplett respons eller partiell respons eller stabil sjukdom) var signifikant högre hos patienter som behandlades med Lonsurf (44 % mot 16 %, $p < 0,0001$).

Behandling med Lonsurf och BSC resulterade i en statistiskt signifikant förlängning av funktionsstatus < 2 jämfört med placebo plus BSC. Mediantiden till funktionsstatus ≥ 2 i Lonsurfgruppen och i placebogruppen var 5,7 månader respektive 4,0 månader, med ett riskförhållande på 0,66 (95 % CI: [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Metastaserande magcancer

Klinisk effekt och säkerhet av Lonsurf utvärderades i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (TAGS) på patienter med tidigare behandlad metastaserande magcancer (inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången) som tidigare har behandlats med åtminstone två systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom, inklusive fluoropyrimidin-,

platina- och antingen taxan- eller irinotekanbaserad kemoterapi, samt om lämpligt human epidermal tillväxtfaktor receptor 2 (HER2)-riktad behandling. Det primära effektmåttet var total överlevnad (*overall survival*, OS), och stödjande effektmått var progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*, PFS), total responsfrekvens (*overall response rate*, ORR), sjukdomskontrollfrekvens (*disease control rate*, DCR), tid till försämring av ECOG-funktionsstatus (*time to deterioration of ECOG performance status*) ≥ 2 och livskvalitet (*quality of life*, QoL). Tumöranalys, enligt RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1 utfördes av prövaren/lokal radiolog var åttonde vecka.

Totalt 507 patienter randomiserades enligt förhållandet 2:1 till att få Lonsurf (N = 337) samt bästa stödjande behandling (*best supportive care*, BSC) eller placebo (N = 170) och BSC. Doseringen av Lonsurf baserade sig på kroppsytan med en startdos på 35 mg/m²/dos. Studiebehandlingen gavs oralt två gånger dagligen, efter frukost och kvällsmat 5 dagar i veckan med 2 dagars paus i 2 veckor, åtföljt av 14 dagars paus, upprepat var 4:e vecka. Patienterna fortsatte med behandlingen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.2).

Bland de 507 randomiserade patienterna var medianåldern 63 år, 73 % var män, 70 % var vita, 16 % var asiater och < 1 % var svarta/afroamerikaner, och alla patienter hade vid baslinjen ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)-funktionsstatus på 0 eller 1. Den primära canceren var magcancer (71,0 %) eller cancer i den gastroesofageala övergången (28,6 %) eller båda (0,4 %). Medianantalet tidigare behandlingslinjer för metastaserande sjukdom var 3. Nästan alla patienter (99,8 %) hade fått tidigare behandling med fluoropyrimidin, 100 % hade fått tidigare behandling med platina och 90,5 % hade fått tidigare behandling med taxan. Cirka hälften av patienterna (55,4 %) hade fått tidigare behandling med irinotekan, 33,3 % hade fått tidigare behandling med ramucirumab och 16,6 % hade fått tidigare HER2-riktad behandling. De två behandlingsgrupperna var jämförbara med avseende på demografiska karakteristika och sjukdomskaraktistika vid baslinjen.

En OS-analys i studien, som utfördes enligt planen vid 76 % (N = 384) av händelserna, visade en statistiskt signifikant förbättring av OS med Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC. Riskförhållandet var 0,69 (95 % konfidensintervall [CI]: 0,56, 0,85; 1- och 2-sidiga p-värden var 0,0003 respektive 0,0006) vilket motsvarar en minskad risk för dödsfall på 31 % i Lonsurfgruppen. Median OS var 5,7 månader (95 % CI: 4,8, 6,2) för Lonsurfgruppen mot 3,6 månader (95% CI: 3,1, 4,1) för placebogruppen; med ettårsöverlevnad på 21,2 % respektive 13,0 %. PFS förbättrades signifikant hos patienter som fick Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC (riskförhållande: 0,57, 95 % CI [0,47–0,70], p < 0,0001 (se tabell 8, figur 3 och figur 4).

Tabell 8 - Effekresultat från den kliniska fas III (TAGS)-studien hos patienter med metastaserande magcancer

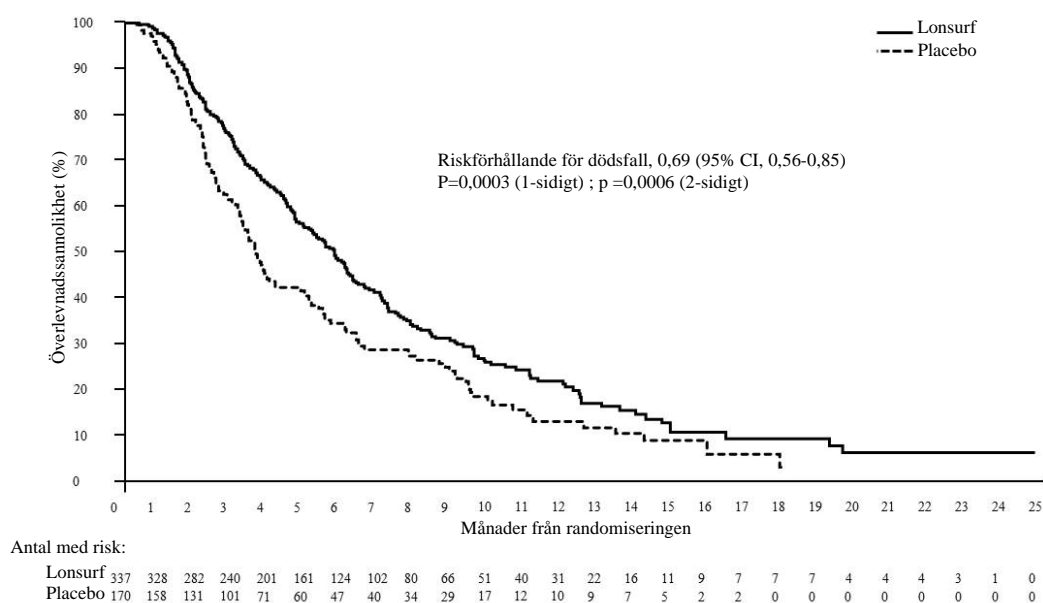
	Lonsurf plus BSC (N=337)	Placebo plus BSC (N=170)
Total överlevnad		
Antal dödsfall, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Median OS (månader) ^a [95 % CI] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Riskförhållande [95 % CI]	0,69 [0,56, 0,85]	
P-värde ^c	0,0003 (1-sidigt), 0,0006 (2-sidigt)	
Progressionsfri överlevnad		
Antal progressioner eller dödsfall, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Median PFS (månader) ^a [95 % CI] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Riskförhållande [95 % CI]	0,57 [0,47, 0,70]	
P-värde ^c	<0,0001 (1-sidigt och 2-sidigt)	

^a Kaplan-Meier-estimat

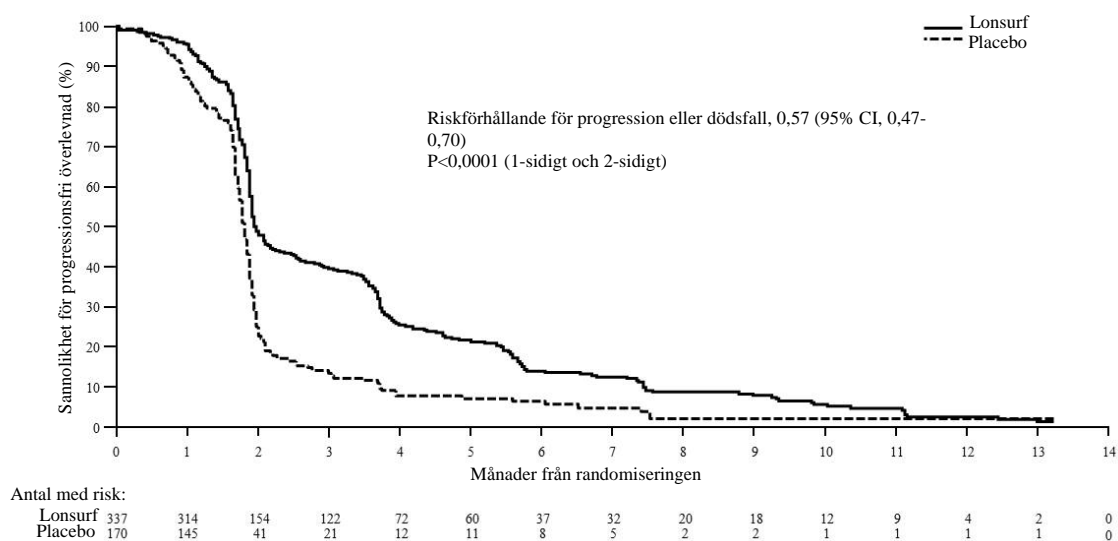
^b Brookmeyer och Crowley-metodologi

^c Stratifierat log-rank-test (strata: region, ECOG-status vid baseline, tidigare behandling med ramucirumab)

Figur 3- Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad hos patienter med metastaserande magcancer



Figur 4 - Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserande magcancer



OS- och PFS-fördelen observerades genomgående i alla randomiseringsstrata och i de flesta förhandsdefinierade undergrupper, inklusive kön, ålder (< 65, ≥ 65), etnisk härkomst, ECOG-funktionsstatus, tidigare behandling med ramucirumab, tidigare behandling med irinotekan, antal tidigare behandlingslinjer (2, 3, ≥ 4), tidigare gastrektomi, primärtumörens läge (magen; gastroesofageala övergången) och HER2-status.

ORR (komplett respons+partiell respons) var inte signifikant högre hos patienter som behandlades med Lonsurf (4,5 % mot 2,1 %, p-värde = 0,2833) men DCR (komplett respons eller partiell respons eller stabil sjukdom) var signifikant högre hos patienter som behandlades med Lonsurf (44,1 % mot 14,5 %, p < 0,0001).

Mediantiden till försämring av ECOG-funktionsstatus till ≥ 2 var 4,3 månader för Lonsurfgruppen mot 2,3 månader för placebogruppen med HR på 0,69 (95 % CI: 0,562, 0,854), p-värde = 0,0005.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lonsurf för alla grupper av den pediatriiska populationen för refraktär metastaserande kolorektalcancer och refraktär metastaserande magcancer (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre

Det finns begränsade data från patienter i åldern 75 år och äldre (87 patienter [10 %] i poolade data från RECOOURSE- och TAGS-studierna, av vilka 2 patienter var 85 år eller äldre) som behandlats med Lonsurf. Effekten av Lonsurf på total överlevnad var liknande hos patienter i åldern < 65 år och ≥ 65 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Lonsurf med [¹⁴C]-trifluridin absorberades minst 57 % av administrerat trifluridin och endast 3 % av dosen utsöndrades i feces. Efter oral administrering av Lonsurf med [¹⁴C]-tipiracilhydroklorid absorberades minst 27 % av administrerat tipiracilhydroklorid och 50 % av den totala radioaktivitetsdosen uppmättes i feces, vilket tyder på måttlig gastrointestinal absorption av tipiracilhydroklorid.

Efter en enkeldos av Lonsurf (35 mg/m²) till patienter med avancerade solida tumörer var den genomsnittliga tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) för trifluridin och tipiracilhydroklorid cirka 2 respektive 3 timmar.

I farmakokinetiska analyser av administrering av upprepade doser Lonsurf (35 mg/m²/dos, två gånger dagligen 5 dagar i veckan med 2 dagars paus i 2 veckor, åtföljt av 14 dagars paus, upprepat var 4:e vecka) var ytan under trifluridins koncentrations-tidskurva från tid 0 till den sista mätbara koncentrationen (AUC_{0-last}) cirka 3 gånger högre och den maximala koncentrationen (C_{max}) cirka 2 gånger högre efter administrering av upprepade doser (dag 12 av cykel 1) av Lonsurf än efter en enkel (dag 1 av cykel 1).

Det observerades emellertid ingen ackumulering av tipiracilhydroklorid och ingen ytterligare ackumulering av trifluridin under påföljande cykler (dag 12 av cykel 2 och 3) vid administrering av Lonsurf. Efter upprepade doser av Lonsurf (35 mg/m²/dos två gånger dagligen) till patienter med avancerade solida tumörer var den genomsnittliga tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) för trifluridin och tipiracilhydroklorid cirka 2 respektive 3 timmar.

Påverkan av tipiracilhydroklorid

Administrering av en enkeldos Lonsurf (35 mg/m²/dos) ökade genomsnittligt AUC_{0-last} för trifluridin 37 gånger och C_{max} 22 gånger med mindre variation jämfört med enbart trifluridin (35 mg/m²/dos).

Påverkan av mat

När Lonsurf gavs som en enkeldos om 35 mg/m² till 14 patienter med solida tumörer efter en standardiserad fett- och kaloririk måltid påverkades inte ytan under trifluridins koncentrations-tidskurva (AUC), men C_{max} för trifluridin samt C_{max} och AUC för tipiracilhydroklorid minskade cirka 40 % jämfört med fastande tillstånd. I kliniska studier administrerades Lonsurf inom 1 timme efter avslutad frukost och kvällsmat (se avsnitt 4.2).

Distribution

Proteinbindningen av trifluridin i human plasma var över 96 % och trifluridin binds huvudsakligen till humant serumalbumin. Plasmaproteinbindningen av tipiracilhydroklorid var under 8 %. Efter en

enkeldos av Lonsurf (35 mg/m²) till patienter med avancerade solida tumörer var den skenbara distributionsvolymen (Vd/F) för trifluridin och tipiracilhydroklorid 21 l respektive 333 l.

Metabolism

Trifluridin eliminerades huvudsakligen genom metabolism via TPase, med uppkomst av en inaktiv metabolit, FTY. Absorberat trifluridin metaboliserades och utsöndrades i urinen som FTY och trifluridinglukuronidisomerer. Andra mindre betydande metaboliter (5-karboxiuracil och 5-karboxi-2'-deoxiuridin) påvisades, men nivåerna av dessa i plasma och urin var låga eller endast spårnivåer.

Tipiracilhydroklorid metaboliserades inte i humana lever S9- eller i frysförvarade humana leverceller. Tipiracilhydroklorid var den huvudsakliga beståndsdel och 6-hydroximetyluracil den huvudsakliga metaboliten i human plasma, urin och feces.

Eliminering

Efter upprepad administrering av Lonsurf enligt rekommenderad dos och regim var den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) för trifluridin på dag 1 av cykel 1 och dag 12 av cykel 1 1,4 respektive 2,1 timmar. Genomsnittligt $t_{1/2}$ -värde för tipiracilhydroklorid på dag 1 av cykel 1 och dag 12 av cykel 1 var 2,1 respektive 2,4 timmar.

Efter en enkeldos av Lonsurf (35 mg/m²) till patienter med avancerade solida tumörer var oralt clearance (Cl/F) för trifluridin och tipiracilhydroklorid 10,5 l/timme respektive 109 l/timme.

Efter en oral enkeldos av Lonsurf med [¹⁴C]-trifluridin var total kumulativ utsöndring av radioaktivitet 60 % av den administrerade dosen. Huvuddelen av återfunnen radioaktivitet eliminerades i urin (55 % av dosen) inom 24 timmar, och utsöndring i feces och utandningsluft var mindre än 3 % för bägge.

Efter en oral enkeldos av Lonsurf med [¹⁴C]-tipiracilhydroklorid var återfunnen radioaktivitet 77 % av dosen, bestående av 27 % utsöndring i urinen och 50 % utsöndring i feces.

Linjäritet/icke-linjäritet

I en dosbestämningsstudie (15 till 35 mg/m² två gånger dagligen) tenderade AUC från 0 till 10 timmar (AUC₀₋₁₀) för trifluridin att öka mer än förväntat baserat på dosökningen, men oralt clearance (Cl/F) och skenbar distributionsvolym (Vd/F) för trifluridin var i regel konstant i dosintervallet 20 till 35 mg/m². I likhet med de övriga exponeringsparametrarna för trifluridin och tipiracilhydroklorid föreföll dessa vara proportionella mot dosen.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Ålder, kön och ras

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser har ålder, kön eller ras ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för trifluridin eller tipiracilhydroklorid.

Nedsatt njurfunktion

Av de 533 patienterna i RECURSE-studien som fick Lonsurf hade 306 (57 %) patienter normal njurfunktion (CrCl \geq 90 ml/min), 178 (33 %) hade lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 60 till 89 ml/min) och 47 (9 %) hade måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30 till 59 ml/min). För två patienter saknades data. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion togs inte med i studien.

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var exponeringen för Lonsurf hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl = 60 till 89 ml/min) likadan som hos patienter med normal njurfunktion (CrCl \geq 90 ml/min). Högre exponering för Lonsurf observerades hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl = 30 till 59 ml/min). Uppskattat (CrCl) var ett signifikant kovariat för CL/F i bägge slutliga modeller för trifluridin och tipiracilhydroklorid. Det genomsnittliga relativa AUC-förhållandet hos patienter med lätt (n=38) och måttligt nedsatt (n=16) njurfunktion jämfört med

patienter med normal njurfunktion (n=84) var 1,31 respektive 1,43 för trifluridin och 1,34 respektive 1,65 för tipiracilhydroklorid.

Farmakokinetiken för trifluridin och tipiracilhydroklorid utvärderades i en specifik studie som inkluderade cancerpatienter med normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 90$ ml/min, n=12), lindrigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 60\text{--}89$ ml/min, n=12), måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 30\text{--}59$ ml/min, n=11) eller svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 15\text{--}29$ ml/min, n=8). Patienter med svårt nedsatt njurfunktion fick en justerad startdos om 20 mg/m² två gånger dagligen (reducerat till 15 mg/m² två gånger dagligen beroende på individuell säkerhet och tolerans). Efter upprepad administrering ledde njurfunktionsnedsättningen till en 1,6- och 1,4-faldig ökning av den totala exponeringen för trifluridin hos patienter med måttlig respektive svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion; C_{max} förblev liknande. Efter upprepad administrering till patienter med måttlig och svårt nedsatt njurfunktion var den totala exponeringen för tipiracilhydroklorid 2,3 respektive 4,1 gånger högre jämfört med patienter med normal njurfunktion; denna effekt kopplas till minskning av clearance med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Farmakokinetiken för trifluridin och tipiracilhydroklorid har inte studerats hos patienter med njursjukdom i slutskedet ($\text{CrCl} < 15$ ml/min eller med dialysbehov) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser är leverfunktionsparametrar inklusive alkaliskt fosfatas (ALP, 36-2322 enheter/liter), aspartataminotransferas (AST, 11-197 enheter/liter), alanintransaminas (ALT, 5-182 enheter/liter) och totalt bilirubin (0,17-3,20 mg/dl) inte signifikanta kovariat för farmakokinetiska parametrar för trifluridin eller tipiracilhydroklorid. Serumalbumin har visats ha en betydande inverkan på trifluridinclearance, med en negativ korrelation. Vid låga albuminvärden från 2,2 till 3,5 g/dl är motsvarande clearancevärden mellan 4,2 och 3,1 l/timme.

I en ren farmakokinetik studie utvärderades farmakokinetiken för trifluridin och tipiracilhydroklorid hos cancerpatienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion (*National Cancer Institute* [NCI] kriteriegrupp B respektive C) och hos patienter med normal leverfunktion. På basen av en begränsad mängd data med betydande variationer observerades inga statistiskt signifikanta skillnader avseende farmakokinetiken hos patienter med normal leverfunktion jämfört med patienter med milt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inget samband mellan farmakokinetiska parametrar och AST eller/och totalt bilirubin i blodet sågs för varken trifluridin eller tipiracilhydroklorid. Halveringstiden ($t_{1/2}$) för och ackumuleringsförhållandet mellan trifluridin och tipiracilhydroklorid var likadana för patienter med måttligt nedsatt, milt nedsatt och normal leverfunktion.

Det finns inget behov av att påbörja dosjustering hos patienter med milt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Gastrektomi

Effekten av gastrektomi på farmakokinetiska parametrar kunde inte undersökas i den populationsfarmakokinetiska analysen eftersom endast få patienter hade genomgått gastrektomi (totalt 1 %).

In vitro-interaktionsstudier

Trifluridin är ett TPase-substrat, men metaboliseras inte av cytokrom P450 (CYP).

Tipiracilhydroklorid metaboliseras inte i humana lever S9- eller i frysförvarade leverceller.

In vitro-studier tyder på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och FTY (inaktiv metabolit av trifluridin) inte hämmar de undersökta CYP-isoformerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4/5). *In vitro*-utvärdering tyder på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och FTY inte har någon inducerande effekt på CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 hos människa. Trifluridin och tipiracilhydroklorid förväntas därför inte orsaka eller utsättas för signifikanta läkemedelsinteraktioner som förmedlas av CYP.

In vitro-utvärdering av trifluridin och tipiracilhydroklorid utfördes med hjälp av humana upptags- och effluxtransportörer (trifluridin med MDR1, OATP1B1, OATP1B3 och BCRP, tipiracilhydroklorid med OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 och BCRP). Baserat på *in vitro*-studier var varken trifluridin eller tipiracilhydroklorid hämmare eller substrat för humana upptags- och effluxtransportörer, med undantag för OCT2 och MATE1. Tipiracilhydroklorid hämmade OCT2 och MATE1 *in vitro*, men vid koncentrationer betydligt högre än C_{max} i human plasma vid steady state. Det är därför osannolikt att det vid rekommenderade doser skulle orsaka interaktioner med andra läkemedel på grund av hämning av OCT2 och MATE1. Transport av tipiracilhydroklorid via OCT2 och MATE1 kan påverkas om Lonsurf ges samtidigt med OCT2- och MATE1-hämmare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Effekt och säkerhet för Lonsurf vid behandling av metastaserande kolorektalcancer jämfördes mellan en grupp med hög exponering (> median) och en grupp med låg exponering (\leq median) baserat på median-AUC-värdet för trifluridin. Den totala överlevnaden (OS) verkade mer gynnsam i gruppen med högt AUC jämfört med gruppen med lågt AUC (median-OS 9,3 respektive 8,1 månader). Alla AUC-grupper hade bättre effekt än placebo under hela uppföljningsperioden. Incidensen av neutropeni av grad ≥ 3 var högre i gruppen med högt trifluridin-AUC (47,8 %) än i gruppen med lågt trifluridin-AUC (30,4 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Toxikologisk utvärdering av trifluridin/tipiracilhydroklorid utfördes på råttor, hundar och apor. Som målorgan identifierades det lymfatiske och hematopoetiska systemet samt mag-tarmkanalen. Alla förändringar, d.v.s. leukopeni, anemi, benmärgshypoplasi, atrofiska förändringar i lymfatiske och hematopoetiska vävnader samt mag-tarmkanal, var reversibla inom 9 veckor efter utsättning av läkemedlet. Vitfärgning, sönderbrytning och bettfel observerades i tänder hos råttor som behandlats med trifluridin/tipiracilhydroklorid, men detta anses vara specifikt för gnagare och ej relevant för människa.

Karcinogenes och mutagenes

Inga långtidsstudier för utvärdering av karcinogen potential av trifluridin/tipiracilhydroklorid hos djur har utförts. Trifluridin har visats vara gentoxiskt i ett test av återmutation hos bakterier, ett kromosomavvikelsestest i celler som odlats i däggdjur och i ett mikronukleustest hos möss. Lonsurf ska därför betraktas som en potentiell karcinogen.

Reproduktionstoxicitet

Resultat från djurstudier tyder inte på någon effekt av trifluridin och tipiracilhydroklorid på fertilitet hos han- och honråttor. Ökningen av antalet gulkroppar och planterade embryon som observerades hos honråttor vid höga doser ansågs inte vara skadlig (se avsnitt 4.6). Lonsurf har visats orsaka embryofetal dödlighet och embryofetal toxicitet hos dräktiga råttor vid dosnivåer lägre än klinisk exponering. Inga studier gällande peri-/postnatal utvecklingstoxicitet har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)
Stearinsyra

Filmdragering

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Makrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos
Makrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Magnesiumstearat

Tryckfärg

Shellack
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Karnaubavax
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blisterförpackning med laminerat torkmedel (kalciumoxid) innehållande 10 tabletter.

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Händerna ska tvättas efter hantering av tabletterna.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1096/001-006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 25 april 2016
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter
40 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

20 filmdragerade tabletter
40 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lonsurf är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lonsurf
3. Hur du tar Lonsurf
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lonsurf ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lonsurf är och vad det används för

Lonsurf är en typ av kemoterapi för behandling av cancer. Det tillhör en grupp av läkemedel vid namn cytotostatiska antimetaboliter.

Lonsurf innehåller två olika aktiva substanser: trifluridin och tipiracil.

- Trifluridin stoppar cancercellernas tillväxt.
- Tipiracil förhindrar nedbrytningen av trifluridin i kroppen och bidrar till att trifluridin verkar under en längre tid.

Lonsurf används för behandling av vuxna med cancer i tjock- eller ändtarmen, så kallad kolorektalcancer och magcancer (inklusive cancer i förbindelsen mellan matstrupen och magen).

- Det används när cancern har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaser).
- Det används när annan behandling inte har gett effekt eller när annan behandling inte är lämplig för dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Lonsurf

Ta inte Lonsurf

- om du är allergisk mot trifluridin eller tipiracil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Ta inte Lonsurf om ovanstående gäller dig. Rådfråga läkare innan du tar Lonsurf om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lonsurf

- om du har njurproblem
- om du har leverproblem

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Lonsurf om du är osäker.

Behandlingen kan orsaka följande biverkningar (se avsnitt 4):

- minskat antal av en viss typ av vita blodkroppar (neutropeni) som är viktiga för att skydda kroppen mot bakterie- eller svampinfektioner. Som en följd av neutropeni kan det uppstå feber (febril neutropeni) och infektion i blodet (septisk chock).
- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal blodplättar (trombocytopeni) som är viktiga för att stoppa blödningar och som får blodet att levera sig vid skador på blodkärlen
- problem i mag-tarmkanalen.

Prover och undersökningar

Läkaren kommer att ta blodprover före varje behandlingscykel med Lonsurf. Du påbörjar en ny behandlingscykel var fjärde vecka. Proverna är nödvändiga eftersom Lonsurf ibland kan påverka blodkropparna.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av barn och ungdomar under 18 år, eftersom det eventuellt inte fungerar eller är säkert för dessa patienter.

Andra läkemedel och Lonsurf

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och naturläkemedel. Detta för att Lonsurf kan påverka effekten av vissa andra läkemedel. Vissa andra läkemedel kan även påverka effekten av Lonsurf.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar läkemedel för behandling av HIV, såsom zidovudin. Detta för att zidovudin kan ha sämre effekt vid samtidigt användning av Lonsurf. Tala med läkare för att ta reda på om du behöver byta till ett annat HIV-läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lonsurf om ovanstående gäller dig (eller om du är osäker).

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Lonsurf kan skada fostret.

Om du blir gravid måste du och din läkare avgöra om fördelarna med Lonsurf är större än risken för skador på barnet.

Du ska inte amma under behandling med Lonsurf eftersom det är okänt om Lonsurf går över i bröstmjolk.

Preventivmetod

Du får inte bli gravid under behandling med detta läkemedel, eftersom det kan orsaka fosterskador.

Du och din partner ska använda effektiva preventivmetoder under behandling med detta läkemedel.

Du ska även fortsätta att göra det i 6 månader efter att behandlingen avslutats. Om du eller din partner blir gravid under denna period ska du omedelbart rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är okänt om Lonsurf påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Du ska inte köra eller använda verktyg eller maskiner om du upplever symptom som kan påverka koncentrations- och reaktionsförmågan.

Lonsurf innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Lonsurf

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Läkaren bestämmer lämplig dos för dig baserat på din vikt och längd och eventuella njurproblem.
- Lonsurf finns i två styrkor. Läkaren kan förskriva båda styrkorna för att du ska uppnå din förskrivna dos.
- Läkaren talar om för dig hur många tabletter du ska ta per gång.
- Du ska ta dosen 2 gånger dagligen.

När du tar Lonsurf

Du ska ta Lonsurf i 10 dagar under de första 2 veckorna och sedan göra ett uppehåll på 2 veckor. Denna 4-veckorsperiod kallas för en behandlingscykel. Det specifika doseringsschemat är enligt följande:

- **Vecka 1**
 - ta dosen 2 gånger dagligen i 5 dagar
 - gör sedan ett uppehåll på 2 dagar – inget läkemedel
- **Vecka 2**
 - ta dosen 2 gånger dagligen i 5 dagar
 - gör sedan ett uppehåll på 2 dagar – inget läkemedel
- **Vecka 3**
 - inget läkemedel
- **Vecka 4**
 - inget läkemedel

Därefter påbörjar du en ny behandlingscykel på 4 veckor enligt schemat ovan.

Hur du ska ta läkemedlet

- Ta läkemedlet via munnen.
- Svälj tabletterna hela med ett glas vatten.
- Ta tabletterna inom 1 timme efter frukost och kvällsmat.
- Tvätta händerna efter hantering av läkemedlet.

Om du har tagit för stor mängd av Lonsurf

Om du har tagit för stor mängd av Lonsurf, kontakta omedelbart läkare eller uppsök sjukhus. Ta läkemedelsförpackningen med dig.

Om du har glömt att ta Lonsurf

- Om du har glömt en dos, kontakta läkare eller apotekspersonal.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma vid användning av detta läkemedel:

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkare om du observerar någon av följande allvarliga biverkningar (många av biverkningarna ses vid laboratorieprov, t.ex. de biverkningar som påverkar blodkropparna):

- minskning av vita blodkroppar (*mycket vanligt*), febril neutropeni (*vanligt*) och septisk chock (*mindre vanligt*). Symtomen innefattar frossbrytningar, feber, svettning eller andra tecken på bakterie- eller svampinfektion (se avsnitt 2).
- blodbrist (*mycket vanligt*). Symtomen innefattar känsla av andfäddhet, trötthet eller blekhet (se avsnitt 2).
- kräkningar (*mycket vanligt*) och diarré (*mycket vanligt*), vilket i svåra eller långvariga fall kan leda till uttorkning.

- svåra problem i mage och tarm: buksmärta (*vanligt*), vätska i buken (*mindre vanligt*), tjocktarmsinflammation (*mindre vanligt*), akut bukspottkörtelinflammation (*mindre vanligt*), tarmstopp (*mindre vanligt*) och ofullständigt tarmstopp (*mindre vanligt*). Symtomen innefattar kraftig mag- eller buksmärta som kan vara förknippad med kräkningar, blockerad eller delvis blockerad tarm, feber eller buksvullnad.
- minskning av antalet blodplättar (*mycket vanligt*). Symtomen innefattar ovanliga blåmärken eller blödningar (se avsnitt 2).
- lungemboli (*mindre vanligt*): blodpropp i lungorna. Symtomen innefattar andfåddhet och smärta i bröstet eller benen.
- interstitiell lungsjukdom har rapporterats hos patienter som fått detta läkemedel. Symtomen innefattar svårigheter att andas, andnöd med hosta eller feber.

En del av dessa allvarliga biverkningar kan leda till döden.

Andra biverkningar

Tala om för läkare om du observerar någon av följande biverkningar. Många av biverkningarna ses vid laboratorieprov, t.ex. de biverkningar som påverkar blodkropparna. Läkaren kontrollerar dina provsvar för att se om du har någon av dessa biverkningar.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- minskad aptit
- kraftig trötthet (utmattning)
- illamående
- minskat antal vita blodkroppar som kallas leukocyter, vilket kan öka risken för infektion

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- feber
- håravfall
- viktminskning
- smakförändringar
- förstoppning
- allmän sjukdomskänsla
- låg halt av albumin i blodet
- ökad halt av bilirubin i blodet, vilket kan orsaka gulfärgning av hud eller ögon
- minskat antal vita blodkroppar som kallas lymfocyter, vilket kan öka risken för infektion
- svullnad i händer, ben eller fötter
- rodnad, svullnad, smärta i handflator och fotsulor (hand-fotsyndrom)
- känsla av domning eller pirningar och stickningar i händer eller fötter
- smärta eller besvär i munnen
- svullnad i slemhinnor inuti näsa, mun, svalg, ögon, slida, lungor eller tarm
- ökad halt av leverenzymmer
- proteiner i urinen
- utslag, kliande eller torr hud
- känsla av andfåddhet, infektioner i luftvägar, lungor eller bröst

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare:

- lågt eller högt blodtryck
- blodpropp t.ex. i hjärnan eller benen
- blodprovresultat som tyder på problem med blodlevringen så att du blöder lättare
- mer märkbara hjärtslag, bröstsmärta
- onormal ökning eller minskning av hjärtfrekvensen
- förändringar på hjärtkurvan (elektrokardiogram - EKG)
- ökat antal vita blodkroppar
- ökat antal vita blodkroppar som kallas monocytter
- ökad halt av laktatdehydrogenas i blodet
- låg halt av fosfat, natrium, kalium eller kalcium i blodet

- minskat antal vita blodkroppar som kallas granulocyter eller monocyter, vilket kan öka risken för infektion
- högt blodsocker (hyperglykemi), ökad halt av salt, urea, kreatinin och kalium i blodet
- blodprovsresultat som tyder på inflammation (ökning av C-reaktivt protein)
- öronsmärta
- roterande känsla (vertigo)
- svindelkänsla, huvudvärk
- rinnande näsa eller näsblod, problem med bihålorna
- halsont, hes röst, problem med röst
- röda och kliande ögon, ögoninfektioner, rinnande ögon
- torra ögon
- synstörningar såsom dimsyn, dubbelseende, synnedbättningsmedel, grå starr
- uttorkning
- uppblåsthet, gasbesvär, matsmältningsbesvär
- smärta eller inflammation i övre eller nedre delen av mag-tarmkanalen
- inflammation, svullnad eller blödning i tarmen
- inflammation och infektion i tarmen
- inflammation eller ökad mängd syra i magen eller matstrupen, uppstötningar
- smärta i tungan, polyper i munnen, munsår, kväljningar
- dålig andedräkt, karies, problem i tänder eller tandkött, blödande tandkött, tandköttinflammation
- hudrodnad
- svullnad eller smärta i leder eller stortår
- smärta eller obehagskänsla i armar eller ben
- smärta, inklusive cancersmärta
- skelettsmärta, muskelsmärta, muskelsvaghet eller -spasmer, smärta i senor, nerver eller ledband
- köldkänsla
- bältros (smärta och hudutslag med blåsor över nervbanor på grund av nervinflammation orsakat av herpes zoster-virus)
- leversjukdom
- inflammation eller infektion i gallvägar, ökning av gallvägarnas diameter
- njursvikt
- virusinfektion
- hosta, infektion i bihålor, svalginfektion
- inflammation eller infektion i urinblåsan
- förändringar av urinprovsresultat, blod i urinen
- urineringssvårigheter (urinretention), förlust av blåskontroll (inkontinens)
- fotsvamp, jästsvampinfektioner
- ansamling av vätska i lungorna
- förändringar av menstruationscykeln
- ångest
- svimning (synkope)
- brännande känsla, obehaglig ökning eller förlust av känslan och andra icke-allvarliga neurologiska störningar
- utstående kliande utslag, hudrodnad, blåsor, hudavflagnings, nässelutslag, akne
- överdriven svettning, ljusöverkänslighet, nagelsjukdomar
- svårigheter att sova eller somna
- låg halt av totalprotein i blodet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lonsurf ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen eller blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

- De aktiva substanserna är trifluridin och tipiracil. En filmdragerad tablett innehåller 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: laktosmonohydrat, pregelatiniserad stärkelse (majs) och stearinsyra (se avsnitt 2 "Lonsurf innehåller laktos").
 - Filmdragering: hypromellos, makrogol (8000), titandioxid (E171) och magnesiumstearat.
 - Tryckfärg: shellack, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), indigokarmin aluminiumlack (E132), karnaubavax och talk.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

- De aktiva substanserna är trifluridin och tipiracil. En filmdragerad tablett innehåller 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: laktosmonohydrat, pregelatiniserad stärkelse (majs) och stearinsyra (se avsnitt 2 "Lonsurf innehåller laktos").
 - Filmdragering: hypromellos, makrogol (8000), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172) och magnesiumstearat.
 - Tryckfärg: shellack, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), indigokarmin aluminiumlack (E132), karnaubavax och talk.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Lonsurf 15 mg/6,14 mg är en vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett, märkt med "15" på den ena sidan och "102" och "15 mg" på den andra med grå tryckfärg.
- Lonsurf 20 mg/8,19 mg är en blekröd, bikonvex, rund, filmdragerad tablett, märkt med "20" på den ena sidan och "102" och "20 mg" på den andra med grå tryckfärg.

Varje förpackning innehåller 20 filmdragerade tabletter (2 blister med 10 tabletter) eller 40 filmdragerade tabletter (4 blister med 10 tabletter) eller 60 filmdragerade tabletter (6 blister med 10 tabletter). Varje blisterfolie innehåller torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex - Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.