

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg apvalkotās tabletes
Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg trifluridīna (*Trifluridinum*) un 6,14 mg tipiracila (*Tipiracilum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 90,735 mg laktozes monohidrāta.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg trifluridīna (*Trifluridinum*) un 8,19 mg tipiracila (*Tipiracilum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 120,980 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir balta, abpusēji izliekta, apaļa apvalkotā tablete, diametrs 7,1 mm un biezums 2,7 mm, ar pelēkas tintes uzdruku „15” vienā pusē un „102” un „15 mg” otrā pusē.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg apvalkotās tabletes

Tablete ir gaiši sarkana, abpusēji izliekta, apaļa apvalkotā tablete, diametrs 7,6 mm un biezums 3,2 mm, ar pelēkas tintes uzdruku „20” vienā pusē un „102” un „20 mg” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kolorektālais vēzis

Lonsurf indicēts kombinācijā ar bevacizumabu, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi (KRV), kuri iepriekš ārstēti saskaņā ar divām pretvēža terapijas shēmām, tajā skaitā ar fluorpirimidīnu, oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju, anti-VEGF līdzekļiem un/vai anti-EGFR līdzekļiem.

Lonsurf indicēts kā monoterapija, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri iepriekš ārstēti ar pieejamām terapijām, tajā skaitā ar fluorpirimidīnu, oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju, anti-VEGF līdzekļiem un anti-EGFR līdzekļiem, vai kuriem šādas terapijas nav piemērotas.

Kuņģa vēzis

Lonsurf ir indicēts kā monoterapija, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar metastātisku kuņģa vēzi, tajā skaitā ar kuņģa un barības vada savienojuma daļas adenokarcinomu, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz divas iepriekšējas ārstēšanas shēmas progresējošai slimībai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Lonsurf drīkst izrakstīt ārsti, kuriem ir pieredze pretvēža terapijas izmantošanā.

Devas

Lonsurf ieteicamā sākumdeva pieaugušajiem monoterapijā vai kombinācijā ar bevacizumabu ir 35 mg/m², ko lieto iekšķīgi divas reizes dienā no 1. līdz 5. dienai un no 8. līdz 12. dienai katrā 28 dienu ciklā līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja Lonsurf lieto kombinācijā ar bevacizumabu metastātiska KRV ārstēšanai, bevacizumaba deva ir 5 mg/kg ķermeņa masas, ko lieto vienu reizi 2 nedēļās. Lūdzu, skatiet pilnu bevacizumaba zāļu informāciju.

Devu aprēķina pēc ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) (skatīt 1. tabulu). Viena deva nedrīkst būt lielāka par 80 mg.

Ja zāļu devas izlaistas vai to lietošana uz laiku ir pārtraukta, pacientam nav jālieto papildu devas, lai aizvietotu izlaistās devas.

1. tabula. Sākumdevas aprēķināšana pēc ĶVL

Sākumdeva	ĶVL (m ²)	Deva mg (2x dienā)	Tablešu skaits vienā devā (2x dienā)		Kopējā dienas deva (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

Ieteicamā devas pielāgošana

Atkarībā no individuālā drošuma un panesamības var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Devu drīkst samazināt ne vairāk kā 3 reizes līdz minimālajai devai, kas ir 20 mg/m² divas reizes dienā. Pēc devas samazināšanas to nedrīkst atkal palielināt.

Ja rodas hematoloģiska un/vai nehematoloģiska toksicitāte, pacientiem jāievēro zāļu lietošanas pārtraukšanas, atsākšanas un devas samazināšanas nosacījumi, kas norādīti 2., 3. un 4. tabulā.

2. tabula. Zāļu lietošanas pārtraukšanas un atsākšanas nosacījumi ar mielosupresiju saistītas hematoloģiskas toksicitātes gadījumā

Rādītājs	Pārtraukšanas nosacījumi	Atsākšanas nosacījumi ^a
Neitrofilie leukocīti	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocīti	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Nosacījumi nākamā cikla atsākšanai, kas attiecināmi uz visiem pacientiem neatkarīgi no tā, vai izpildījušies pārtraukšanas nosacījumi.

3. tabula. Ieteicamās zāļu devas izmaiņas hematoloģisku un nehematoloģisku blakusparādību gadījumā

Blakusparādība	Ieteicamās zāļu devas izmaiņas
<ul style="list-style-type: none"> Febrila neitropēnija 4. pakāpes neitropēnija ($< 0,5 \times 10^9/l$) vai trombocitopēnija ($< 25 \times 10^9/l$) pēc <i>CTCAE*</i> klasifikācijas, kuras rezultātā nākamā cikla sākums atlikts vairāk kā par 1 nedēļu Nehematoloģiska 3. vai 4. pakāpes blakusparādība pēc <i>CTCAE*</i> klasifikācijas, izņemot 3. pakāpes sliktu dūšu un/vai vemšanu, ko iespējams kontrolēt ar pretvemšanas terapiju, vai caureju, kas pakļaujas ārstēšanai ar pretcaurejas zālēm 	<ul style="list-style-type: none"> Zāļu lietošana jāpārtrauc, līdz toksicitāte mazinās līdz 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Atsākot zāļu lietošanu, iepriekš lietotā deva jāsamazina par 5 mg/m^2 (4. tabula). Devu drīkst samazināt līdz minimālajai devai, kas ir 20 mg/m^2 divas reizes dienā (vai 15 mg/m^2 divas reizes dienā, ja ir smagi nieru darbības traucējumi). Pēc devas samazināšanas to nedrīkst atkal palielināt

* Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

4. tabula. Devas samazināšana atkarībā no KVL

Samazinātā deva	KVL (m ²)	Devu mg (2x dienā)	Tablešu skaits vienā devā (2x dienā)		Kopējā dienas deva (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Pirmais devas samazināšanas līmenis: no 35 mg/m^2 uz 30 mg/m^2					
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	
Otrais devas samazināšanas līmenis: no 30 mg/m^2 uz 25 mg/m^2					
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

Samazinātā deva	KVL (m ²)	Devu mg (2x dienā)	Tablešu skaits vienā devā (2x dienā)		Kopējā dienas deva (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
	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
Trešais devas samazināšanas līmenis: no 25 mg/m² uz 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 Ja kopējā dienas deva ir 50 mg, pacientiem jālieto 1 x 20 mg/8,19 mg tablete no rīta un 2x 15 mg/6,14 mg tabletes vakarā.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

- *Viegli nieru darbības traucējumi (CrCl no 60 līdz 89 ml/min) vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCl no 30 līdz 59 ml/min)*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

- *Smagi nieru darbības traucējumi (CrCl no 15 līdz 29 ml/min)*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākumdeva ir 20 mg/m² divas reizes dienā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Balstoties uz individuālo drošumu un panesamību, ir pieļaujama viena devas samazināšana līdz minimālajai devai 15 mg/m² (skatīt 5. tabulu). Pēc samazināšanas devas palielināšana nav pieļaujama.

Ja rodas hematoloģiska un/vai nehematoloģiska toksicitāte, pacientiem jāievēro zāļu lietošanas pārtraukšanas, atsākšanas un devas samazināšanas nosacījumi, kas norādīti 2., 3. un 5. tabulā.

5. tabula. Sākumdeva un devas samazināšana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem atkarībā no KVL

Samazinātā deva	KVL (m ²)	Devu mg (2x dienā)	Tablešu skaits vienā devā (2x dienā)		Kopējā dienas deva (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Sākumdeva					
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

Samazinātā deva	KVL (m ²)	Devu mg (2x dienā)	Tablešu skaits vienā devā (2x dienā)		Kopējā dienas deva (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
	1.95 – 2.09	40	0	2	80
	2.10 – 2.34	45	3	0	90
	≥ 2.35	50	2	1	100
Devas samazināšana: no 20 mg/m² uz 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 Ja kopējā dienas deva ir 50 mg, pacientiem jālieto 1 x 20 mg/8,19 mg tablete no rīta un 2 x 15 mg/6,14 mg tabletes vakarā.

- *Nieru slimība galējā stadijā (CrCl zem 15 ml/min vai nepieciešama dialīze)*

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā lietošana nav ieteicama, jo dati par šādiem pacientiem nav pieejami (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

- *Viegli aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

- *Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem lietošana nav ieteicama (Nacionālā Vēža institūta [*National Cancer Institute*, NCI] kritēriju grupai C un D noteiktais kopējais bilirubīns > 1.5 x ULN), jo novērots liels 3. vai 4. pakāpes hiperbilirubinēmijas sastopamības biežums pacientiem, kam sākotnēji bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi, lai gan tas ir balstīts uz ļoti ierobežotiem datiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

≥ 65 gadus veciem pacientiem sākumdeva nav jāpielāgo (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Dati par efektivitāti un drošumu pacientiem virs 75 gadu vecuma ir ierobežoti.

Pediātriskā populācija

Lonsurf nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā metastātiska kolorektālā vēža un metastātiska kuņģa vēža indikāciju gadījumos.

Rase

Pamatojoties uz pacienta rasi, sākumdeva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Dati par Lonsurf lietošanu melnās rases pārstāvjiem vai afroamerikāņiem ir ierobežoti, taču nav pamata paredzēt jebkādas atšķirības starp šo apakšgrupu un vispārējo populāciju.

Lietošanas veids

Lonsurf paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jālieto, uzdzerot glāzi ūdens, 1 stundas laikā pēc rīta un vakara ēdienreizes beigām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kaulu smadzeņu darbības nomākums

Lonsurf izraisīja kaulu smadzeņu darbības nomākuma, tajā skaitā anēmijas, neitropēnijas, leikopēnijas un trombocitopēnijas, sastopamības biežuma palielināšanos.

Pirms terapijas uzsākšanas un pēc vajadzības, lai kontrolētu toksicitāti, taču ne retāk kā pirms katra ārstēšanas cikla, ir jānosaka pilna asinsaina.

Ārstēšanu nedrīkst sākt, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $< 1,5 \times 10^9/l$, ja trombocītu skaits ir $< 75 \times 10^9/l$ vai ja pacientam ir 3. vai 4. pakāpes klīniski nozīmīga nehematoloģiska toksicitāte no iepriekšējām terapijām.

Ziņots par nopietnām infekcijām pēc ārstēšanās ar Lonsurf (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ņemot vērā, ka vairākums ziņojumi bija saistībā ar kaulu smadzeņu darbības nomākumu, rūpīgi jākontrolē pacienta stāvoklis, un klīnisku indikāciju gadījumā jāuzsāk atbilstoši pasākumi, piemēram, jālieto pretmikrobu līdzekļi un granulocītu kolonijstimulējošais faktors (G-KSF). Pētījumos RE COURSE, TAGS un SUNLIGHT attiecīgi 9,4%, 17,3% un 19,5% Lonsurf grupas pacientu saņēma G-KSF, galvenokārt terapeitiskā nolūkā. Pētījumā SUNLIGHT 29,3% pacientu Lonsurf un bevacizumaba kombinācijas grupā saņēma G-KSF, tai skaitā 16,3% pacientu terapeitiskai lietošanai.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Lonsurf var palielināt kuņģa-zarnu trakta toksicitātes, arī sliktas dūšas, vemšanas un caurejas, sastopamību.

Pacienti, kuriem ir slikta dūša, vemšana, caureja vai cita kuņģa-zarnu trakta toksicitāte, rūpīgi jākontrolē, un atkarībā no klīniskām indikācijām viņiem jānozīmē pretvemšanas vai pretcaurejas līdzekļi un jāveic citi pasākumi, piemēram, šķidruma/elektrolītu aizstājterapija. Pēc vajadzības jāmaina zāļu lietošana (jāatliek un/vai jāsamazina zāļu deva; skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lonsurf lietošana nav ieteicama pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss [CrCl] < 15 ml/min vai nepieciešama dialīze), jo Lonsurf nav pētīts šādiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vispārējā nevēlamo blakusparādību (BP) sastopamība ir līdzīga pacientu apakšgrupām ar normālu nieru darbību (CrCl ≥ 90 mL/min), viegliem (CrCl = no 60 līdz 89 mL/min) vai vidēji smagiem (CrCl = no 30 līdz 59 mL/min) nieru darbības traucējumiem.

Tomēr būtisku, smagu BP sastopamībai un BP saistībai ar devas mainīšanu ir tendence palielināties ar progresējošu nieru bojājumu. Turklāt pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāli nieru darbības rādītāji vai viegli nieru darbības traucējumi, novēroja lielāku trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Drošuma profils pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl = no 15 līdz 29 mL/min) un pielāgoto sākumdevu 20 mg/m² divas reizes dienā bija atbilstošs Lonsurf drošuma profilam pacientiem ar normālu nieru funkciju vai viegliem nieru darbības traucējumiem. Trifluridīna iedarbība šiem pacientiem bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, un tipiracila hidrohlorīda iedarbība bija palielināta, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2 apakšpunktu).

Pacienti ar nieru bojājumu rūpīgi jāuzrauga, kamēr lieto Lonsurf; pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem biežāk jākontrolē, vai nav radusies hematoloģiska toksicitāte.

Aknu darbības traucējumi

Lonsurf lietošana nav ieteicama pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (Nacionālā Vēža institūta [*National Cancer Institute*, NCI] C un D kritēriju grupai noteiktais kopējais bilirubīns > 1.5 x ULN), jo novērots liels 3. vai 4. pakāpes hiperbilirubinēmijas sastopamības biežums pacientiem, kam sākotnēji bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi, lai gan tas ir balsfīts uz ļoti ierobežotiem datiem) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Proteinūrija

Pirms terapijas uzsākšanas un terapijas laikā ieteicams kontrolēt proteinūriju, veicot urīna analīzes ar teststrēmeli (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laktozes nepanesamība

Lonsurf satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, kopējo laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi *in vitro* liecina, ka trifluridīns, tipiracila hidrohlorīds un 5-[trifluormetil] uracils (FTY) neinhibē cilvēka citohroma P450 (CYP) izoformu aktivitāti. *In vitro* novērtējums liecina, ka trifluridīnam, tipiracila hidrohlorīdam un FTY nepiemīt inducējoša iedarbība uz cilvēka CYP izoformām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pētījumi *in vitro* liecina, ka trifluridīns ir nukleozīdu transporta olbaltumvielu CNT1, ENT1 un ENT2 substrāts, tāpēc, lietojot zāles, kuras mijiedarbojas ar šīm transporta olbaltumvielām, jāievēro piesardzība. Tipiracila hidrohlorīds bija OCT2 un MATE1 substrāts, tāpēc, lietojot Lonsurf vienlaicīgi ar OCT2 vai MATE1 inhibitoriem, tā koncentrācija var būt augstāka.

Lietojo zāles, kuras ir cilvēka timidīna kināžu substrāti, piemēram, zidovudīnu, ir jāievēro piesardzība. Šādas zāles, ja tās lieto vienlaicīgi ar Lonsurf, var konkurēt ar efektoru trifluridīnu attiecībā uz timidīna kināžu aktivāciju. Tāpēc, lietojot pretvīrusu zāles, kuras ir cilvēka timidīna kināžu substrāti, jākontrolē iespējamā pretvīrusu zāļu efektivitātes samazināšanās un jāapsver iespēja sākt lietot citas pretvīrusu zāles, kas nav cilvēka timidīna kināžu substrāts, piemēram, lamivudīnu, didanozīnu vai abakavīru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nav zināms, vai Lonsurf var samazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tāpēc sievietēm, kuras izmanto hormonālo kontracepciju, papildus jāizmanto arī kontracepcijas barjermetode.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, trifluridīns var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. Sievietēm jāizvairās no grūtniecības Lonsurf lietošanas laikā un vēl līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā Lonsurf lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Pašlaik nav zināms, vai Lonsurf var mazināt hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tāpēc sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

Vīriešiem ar partneri reproduktīvā vecumā jāizmanto efektīva kontracepcija ārstēšanās laikā un vēl līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Grūtniecība

Dati par Lonsurf lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Ņemot vērā darbības mehānismu, trifluridīns var izraisīt iedzimtus defektus, ja to lieto grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lonsurf grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar Lonsurf.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Lonsurf vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par trifluridīna, tipiracila hidrohlorīda un/vai to metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Lonsurf bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par Lonsurf ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par Lonsurf ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri vēlas radīt bērnu, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Lonsurf ieteicams konsultēties par reproduktīvo veselību un veikt olšūnu vai spermas kriokonservāciju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lonsurf maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ārstēšanas laikā var rasties nogurums, reibonis vai slikta pašsajūta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnākās novērotās blakusparādības pacientiem, kuri saņem Lonsurf, ir kaulu smadzeņu darbības nomākums un kuņģa-zarnu trakta toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lonsurf monoterapijā

Lonsurf monoterapijas drošuma profils ir pamatots ar apkopotiem datiem, kas iegūti no 1114 pacientiem ar metastātisku kolorektālo vai kuņģa vēzi kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos. Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 30\%$) ir neitropēnija (53% [34% ≥ 3 . pakāpe]), slikta dūša (31% [1% ≥ 3 . pakāpe]), nogurums (31% [4% ≥ 3 . pakāpe]) un anēmija (30% [11% ≥ 3 . pakāpe]). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ vajadzēja izbeigt ārstēšanu, samazināt devu, atlikt devu lietošanu vai uz laiku pārtraukt devu lietošanu, bija neitropēnija, anēmija, nogurums, leikopēnija, trombocitopēnija, caureja un slikta dūša.

Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu

Lonsurf un bevacizumaba kombinācijas drošuma profils ir pamatots ar datiem, kas iegūti no 246 pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi kontrolētā III fāzes klīniskajā pētījumā (SUNLIGHT). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 30\%$) ir neitropēnija (69% [48% ≥ 3 . pakāpe]), nogurums (35% [3% ≥ 3 . pakāpe]) un slikta dūša (33% [1% ≥ 3 . pakāpe]). Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 2\%$), kuru dēļ tika izbeigta ārstēšana, samazināta deva, atlikta devas lietošana vai uz laiku pārtraukta Lonsurf devas lietošana, lietojot to kombinācijā ar bevacizumabu, bija neitropēnija, nogurums, trombocitopēnija, slikta dūša un anēmija. Lietojot Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu, salīdzinājumā ar Lonsurf monoterapiju palielinājās šādu nevēlamu blakusparādību biežums: neitropēnija (69% salīdzinājumā ar 53%), smaga neitropēnija (48% salīdzinājumā ar 34%), trombocitopēnija (24% salīdzinājumā ar 16%), stomatīts (11% salīdzinājumā ar 6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (RECOURSE), kurā piedalījās 533 ārstēti pacienti ar metastātisku kolorektālo vēzi, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (TAGS), kurā piedalījās 335 ārstēti pacienti ar metastātisku kuņģa vēzi, kontrolētā III fāzes klīniskajā

pētījumā (SUNLIGHT), kurā piedalījās 246 pacienti, kuri saņēma Lonsurf monoterapijā, un 246 pacienti, kuri saņēma Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanai, ir norādītas 6. tabulā. Tās klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), un konkrētas zāļu izraisītas reakcijas, tās sinonīmu un saistīto stāvokļu apzīmēšanai izmantots atbilstošais Medicīniskās vārdnīcas reglamentējošo pasākumu īstenošanai (*Medical Dictionary for Regulatory – MedDRA*) termins.

Nevēlamās blakusparādības, kas zināmas, lietojot Lonsurf atsevišķi vai kopā ar bevacizumabu, var rasties, lietojot šīs zāles kombinācijā, pat tad, ja klīniskajos pētījumos ar kombinēto terapiju par šīm reakcijām netika ziņots.

Nevēlamās blakusparādības sagrupētas atbilstoši to biežumam. Biežuma grupas definētas atbilstoši šādiem nosacījumiem: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības pacientiem, kurus ārstēja ar Lonsurf

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA) ^a	Nevēlamās blakusparādības	Biežums	
		Monoterapijā	Kombinācijā ar bevacizumabu
Infekcijas un infestācijas	Apakšējo elpceļu infekcija	Bieži	-
	Neitropēniska sepse	Retāk	-
	Žultsceļu infekcija	Retāk	-
	Infekcija	Retāk	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Retāk	Retāk
	Bakteriāla infekcija	Retāk	-
	<i>Candida</i> infekcija	Retāk	-
	Konjunktivīts	Retāk	-
	Jostas roze	Retāk	-
	Gripa	Retāk	-
	Augšējo elpceļu infekcija	Retāk	-
	Infekciozs enterīts	Reti	-
	Septiskais šoks ^b	Reti	-
	Gingivīts	Reti	Retāk
	<i>Tinea pedis</i>	Reti	-
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Vēža izraisītas sāpes	Retāk	-
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Neitropēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Leikopēnija	Ļoti bieži	Bieži
	Trombocitopēnija	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Febrila neitropēnija	Bieži	Retāk
	Limfopēnija	Bieži	Bieži
	Pancitopēnija	Retāk	Retāk
	Eritropēnija	Retāk	-
	Leikocitoze	Retāk	-
	Monocitopēnija	Retāk	-
	Monocitoze	Retāk	-
Granulocitopēnija	Reti	-	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Hipoalbuminēmija	Bieži	Retāk
	Dehidratācija	Retāk	-

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA) ^a	Nevēlamās blakusparādības	Biežums	
		Monoterapijā	Kombinācijā ar bevacizumabu
	Hiperglikēmija	Retāk	Retāk
	Hiperkaliēmija	Retāk	-
	Hipokalcēmija	Retāk	-
	Hipokaliēmija	Retāk	-
	Hiponatrēmija	Retāk	-
	Hipofosfatēmija	Retāk	-
	Podagra	Reti	-
	Hipernatrēmija	Reti	-
Psihiskie traucējumi	Trauksme	Retāk	-
	Bezmiegs	Retāk	-
Nervu sistēmas traucējumi	Disgeizija (garšas sajūtas traucējumi)	Bieži	Bieži
	Reibonis	Retāk	Bieži
	Galvassāpes	Retāk	Bieži
	Perifēra neiropātija	Retāk	Retāk
	Parastēzijas	Retāk	Retāk
	Letarģija	Retāk	-
	Neirotoksicitāte	Retāk	-
	Dedzinoša sajūta	Reti	-
	Dizestēzija	Reti	-
	Hiperestēzija	Reti	-
	Hipoestēzija	Reti	-
	Sinkope	Reti	-
Acu bojājumi	Katarakta	Reti	-
	Diplopija	Reti	-
	Acu sausums	Reti	-
	Neskaidra redze	Reti	-
	Samazināts redzes asums	Reti	-
Ausu un labirinta bojājumi	Vertigo	Retāk	-
	Diskomforta sajūta ausīs	Reti	-
Sirds funkcijas traucējumi	Stenokardija	Retāk	-
	Aritmija	Retāk	-
	Sirdsklauves	Retāk	-
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Retāk	Bieži
	Pietvīkums	Retāk	-
	Hipotensija	Retāk	-
	Embolija	Reti	-
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Aizdusa	Bieži	Bieži
	Plaušu embolija ^b	Retāk	-
	Disfonija	Retāk	Retāk
	Klepus	Retāk	-
	Deguna asiņošana	Retāk	-
	Rinoreja	Reti	Retāk
	Orofaringeālas sāpes	Reti	-
	Izsvīdums pleiras dobumā	Reti	-
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā	Bieži	Bieži
	Stomatīts	Bieži	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Bieži	Bieži
	Ileuss	Retāk	-

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA) ^a	Nevēlamās blakusparādības	Biežums	
		Monoterapijā	Kombinācijā ar bevacizumabu
	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā	Retāk	-
	Kolīts	Retāk	Retāk
	Mutes čūla	Retāk	Bieži
	Bojājumi mutes dobumā	Retāk	Bieži
	Vēdera uzpūšanās	Retāk	Retāk
	Iekaisums anālās atveres rajonā	Retāk	Retāk
	Dispepsija	Retāk	Retāk
	Meteorisms	Retāk	Retāk
	Gastrīts	Retāk	-
	Gastroezofageālā atviļņa slimība	Retāk	-
	Glosīts	Retāk	-
	Traucēta kuņģa iztukšošanās	Retāk	-
	Rīstīšanās	Retāk	-
	Zobu bojājumi	Retāk	-
	Ascīts	Reti	-
	Akūts pankreatīts	Reti	-
	Parciāls ileuss	Reti	-
	Smakojoša elpa	Reti	-
	Bukāls polips	Reti	-
	Hemorāģisks enterokolīts	Reti	-
	Smaganu asiņošana	Reti	-
	Ezofagīts	Reti	-
	Periodonta slimība	Reti	-
	Proktalģija	Reti	-
	Atviļņa gastrīts	Reti	-
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hiperbilirubinēmija	Bieži	Bieži
	Hepatotoksicitāte	Retāk	-
	Paplašināti žultsceļi	Reti	-
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Bieži	Bieži
	Sausa āda	Bieži	Bieži
	Nieze	Bieži	Retāk
	Izsitumi	Bieži	Retāk
	Nagu bojājumi	Retāk	Retāk
	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ^c	Retāk	Retāk
	Akne	Retāk	-
	Hiperhidroze	Retāk	-
	Nātrene	Retāk	-
	Pūšļi	Reti	-
	Eritēma	Reti	-
	Fotosensibilizācijas reakcija	Reti	-
	Ādas lobīšanās	Reti	-
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Retāk	Bieži
	Mialģija	Retāk	Bieži
	Muskuļu vājums	Retāk	Retāk
	Sāpes ekstremitātē	Retāk	Retāk
	Sāpes kaulos	Retāk	-
	Diskomforta sajūta ekstremitātēs	Retāk	-
	Muskuļu spazmas	Retāk	-
	Locītavu pietūkums	Reti	-

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA) ^a	Nevēlamās blakusparādības	Biežums	
		Monoterapijā	Kombinācijā ar bevacizumabu
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Proteinūrija	Bieži	Retāk
	Nieru mazspēja	Retāk	-
	Hematūrija	Retāk	-
	Urīnācijas traucējumi	Retāk	-
	Neinfekciozs cistīts	Reti	-
	Leikocitūrija	Reti	-
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Menstruālie traucējumi	Reti	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži	Ļoti bieži
	Paaugstināta ķermeņa temperatūra	Bieži	Retāk
	Gļotādas iekaisums	Bieži	Retāk
	Nespēks	Bieži	-
	Tūska	Bieži	-
	Vispārēja fiziskās veselības pasliktināšanās	Retāk	-
	Sāpes	Retāk	Retāk
	Ķermeņa temperatūras izmaiņu sajūta	Retāk	-
	Kseroze	Reti	-
	Izmeklējumi	Ķermeņa masas samazināšanās	Bieži
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis		Bieži	Bieži
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs		Bieži	Retāk
Paaugstināta laktātdehidrogenāzes koncentrācija asinīs		Retāk	-
Palielināts C reaktīvā proteīna daudzums		Retāk	-
Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs		Retāk	-
Paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs		Retāk	-
Samazināts hematokrīts		Retāk	-
Palielināta starptautiskā standartizētā koeficienta (<i>International Normalised Ratio</i>) vērtība		Retāk	-
Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks		Reti	-
Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā		Reti	-
Samazināts kopējais proteīnu daudzums		Reti	-

- Vienā terminā apvienoti dažādi MedDRA ieteicamie termini, kas uzskatāmi par klīniski līdzīgiem.
- Ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu.
- Ādas reakcija uz plaukstām un pēdām.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma, kuri saņēma Lonsurf monoterapijā, biežāk ($\geq 5\%$) nekā pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem, novēroja šādus ar ārstēšanu saistītus nevēlamus notikumus: neitropēnija (58,9% salīdzinājumā ar 48,2%), smaga neitropēnija (41,3% salīdzinājumā ar 27,9%), anēmija (36,5% salīdzinājumā ar 25,2%), smaga anēmija (14,1% salīdzinājumā ar 8,9%), samazināta ēstgriba (22,6% salīdzinājumā ar 17,4%) un trombocitopēnija (21,4% salīdzinājumā ar 12,1%). Lietojot Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu, 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri jaunāki par 65 gadiem, biežāk ($\geq 5\%$) novēroja šādus ar ārstēšanu saistītus nevēlamus notikumus: neitropēnija (75,0% salīdzinājumā ar 65,1%), smaga neitropēnija (57,0% salīdzinājumā ar 41,8%), nogurums (39,0% salīdzinājumā ar 32,2%), trombocitopēnija (28,0% salīdzinājumā ar 20,5%) un stomatīts (14,0% salīdzinājumā ar 8,9%).

Infekcijas

III fāzes placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ar ārstēšanu saistītas infekcijas pacientiem, kuri ārstēti ar Lonsurf, radās biežāk (5,8%) nekā pacientiem, kuri saņēma placebo (1,8%). Klīniskajā pētījumā kombinācijā ar bevacizumabu ar ārstēšanu saistītas infekcijas vienlīdz bieži radās pacientiem, kuri saņēma Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu (2,8%), un pacientiem, kuri saņēma Lonsurf (2,4%).

Proteinūrija

III fāzes placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ar ārstēšanu saistīta proteinūrija pacientiem, kuri ārstēti ar Lonsurf, radās biežāk (1,8%) nekā ar placebo ārstētiem pacientiem (0,9%); visos gadījumos tā bija 1. vai 2. smaguma pakāpes (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā kombinācijā ar bevacizumabu vienam pacientam, kurš saņēma Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu (0,4%), tika ziņots par ārstēšanas izraisītu 2. pakāpes proteinūriju, savukārt starp pacientiem, kuri saņēma Lonsurf, šādu gadījumu nebija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Staru terapija

Pētījumā RECURSE pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši staru terapiju, bija nedaudz lielāka hematoloģisku un ar kaulu smadzeņu darbības nomākumu saistītu blakusparādību kopējā sastopamība nekā pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši staru terapiju (attiecīgi 54,6%, salīdzinot ar 49,2%), turklāt ar Lonsurf ārstētiem pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši radioterapiju, biežāk nekā pacientiem, kuri nebija saņēmuši radioterapiju, novēroja febrilu neitropēniju. Klīniskajā pētījumā kombinācijā ar bevacizumabu pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši staru terapiju, salīdzinājumā ar pacientiem bez iepriekšējas staru terapijas abās SUNLIGHT pētījuma grupās netika novērots hematoloģisku un ar mielosupresiju saistītu nevēlamo blakusparādību biežuma pieaugums: Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu (73,7% salīdzinājumā ar 77,4%) un ar Lonsurf ārstētiem pacientiem (64,7% salīdzinājumā ar 67,7%).

Pēcregistrācijas pieredze pacientiem ar neoperējamu progresējošu vai recidivējošu kolorektālo vēzi

Pēcregistrācijas pieredzē pacientiem, kuri saņēma Lonsurf, ir bijuši ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos lielākā lietotā Lonsurf deva bija 180 mg/m² dienā.

Blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar pārdozēšanu, atbilda apstiprinātajam drošuma profilam.

Primārā paredzamā pārdozēšanas komplikācija ir kaulu smadzeņu darbības nomākums.

Lonsurf pārdozēšanas gadījumā antidots nav zināms.

Pārdozēšanas gadījumā medicīniskajā terapijā jāiekļauj terapeitiska un atbalstoša medicīniskā intervence, kas vērsta uz esošo klīnisko izpausmju koriģēšanu un iespējamo komplikāciju novēršanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antimetabolīti, ATĶ kods: L01BC59.

Darbības mehānisms

Lonsurf sastāvā ir pretaudzēju līdzekļa timidīnu saturoša nukleozīda analogs trifluridīns un timidīna fosforilāzes (TF-āzes) inhibitors tipiracila hidrohlorīds, molārā attiecība 1:0,5 (masas attiecība 1:0,471).

Pēc uzņemšanas vēža šūnās timidīna kināze fosforilē trifluridīnu, pēc tam šūnās tas tiek metabolizēts līdz dezoksiribonukleīnskābes (DNS) substrātam un ietverts tieši DNS, tādējādi traucējot DNS funkciju un kavējot šūnu proliferāciju.

Tomēr trifluridīnu ātri šķeļ TF-āze, un pēc iekšķīgas lietošanas tas strauji metabolizējas ar izteiktu pirmā loka efektu, tāpēc zāļu sastāvā ir ietverts TF-āzes inhibitors tipiracila hidrohlorīds.

Preklīniskajos pētījumos trifluridīns/tipiracila hidrohlorīds uzrādīja pretaudzēju iedarbību gan pret tādām kolorektālā vēža šūnu līnijām, kas bija jutīgas pret 5-fluoruracilu (5-FU), gan pret tādām kolorektālā vēža šūnu līnijām, kuras bija rezistentas pret šo līdzekli.

Trifluridīna/tipiracila hidrohlorīda citotoksiskā iedarbība pret vairākiem cilvēka audzēju ksenograftiem izteikti korelēja ar DNS ietvērto trifluridīna daudzumu, kas liecina, ka tas ir primārais darbības mehānisms.

Farmakodinamiskā iedarbība

Atklātā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar progresējošiem norobežotiem audzējiem, Lonsurf salīdzinājumā ar placebo nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz QT/QTc pagarināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks kolorektālais vēzis

Randomizēts III fāzes pētījums par Lonsurf monoterapiju salīdzinājumā ar placebo

Lonsurf klīnisko efektivitāti un drošumu vērtēja starptautiskā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (RECOURSE), kurā piedalījās pacienti ar iepriekš ārstētu metastātisku kolorektālo vēzi. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze (*overall survival*, OS), un papildu efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), vispārējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR) un slimības kontroles rādītājs (*disease control rate*, DCR).

Kopumā 800 pacientus randomizēja attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu Lonsurf (N = 534) kopā ar labāko atbalstošo aprūpi (*best supportive care*, BSC), vai atbilstošu placebo (N = 266) kopā ar BSC. Lonsurf

devu noteica pēc ķermeņa virsmas laukuma (*body surface area*, BSA), un sākumdeva bija 35 mg/m². Pētījuma zāles divas nedēļas lietoja iekšķīgi divas reizes dienā, pēc rīta un vakara ēdienreizes, 5 dienas nedēļā ar 2 dienu pārtraukumu, kam sekoja 14 dienu pārtraukums; šādu ciklu atkārtoja ik pēc 4 nedēļām. Pacienti turpināja terapiju līdz slimības progresēšanai vai līdz nepieņemamas toksicitātes rašanās brīdim (skatīt 4.2. apakšpunktu).

800 randomizētajiem pacientiem vecuma mediāna bija 63 gadi, 61% bija vīrieši, 58% bija baltās rases pārstāvji, 35% bija aziāti un 1% bija melnādainie vai afroamerikāņi, un visiem pacientiem *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) funkcionālais stāvoklis (*Performance Status*, PS) sākumstāvoklī bija 0 vai 1. Primārā slimības lokalizācija bija resnā zarna (62 %) vai taisnā zarna (38 %). KRAS statuss, iestājoties pētījumā, bija vai nu pirmatnējā tipa (49%), vai ar KRAS mutāciju (51%). Iepriekšējo metastātiskas slimības terapijas līniju skaita mediāna bija 3. Visi pacienti iepriekš bija ārstēti ar fluorpirimidīnu, oksaliplatīnu vai irinotekānu saturošu ķīmijterapiju. Visi pacienti, izņemot vienu, saņēma bevacizumabu, un visi pacienti ar pirmatnējā tipa KRAS audzējiem, izņemot divus, saņēma panitumumabu vai cetuksimabu. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturlielumi.

Pētījuma OS analīzē, kas saskaņā ar plānojumu veikta par 72% notikumu (N = 574), tika pierādīta klīniski un statistiski nozīmīga dzīvildzes uzlabošanās, lietojot Lonsurf kopā ar BSC, salīdzinot ar placebo kopā ar BSC (riska attiecība: 0,68; 95% ticamības intervāls [TI] [no 0,58 līdz 0,81]; p < 0,0001) un OS mediāna attiecīgi 7,1 mēnesis, salīdzinot ar 5,3 mēnešiem; 1 gada dzīvildzes rādītājs attiecīgi 26,6% un 17,6%. Pacientiem, kuri lietoja Lonsurf kopā ar BSC, bija būtiski labāki PFS rādītāji (riska attiecība: 0,48; 95% TI [no 0,41 līdz 0,57]; p < 0,0001 (skatīt 7. tabulu un 1. un 2. attēlu).

7. tabula. Efektivitātes rezultāti III. fāzes klīniskajā pētījumā (RECOURSE) pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi

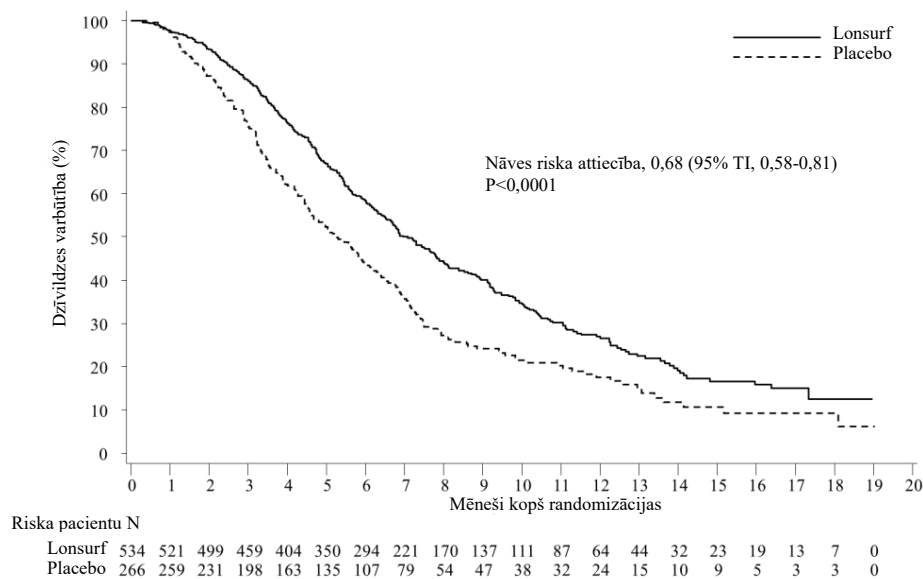
	Lonsurf kopā BSC (N=534)	Placebo kopā ar BSC (N=266)
Vispārējā dzīvildze		
Nāves gadījumu skaits, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
OS mediāna (mēneši) ^a [95% TI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Riska attiecība [95 % TI]	0,68 [0,58; 0,81]	
P vērtība ^c	< 0,0001 (vienpusējā un divpusējā)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Slimības progresēšanas vai nāves gadījumu skaits, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
PFS mediāna (mēneši) ^a [95% TI] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Riska attiecība [95 % TI]	0,48 [0,41; 0,57]	
P vērtība ^c	< 0,0001 (vienpusējā un divpusējā)	

^a Kaplāna–Meijera metodes aprēķini.

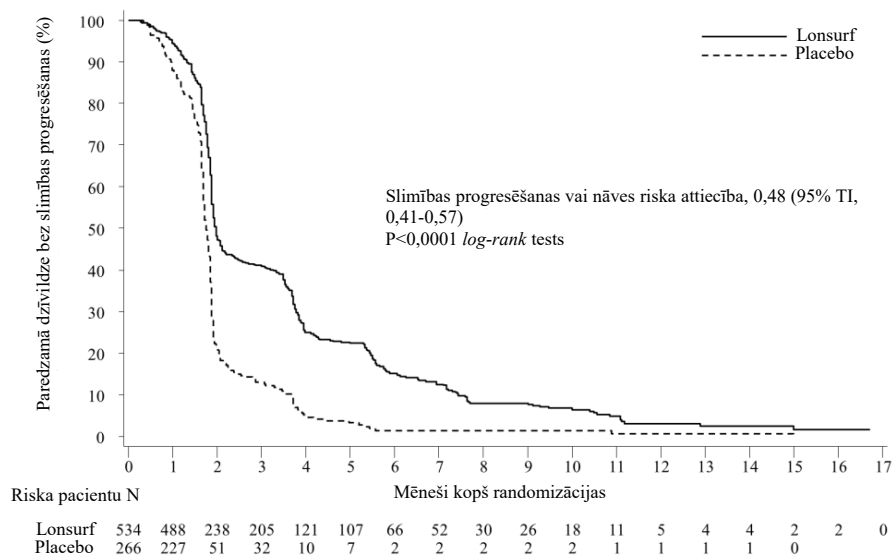
^b *Brookmeyer* un *Crowley* metodoloģija.

^c Stratificēts *log-rank* tests (faktori: KRAS statuss, laiks kopš pirmo metastāžu diagnosticēšanas, reģions).

1. attēls. Vispārējās dzīvildzes Kaplāna–Meijera līkne pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (RECOURSE)



2. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna–Meijera līkne pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (RECOURSE)



Atjauninātajā OS analizē, kas veikta par 89% notikumu (N = 712), apstiprināta klīniski un statistiski nozīmīga dzīvildzes uzlabošanās, lietojot Lonsurf kopā ar BSC, salīdzinot ar placebo kopā ar BSC (riska attiecība: 0,69; 95% TI [no 0,59 līdz 0,81]; p < 0,0001) un OS mediāna attiecīgi 7,2 mēneši, salīdzinot ar 5,2 mēnešiem; 1 gada dzīvildzes rādītājs attiecīgi 27,1% un 16,6%.

OS un PFS ieguvumu novēroja konsekventi un visās nozīmīgajās iepriekš noteiktajās apakšgrupās, tajā skaitā pēc rases, ģeogrāfiskā reģiona, vecuma (< 65; ≥ 65), dzimuma, ECOG FS, KRAS statusa, laika kopš pirmo metastāžu diagnosticēšanas, metastātisko vietu skaita un primārā audzēja vietas. Lonsurf radītais dzīvildzes ieguvums saglabājās arī pēc koriģēšanas atbilstoši visiem nozīmīgajiem prognostiskajiem faktoriem, proti, laika kopš pirmo metastāžu diagnosticēšanas, ECOG FS un metastātisko vietu skaita (riska attiecība: 0,69; 95% TI [no 0,58 līdz 0,81]).

Sešdesmit viens procents (61%, N = 485) no visiem randomizētajiem pacientiem saņēma fluorpirimidīnu kā daļu no pēdējās ārstēšanas shēmas pirms randomizācijas, un 455 (94%) no viņiem fluorpirimidīns nebija efektīvs. Lonsurf radītais OS ieguvums saglabājās arī šiem pacientiem (risika attiecība: 0,75, 95% TI [no 0,59 līdz 0,94]).

Astoņpadsmit procenti (18%, N = 144) no visiem randomizētajiem pacientiem pirms randomizācijas saņēma regorafenibu. Lonsurf radītais OS ieguvums saglabājās arī šiem pacientiem (risika attiecība: 0,69, 95% TI [no 0,45 līdz 1,05]). Efekts saglabājās arī pacientiem, kuri iepriekš nebija ārstēti ar regorafenibu (risika attiecība: 0,69, 95% TI [no 0,57 līdz 0,83]).

DCR (pilnīga vai daļēja atbildes reakcija vai stabila slimība) rādītājs bija nozīmīgi lielāks pacientiem, kuri ārstēti ar Lonsurf (44 %, salīdzinot ar 16%, $p < 0,0001$).

Ārstēšana ar Lonsurf kopā ar BSC statistiski nozīmīgi pagarināja PS <2 periodu, salīdzinot ar placebo kopā ar BSC. Laika mediāna līdz PS ≥ 2 Lonsurf grupā un placebo grupā bija attiecīgi 5,7 mēneši un 4,0 mēneši, risika attiecība 0,66 (95% TI: [0,56; 0,78]), $p < 0,0001$.

Randomizēts III fāzes pētījums par Lonsurf un bevacizumaba kombināciju salīdzinājumā ar Lonsurf

Lonsurf un bevacizumaba kombinācijas klīniskā efektivitāte un drošums salīdzinājumā ar Lonsurf monoterapiju tika vērtēts starptautiskā, randomizētā, atklātā, III fāzes pētījumā (SUNLIGHT) pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi, kuri iepriekš bija ārstēti ar ne vairāk kā divām progresējošas slimības sistēmiskās terapijas shēmām, ieskaitot fluorpirimidīnu, irinotekānu, oksaliplatīnu, anti-VEGF monoklonālo antivielu un/vai anti-EGFR monoklonālo antivielu pacientiem ar RAS pirmatnējā tipa audzēju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze (*overall survival*, OS), bet galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS).

Pavisam tika randomizēti (1:1) 492 pacienti, lai saņemtu Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu (N=246) vai Lonsurf monoterapiju (N=246).

Pacienti saņēma Lonsurf (sākuļdeva 35 mg/m²) iekšķīgi divas reizes dienā katrā 28 dienu cikla 1.-5. un 8.-12. dienā atsevišķi vai kombinācijā ar bevacizumabu (5 mg/kg), ko ievadīja intravenozi ik pēc 2 nedēļām (1. un 15. dienā) katrā 4 nedēļu cikla laikā. Pacienti turpināja terapiju līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei (skatīt 4.2. apakšpunktu). Bevacizumaba monoterapija nebija atļauta.

Abu grupu sākotnējie raksturlielumi kopumā bija līdzsvaroti. Vecuma mediāna bija 63 gadi (diapazons: 20-90 gadi), no kuriem 44% bija ≥ 65 gadus veci un 12% ≥ 75 gadus veci, 52% pacientu bija vīrieši un 95% bija baltādainie, 46% pacientu ECOG PS vērtējums bija 0 un 54% pacientu ECOG PS vērtējums bija 1. Primārā slimības vieta bija resnā zarna (73%) vai taisnā zarna (27%). Kopumā 71% pacientu konstatēja RAS mutācijas audzēju. Ārstēšanas ilguma mediāna Lonsurf-bevacizumaba grupā bija 5 mēneši, bet Lonsurf grupā - 2 mēneši. Pavisam 92% pacientu progresējošs KRV iepriekš bija ārstēts saskaņā ar divām pretvēža terapijas shēmām, 5% bija ārstēti saskaņā vienu shēmu, bet 3% - saskaņā ar vairāk nekā divām terapijas shēmām. Visi pacienti iepriekš saņēma fluoropirimidīnu, irinotekānu un oksaliplatīnu, 72% pacientu iepriekš saņēma anti-VEGF monoklonālo antivielu, 94% pacientu ar RAS pirmatnēja tipa audzēju iepriekš saņēma anti-EGFR monoklonālo antivielu.

Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu nodrošināja statistiski ticamu OS un PFS uzlabojumu salīdzinājumā ar Lonsurf monoterapiju (skatīt 8. tabulu, kā arī 3. un 4. attēlu).

8. tabula. Efektivitātes rezultāti III fāzes klīniskajā pētījumā (SUNLIGHT) pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi

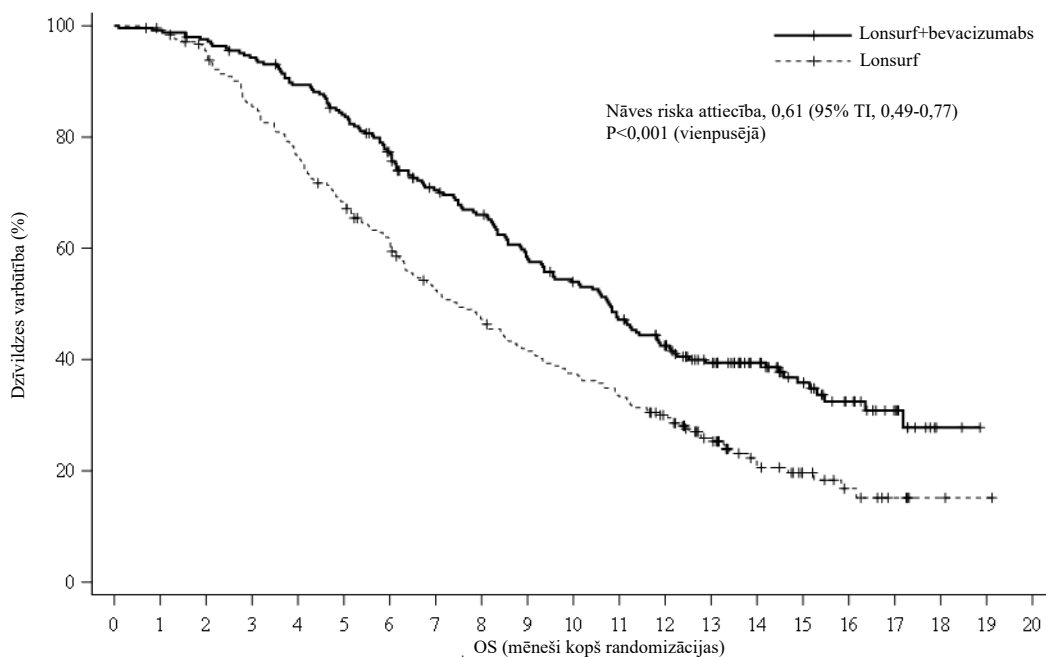
	Lonsurf kombinācijā ar bevacizumabu (N=246)	Lonsurf (N=246)
Vispārējā dzīvildze		
Nāves gadījumu skaits, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
OS mediāna (mēneši) ^a [95% TI] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Riska attiecība [95% TI]	0,61 [0,49, 0,77]	
P vērtība ^c	< 0,001 (vienpusējā)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (atbilstoši pētnieka vērtējumam)		
Slimības progresēšanas vai nāves gadījumu skaits, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
PFS mediāna (mēneši) ^a [95% TI] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Riska attiecība [95% TI]	0,44 [0,36, 0,54]	
P vērtība ^c	< 0,001 (vienpusējā)	

^a Kaplāna–Meijera metodes aprēķini.

^b *Brookmeyer* un *Crowley* metodoloģija.

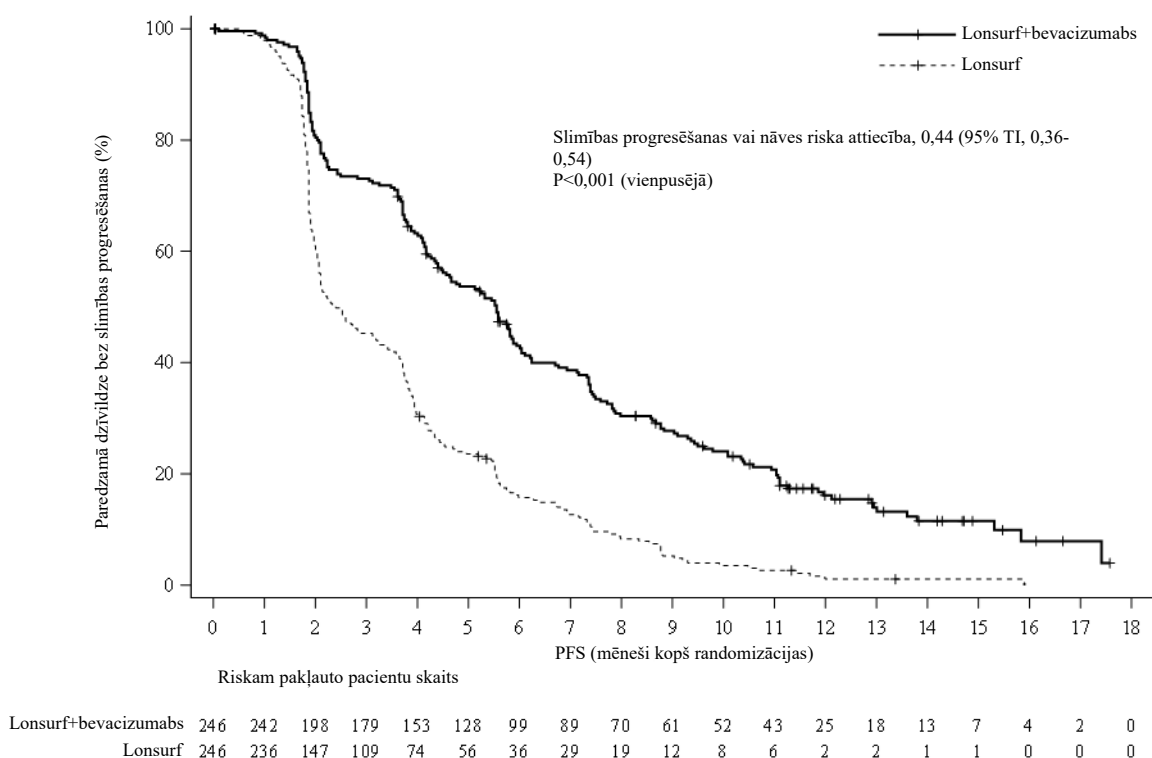
^c Stratificēts *log-rank* tests (faktori: reģions, laiks kopš pirmo metastāžu diagnosticēšanas, RAS statuss).

3. attēls. Vispārējās dzīvildzes Kaplāna–Meijera līknes pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (SUNLIGHT)



	Riskam pakļauto pacientu skaits																				
Lonsurf+bevacizumabs	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
Lonsurf	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

4. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna–Meijera līknes pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (SUNLIGHT)



OS un PFS ieguvums tika novērots konsekventi visās randomizācijas kategorijās un iepriekš noteiktajās apakšgrupās, tai skaitā apakšgrupās, kas veidotas atbilstoši dzimumam, vecumam (< 65 gadi, ≥ 65 gadi), primārās slimības lokalizācijai (labā puse, kreisā puse), ECOG funkcionālo spēju stāvoklim (0, ≥ 1), iepriekš veiktai ķirurģiskai rezekcijai, metastāžu vietu skaitam (1-2, ≥ 3), neutrofilo leikocītu un limfocītu attiecībai (NLR < 3, NLR ≥ 3), iepriekš metastātiskas slimības ārstēšanai izmantoto terapijas shēmu skaitam (1, ≥ 2), BRAF statusam, MSI statusam, iepriekšējai bevacizumaba lietošanai un turpmākai regorafeniba lietošanai.

Metastātisks kuņģa vēzis

Lonsurf klīnisko efektivitāti un drošumu vērtēja starptautiskā randomizētā dubultmaskētā placebo kontrolētā III fāzes klīniskajā pētījumā (TAGS), kurā piedalījās pacienti ar iepriekš ārstētu metastātisku kuņģa vēzi (tajā skaitā kuņģa un barības vada savienojuma daļas adenokarcinomu), kuri iepriekš saņēmuši vismaz divas ārstēšanas shēmas progresējošai slimībai, tajā skaitā fluoropirimidīnu-, plāfīnu- un vai nu taksānu-, vai arī irinotakānu saturošu ķīmijterapiju, un, ja piemērojams, pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2)-mērķētu terapiju. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vispārējā dzīvildze (*overall survival*, OS), un papildu efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), vispārējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate*, ORR) un slimības kontroles rādītājs (*disease control rate*, DCR), ECOG funkcionālā stāvokļa ≥2 pasliktināšanās brīdis un dzīves kvalitāte (DK). Pētnieks/vietējais radiologs izvērtēja audzēju pēc Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem (RECIST) versijas 1.1. ik pēc 8 nedēļām.

Kopumā 507 pacientus randomizēja attiecībā 2:1, lai saņemtu Lonsurf (N = 337) un labāko uzturošo aprūpi (*best supportive care*, BSC) vai placebo (N = 170) un BSC. Deva tika noteikta pēc BSA, sākot ar 35 mg/m². Pētījuma terapiju saņēma iekšķīgi divas reizes dienā, pēc rīta un vakara ēdienreizes, 5 dienas nedēļā, ar 2 dienu pārtraukumu, 2 nedēļas, kam sekoja 14 dienu pārtraukums; šādu terapiju atkārtoja ik pēc 4 nedēļām. Pacienti turpināja terapiju līdz slimības progresēšanai vai nepanesamai toksicitātei (skatīt 4.2. apakšpunktu).

507 randomizētajiem pacientiem vecuma mediāna bija 63 gadi, 73% bija vīrieši, 70% bija baltādainie, 16% aziāti un < 1% bija melnādainie/afroamerikāņi, un visiem pacientiem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funkcionālais stāvoklis (Performance Status, PS) sākumstāvoklī bija 0 vai 1. Primārais bija kuņģa (71,0%) vai kuņģa un barības vada savienojuma daļas (28,6%) vēzis vai abi (0,4%). Iepriekšēju metastātiskas slimības terapiju skaita mediāna bija 3. Gandrīz visi (99,8%) pacienti iepriekš saņēma fluorpirimidīnu, 100% iepriekš saņēma platīna terapiju, un 90,5% iepriekš saņēma taksānu terapiju. Aptuveni puse (55,4%) no pacientiem iepriekš saņēma irinotekānu, 33,3% iepriekš saņēma ramucirumabu, un 16,6% iepriekš saņēma HER2 mērķa terapiju Šīs 2 terapijas grupas tika salīdzinātas attiecībā pret demogrāfiskajām īpatnībām un slimības raksturojumu.

Pētījumā OS analīze, kas veikta kā iecerēts 76% (N = 384) gadījumu, parādīja, ka Lonsurf kopā ar BSC nodrošināja statistiski nozīmīgu OS uzlabojumu, salīdzinot ar placebo kopā ar BSC, riska attiecība (*hazard ratio*, HR) 0,69 (95% TI: 0,56; 0,85; vienaspusēji un divpusēji p lielumi bija attiecīgi 0,0003 un 0,0006), kas atbilst nāves riska samazinājumam par 31% Lonsurf grupā. OS mediāna bija 5,7 mēneši (95% TI: 4,8; 6,2) Lonsurf grupā, salīdzinot ar 3,6 mēnešiem (95% TI: 3,1; 4,1) placebo grupā; 1 gada dzīvildze attiecīgi 21,2% un 13,0%.

PFS nozīmīgi uzlabojās pacientiem, kuri saņēma Lonsurf kopā ar BSC, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo kopā ar BSC (HR 0,57; 95% TI [no 0,47 līdz 0,70]; p < 0,0001 (skatīt 9. tabulu, 5. un 6. attēlu).

9. tabula. Efektivitātes dati no III fāzes (TAGS) klīniskā pētījuma pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi

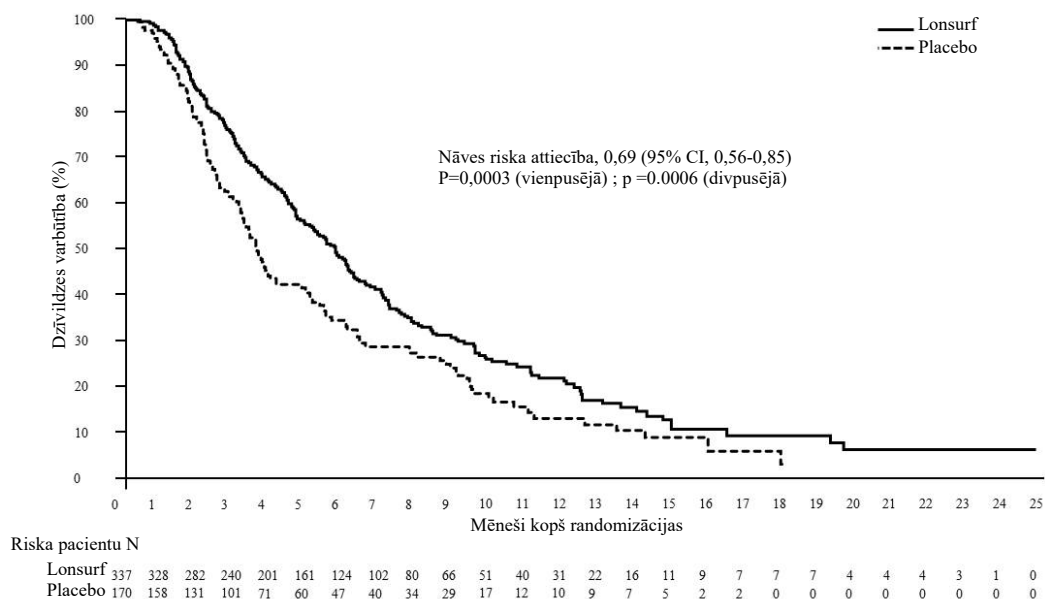
	Lonsurf kopā ar BSC (N=337)	Placebo kopā ar BSC (N=170)
Vispārējā dzīvildze		
Nāves gadījumu skaits, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
OS mediāna (mēneši) ^a [95% TI] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Riska attiecība [95 % TI]	0,69 [0,56; 0,85]	
P vērtība ^c	0,0003 (vienpusējā), 0,0006 (divpusējā)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Slimības progresēšanas vai nāves gadījumu skaits, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
PFS mediāna (mēneši) ^a [95% TI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Riska attiecība [95 % TI]	0,57 [0,47; 0,70]	
P vērtība ^c	< 0,0001 (vienpusējā un divpusējā)	

^a Kaplāna–Meijera metodes aprēķini.

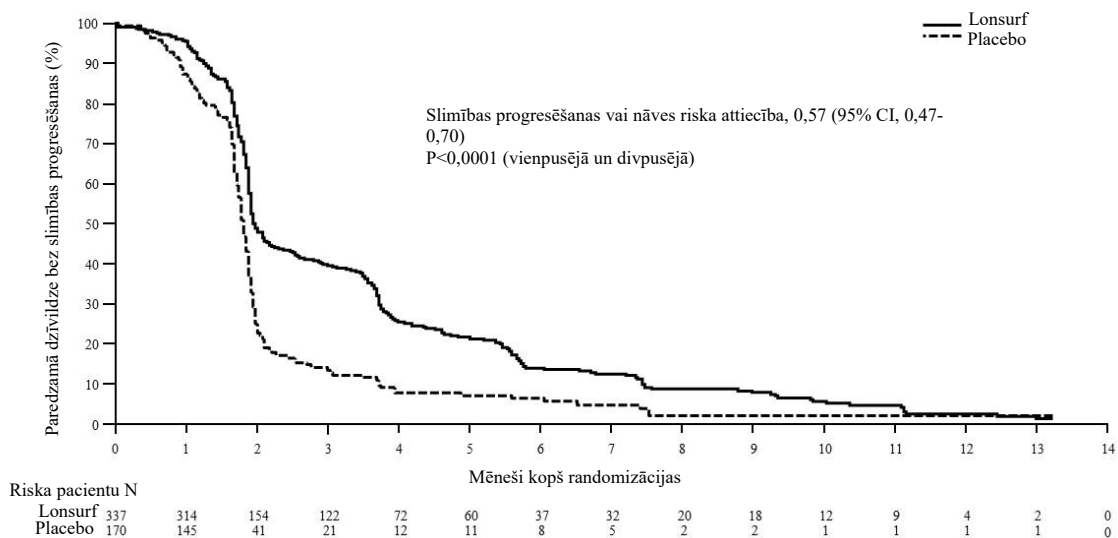
^b Brookmeyer un Crowley metodoloģija.

^c Stratificēts *log-rank* tests (faktori: ECOG stāvoklis sākumā, iepriekšēja ramucirumaba terapija)

5. attēls. Vispārējās dzīvildzes Kaplāna–Meijera līkne pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi (TAGS)



6. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna–Meijera līkne pacientiem ar metastātisku kuņģa vēzi (TAGS)



OS un PFS ieguvums tika pastāvīgi vērots visās randomizētajās kategorijās, visās iepriekš noteiktajās apakšgrupās, ieskaitot dzimumu, vecumu (< 65; ≥ 65 gadi), etnisko piederību, ECOG FS, iepriekš saņemtu ramucirumaba terapiju, iepriekš saņemtu irinotekāna terapiju, iepriekš saņemtu ārstēšanas shēmu skaitu (2; 3; > 4), iepriekšēju gastrektomiju, primāro audzēja vietu (kuņģī, kuņģa un barības vada savienojuma vietā) un HER2 statusu.

ORR (pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija) nebija nozīmīgāk augstāka pacientiem, kuri saņēma Lonsurf (4,5%, salīdzinot ar 2,1%, p vērtība = 0,2833), bet DCR (pilnīga atbildes reakcija vai daļēja atbildes reakcija, vai stabila slimība) bija nozīmīgi augstāka pacientiem, kuri saņēma Lonsurf (44,1%, salīdzinot ar 14,5%, p < 0,0001). Laika mediāna līdz ECOG funkcionālā stāvokļa pasliktinājumam līdz ≥ 2 bija 4,3 mēneši Lonsurf grupā, salīdzinot ar 2,3 mēnešiem placebo grupā ; riska attiecība 0,69 (95% TI: 0,562; 0,854), p vērtība = 0,0005.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Lonsurf refraktāra metastātiska kolorektālā vēža un refraktāra metastātiska kuņģa vēža ārstēšanu visās pediatrikās populācijas apakškopās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Dati par pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem:

- 87 pacienti (10%), apkopojot datus no RECOURSE un TAGS pētījumiem, kuros 2 pacienti bija 85 gadu vecumā vai vecāki, kuri ārstēti ar Lonsurf, ir ierobežoti. Lonsurf ietekme uz vispārējo dzīvildzi pacientiem vecumā <65 gadiem un ≥65 gadiem bija līdzīga. SUNLIGHT pētījumā 58 pacienti (12%) bija 75 gadus veci un vecāki, no kuriem 1 pacients bija 85 gadus vecs vai vecāks. Lonsurf un bevacicumaba kombinācijas ietekme uz vispārējo dzīvildzi < 65 un ≥ 65 gadus veciem pacientiem bija līdzīga.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc Lonsurf ar [¹⁴C]-trifluridīnu iekšķīgas lietošanas vismaz 57% no lietotās trifluridīna devas uzsūcās, un tikai 3% no devas tika izvadīti ar fēcēm. Pēc Lonsurf ar [¹⁴C]-tipiracila hidrohlorīdu iekšķīgas lietošanas vismaz 27% no lietotās tipiracila hidrohlorīda devas uzsūcās, un 50% no kopējās radioaktivitātes devas konstatēja fēcēs, kas liecina par vidēju tipiracila hidrohlorīda uzsūkšanos no kuņģa-zarnu trakta.

Pēc vienreizējas Lonsurf devas (35 mg/m²) lietošanas pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju vidējais laiks līdz trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda maksimālajai koncentrācijai plazmā (t_{max}) bija attiecīgi aptuveni 2 stundas un 3 stundas.

Vairāku Lonsurf devu (35 mg/m² deva divas reizes dienā 5 dienas nedēļā ar 2 dienu pārtraukumu divas nedēļas, pēc tam ievērojot 14 dienu ilgu pārtraukumu, kad zāles nelietoja, un atkārtot šādu ciklu ik pēc četrām nedēļām) farmakokinētikas (FK) analīzē, laukums zem trifluridīna koncentrācijas-laika līknes no laika punkta „0” līdz pēdējai izmēramajai koncentrācijai (AUC_{0-last}) bija aptuveni 3 reizes lielāks, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni 2 reizes augstāka pēc vairāku Lonsurf devu lietošanas (1. cikla 12. diena) nekā pēc vienreizējas devas (1. cikla 1. diena).

Tomēr nenovēroja tipiracila hidrohlorīda uzkrāšanos, un nebija arī tālākas trifluridīna uzkrāšanās turpmākajos Lonsurf lietošanas ciklos (2. un 3. cikla 12. dienā). Pēc vairāku Lonsurf devu (35 mg/m² divas reizes dienā) lietošanas pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju vidējais laiks līdz trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda maksimālajai koncentrācijai plazmā (t_{max}), bija attiecīgi aptuveni 2 stundas un 3 stundas.

Tipiracila hidrohlorīda devums

Vienreizējas Lonsurf devas (35 mg/m²) lietošanas gadījumā trifluridīna vidējais zemlīknes laukums (AUC_{0-last}) bija 37 reizes lielāks, C_{max} — 22 reizes augstāka, un mainība mazāka, salīdzinot ar trifluridīna viena paša lietošanu (35 mg/m²).

Uztura ietekme

Lietojot vienreizēju Lonsurf devu (35 mg/m²) 14 pacientiem ar norobežotiem audzējiem pēc standartizētas maltītes ar augstu tauku saturu un augstu kaloritāti, laukums zem trifluridīna koncentrācijas-laika līknes (AUC) nemainījās, bet trifluridīna C_{max} un tipiracila hidrohlorīda C_{max} un AUC vērtības bija aptuveni par 40 % mazākas nekā tad, ja šīs zāles lietoja tukšā dūšā. Klīniskajos pētījumos Lonsurf lietoja 1 stundas laikā pēc rīta un vakara ēdienreizes pabeigšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

96 % trifluridīna cilvēka plazmā saistās pie olbaltumvielām, un trifluridīns cilvēka serumā pamatā saistās pie albumīniem. Ar plazmas olbaltumvielām saistījās mazāk par 8 % tipiracila hidrohlorīda. Pēc vienreizējas Lonsurf devas (35 mg/m²) lietošanas pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda šķietamais izklijes tilpums (Vd/F) bija attiecīgi 21 litri un 333 litri.

Biotransformācija

Trifluridīns galvenokārt tika eliminēts metabolizējoties ar TF-āzes starpniecību un veidojoties neaktīvam metabolītam FTY. Absorbētais trifluridīns tika metabolizēts un izvadīts ar urīnu FTY un trifluridīna glikuronīda izomēru veidā. Konstatēti arī citi mazāk nozīmīgi metabolīti 5-karboksiuracils un 5-karboksi-2'-deoksuriidīns, taču to koncentrācija plazmā un urīna bija zema vai niecīga.

Tipiracila hidrohlorīds netika metabolizēts cilvēka aknu S9 vai saldētā veidā saglabātos cilvēka hepatocītos. Tipiracila hidrohlorīds bija galvenā sastāvdaļa, un 6-hidroksimetiluracils konsekvēnti bija galvenais metabolīts cilvēka plazmā, urīnā un fēcēs.

Eliminācija

Pēc vairāku Lonsurf devu lietošanas, ievērojot ieteicamo devu un shēmu, trifluridīna vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) 1. cikla 1. dienā un 1. cikla 12. dienā bija attiecīgi 1,4 stundas un 2,1 stunda. Tipiracila hidrohlorīda vidējās $t_{1/2}$ vērtības 1. cikla 1. dienā un 1. cikla 12. dienā bija attiecīgi 2,1 stunda un 2,4 stundas.

Pēc vienreizējas Lonsurf devas (35 mg/m²) lietošanas pacientiem ar progresējošu norobežotu audzēju trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (CL/F) bija attiecīgi 10,5 litri/h un 109 litri/h.

Pēc vienreizējas Lonsurf ar [¹⁴C]-trifluridīnu devas lietošanas kopējā kumulatīvā radioaktivitātes ekskrecija bija 60% no lietotās devas. Lielākā daļa atgūtās radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu (55% devas) 24 stundu laikā, un ekskrecija ar fēcēm un izelpas gaisu abiem savienojumiem bija mazāka par 3%. Pēc vienreizējas Lonsurf ar [¹⁴C]-tipiracila hidrohlorīdu devas lietošanas atgūtā radioaktivitāte bija 77% no devas, ko veidoja 27% ekskrecija ar urīnu un 50% ekskrecija ar fēcēm.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu noteikšanas pētījumā (no 15 līdz 35 mg/m² divas reizes dienā) trifluridīna AUC laikā no 0 līdz 10 stundām (AUC₀₋₁₀) bija tendence palielināties vairāk, nekā būtu paredzams, pamatojoties uz devas palielināšanos, taču trifluridīna klīrenss pēc iekšķīgas lietošanas (CL/F) un šķietamais izklijes tilpums (Vd/F) devu diapazonā no 20 līdz 35 mg/m² visumā bija konstants. Pārējie trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda iedarbības rādītāji bija proporcionāli devai.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Vecums, dzimums un rase

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecums, dzimums vai rase klīniski nozīmīgi neietekmē trifluridīna vai tipiracila hidrohlorīda FK.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā RECURSE 306 no 533 pacientiem, kuri saņēma Lonsurf (57%), nieru darbība bija normas robežās (CrCl \geq 90 ml/min), 178 pacientiem (33%) bija viegli nieru darbības traucējumi (CrCl no 60 līdz 89 ml/min), un 47 (9%) bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (CrCl no 30 līdz 59 ml/min);

par 2 pacientiem nebija datu. Šajā pētījumā neiesaistīja pacientus ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, Lonsurf iedarbība pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl = no 60 līdz 89 ml/min) bija līdzīga kā pacientiem ar normāliem nieru darbības rādītājiem (CrCl \geq 90 ml/min). Vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā novēroja lielāku Lonsurf iedarbību (CrCl = no 30 līdz 59 ml/min). Aprēķinātais (CrCl) bija nozīmīga CL/F kovariāta gan trifluridīna, gan tipiracila hidrohlorīda galīgajos modeļos. Vidējā relatīvā AUC attiecība pacientiem ar viegliem (n=38) un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (n=16), salīdzinot ar pacientiem, kuriem bija normāli nieru darbības rādītāji (n=84), bija attiecīgi 1,31 un 1,43 trifluridīnam un 1,34 un 1,65 tipiracila hidrohlorīdam.

Īpašā pētījumā vērtēja trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda farmakokinētiku onkoloģiskajiem pacientiem ar normālu nieru darbību (CrCl \geq 90 mL/min, N=12), viegliem nieru darbības traucējumiem (CrCl = no 60 līdz 89 mL/min, N=12), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl = no 30 līdz 59 mL/min, N=11) vai smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl = no 15 līdz 29 mL/min, N=8). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma pielāgotu sākumdevu 20 mg/m² divas reizes dienā (samazinot līdz 15 mg/m² divreiz dienā, ņemot vērā individuālo drošumu un panesamību). Nieru darbības traucējumu rezultāts pēc atkārtotas lietošanas bija trifluridīna kopējās iedarbības palielināšanās 1,6 un 1,4 reizes attiecīgi pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību; C_{max} palika nemainīgs. Kopējā tipiracila hidrohlorīda iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem pēc atkārtotas ievadīšanas bija attiecīgi 2,3 un 4,1 reizes augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību; tas ir saistīts ar mazāku klīrensu, palielinoties nieru darbības traucējumiem. Trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda FK nav pētīta pacientiem nieru slimību terminālā stadijā (CrCl < 15 mL/min vai nepieciešama dialīze) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, aknu darbības rādītāji, tajā skaitā sārmainā fosfatāze (ALP, 36–2322 V/l), aspartāta aminotransferāze (AsAT, 11–197 V/L), alanīna aminotransferāze (ALAT, 5–182 V/l) un kopējais bilirubīna līmenis (0,17–3,20 mg/dl) nebija nozīmīgas trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda FK rādītāju kovariātas. Konstatēts, ka seruma albumīni būtiski ietekmē trifluridīna klīrensu, un korelācija ir negatīva. Zemām albumīna vērtībām, t. i., no 2,2 līdz 3,5 g/dl, atbilstošās klīrensa vērtības bija robežās no 4,2 līdz 3,1 l/h.

Īpašā pētījumā vērtēja trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda FK onkoloģiskajiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi B un C grupa pēc Nacionālā Vēža institūta [National Cancer Institute, NCI] kritērijiem) un pacientiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem. Balstoties uz ierobežotiem datiem ar ievērojamu mainīgumu, nenovēroja statistiski nozīmīgu atšķirību farmakokinētikā pacientiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem un pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Ne trifluridīnam, ne tipiracila hidrohlorīdam netika novērota korelācija starp FK raksturlielumiem un AsAT un/vai kopējo bilirubīna daudzumu asinīs. Trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) un uzkrāšanās attiecība bija līdzīgi pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, kā arī pacientiem ar normāliem aknu darbības rādītājiem.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešams koriģēt sākumdevu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gastrektomija

Gastrektomijas ietekmi uz FK rādītājiem populācijas FK analīzē nevarēja noteikt, jo bija tikai daži pacienti, kuriem bija veikta gastrektomija (1 % no pacientu kopskaita).

Mijiedarbības pētījumi *in vitro*

Trifluridīns ir TF-āzes substrāts, taču to nemetabolizē citohroms P450 (CYP). Tipiracila hidrohlorīds netiek metabolizēts ne cilvēka aknu S9, ne saldētā veidā saglabātos hepatocītos.

In vitro pētījumi liecināja, ka trifluridīns, tipiracila hidrohlorīds un FTY (trifluridīna neaktīvais metabolīts) neinhībē pārbaudītās CYP izoformas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4/5). Novērtēšana *in vitro* liecināja, ka trifluridīns, tipiracila hidrohlorīds un FTY neinducēja cilvēka CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4/5, tāpēc nav paredzams, ka trifluridīns un tipiracila hidrohlorīds varētu izraisīt vai būt pakļauti būtiskai CYP mediētai zāļu mijiedarbībai.

Trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda novērtēšanu *in vitro* veica, izmantojot cilvēka uzņemšanas un izplūdes transporta olbaltumvielas (trifluridīns ar MDR1, OATP1B1, OATP1B3 un BCRP; tipiracila hidrohlorīds ar OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 un BCRP). Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, ne trifluridīns, ne tipiracila hidrohlorīds nav cilvēka uzņemšanas un izplūdes transporta olbaltumvielu, izņemot OCT2 un MATE1, inhibitori vai substrāti. Tipiracila hidrohlorīds inhibēja OCT2 un MATE1 *in vitro*, taču tādā koncentrācijā, kas ir būtiski augstāka par C_{max} cilvēka plazmā līdzsvara stāvoklī. Tāpēc ir maz ticams, ka, lietojot ieteicamo devu, tas varētu izraisīt mijiedarbību ar citām zālēm OCT2 un MATE1 inhibēšanas dēļ. Lietojot Lonsurf vienlaicīgi ar OCT2 un MATE1 inhibitoriem, varētu būt ietekme uz tipiracila hidrohlorīda transportu, ko nodrošina OCT2 un MATE1.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Lonsurf efektivitāti un drošumu pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi salīdzināja augstas iedarbības grupā (> mediāna) un zemas iedarbības grupā (\leq mediāna), pamatojoties uz trifluridīna AUC vērtības mediānu. Lielas zemlīknes laukuma vērtības grupā OS rādītāji bija labāki nekā mazas zemlīknes laukuma vērtības grupā (OS mediāna attiecīgi 9,3 mēneši un 8,1 mēnesis). Visā novērošanas periodā visās zemlīknes laukuma vērtību grupās rādītāji bija labāki nekā placebo grupā. Lielas trifluridīna zemlīknes laukuma vērtības grupā ≥ 3 pakāpes neitropēnijas sastopamība (47,8 %) bija lielāka nekā zemas trifluridīna zemlīknes laukuma vērtības grupā (30,4 %).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Trifluridīna/tipiracila hidrohlorīda toksikoloģisko novērtēšanu veica ar žurkām, suņiem un pērtiķiem. Identificētie mērķa orgāni bija limfātiskā un asinsrades sistēma un kuņģa-zarnu trakts. Visas pārmaiņas, t. i., leikopēnija, anēmija, kaulu smadzeņu hipoplāzija, atrofiskas izmaiņas limfātiskajos un asinsrades audos un kuņģa zarnu traktā, bija atgriezeniskas 9 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Žurkām, kurām lietoja trifluridīnu/tipiracila hidrohlorīdu, novēroja zobu izbalēšanu, lūšanu un maloklūziju; šīs parādības uzskata par specifiskām grauzējiem, kas nav raksturīgas cilvēkiem.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu trifluridīna/tipiracila hidrohlorīda iespējamo kancerogenitāti, nav veikti. Trifluridīnam ir pierādīta genotoksiska iedarbība baktēriju reversās mutācijas testā, hromosomu aberāciju testā zīdītāju šūnu kultūrās un peļu mikrokodolu testā. Tāpēc Lonsurf jāuzskata par iespējami kancerogēnu vielu.

Reproduktīvā toksicitāte

Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti neliecina par trifluridīna un tipiracila hidrohlorīda ietekmi uz žurku tēviņu un mātišu fertilitāti. Žurku mātītēm novēroto dzelteno ķermeņu un ieligzdojušos embriju skaita palielināšanos, lietojot lielas devas, neuzskatīja par nevēlamu ietekmi (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pierādīts, ka grūsnām žurkām Lonsurf izraisa embriju un augļu bojāeju un embriju un augļu toksicitāti, lietojot devas, kas mazākas par klīniskās iedarbības devām. Peri-/postnatālās attīstības toksicitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Preželatinēta ciete (kukurūzas)
Stearīnskābe

Tabletes apvalks

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze
Makrogols (8000)
Titāna dioksīds (E171)
Magnija stearāts

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze
Makrogols (8000)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Magnija stearāts

Tinte apdrukai

Šellaka
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)
Karnauba vasks
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteris ar laminētu mitruma savācēju (kalcijs oksīds) ar 10 tabletēm.

Katrā iepakojumā ir 20, 40 vai 60 apvalkoto tablešu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pēc rīkošanās ar tabletēm jāmazgā rokas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1096/001-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 25. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 14. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg apvalkotās tabletes
trifluridīnum/tipiracilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg trifluridīna un 6,14 mg tipiracila (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes
40 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1096/001 20 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1096/002 40 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1096/003 60 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg tabletes
trifluridinum/tipiracilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Les Laboratoires Servier

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lonsurf 20 mg/8,19 mg apvalkotās tabletes
trifluridinum/tipiracilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg trifluridīna un 8,19 mg tipiracila (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu, sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes
40 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284, Suresnes Cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1096/004 20 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1096/005 40 apvalkotās tabletes
EU/1/16/1096/006 60 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kas ietver unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tabletes
trifluridinum/tipiracilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Les Laboratoires Servier

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lonsurf 15 mg/6,14 mg apvalkotās tabletes

Lonsurf 20 mg/8,19 mg apvalkotās tabletes
trifluridinum/tipiracilum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lonsurf un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lonsurf lietošanas
3. Kā lietot Lonsurf
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lonsurf
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lonsurf un kādam nolūkam to lieto

Lonsurf ir pretvēža ķīmijterapijas veids, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par „citostatiskiem antimetabolītu līdzekļiem”.

Lonsurf sastāvā ir divas dažādas aktīvās vielas: trifluridīns un tipiracils.

- Trifluridīns aptur vēža šūnu augšanu.
- Tipiracils aptur trifluridīna sašķelšanu organismā, palīdzot trifluridīnam ilgāk darboties.

Lonsurf izmanto, lai ārstētu pieaugušos cilvēkus ar resnās vai taisnās zarnas vēzi, ko dažkārt sauc par “kolorektālo” vēzi, un kuņģa vēzi (ieskaitot kuņģa un barības vada savienojuma daļas vēzi).

- To lieto, ja vēzis ir izplatījies uz citām organisma daļām (metastāzes).
- To lieto, ja citi ārstēšanas līdzekļi nav bijuši iedarbīgi vai nav Jums piemēroti.

Lonsurf var lietot kombinācijā ar bevacizumabu. Ir svarīgi izlasīt arī bevacizumaba lietošanas instrukciju. Ja Jums ir kādi jautājumi par šīm zālēm, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Lonsurf lietošanas

Nelietojiet Lonsurf šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret trifluridīnu vai tipiracilu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Nelietojiet Lonsurf, ja iepriekš minētais attiecas uz Jums. Ja šaubāties, pirms Lonsurf lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lonsurf lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi;
- Jums ir aknu darbības traucējumi.

Ja šaubāties, pirms Lonsurf lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšana var izraisīt šādas blakusparādības (skatīt 4. punktu):

- samazināts noteikta leikocītu veida skaits (neitropēnija); šie leikocīti ir svarīgi, lai aizsargātu organismu pret bakteriālām un sēnīšu infekcijām. Neitropēnijas rezultātā var rasties drudzis (febrila neitropēnija) un asins infekcija (septisks šoks);
- samazināts eritrocītu skaits (anēmija);
- samazināts trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija); trombocīti ir svarīgi, lai apturētu asiņošanu, un darbojas, salīpot un nosprostojot asinsvadu;
- kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi.

Izmeklējumi un pārbaudes

Pirms katra Lonsurf cikla ārsts Jums veiks asins analīzes. Jauns cikls sākas ik pēc 4 nedēļām. Šādas analīzes ir nepieciešamas, jo Lonsurf dažkārt var ietekmēt asins šūnas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka tās varētu nedarboties vai nebūt drošas.

Citas zāles un Lonsurf

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu valsts līdzekļiem. Tas vajadzīgs tādēļ, ka Lonsurf var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt Lonsurf iedarbību.

Īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat zāles, ko izmanto HIV ārstēšanai, piemēram, zidovudīnu. Tas ir tāpēc, ka zidovudīns var nedarboties tikpat labi, ja Jūs lietojat Lonsurf.

Konsultējieties ar ārstu par to, vai pāriet uz citu HIV zāļu lietošanu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Lonsurf lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Lonsurf var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.

Ja Jums iestāsies grūtniecība, Jums un Jūsu ārstam vajadzēs izlemt, vai Lonsurf radītais ieguvums ir lielāks par kaitējuma bērnam risku.

Lonsurf lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai Lonsurf nonāk mātes pienā.

Kontracepcija

Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Tas ir tādēļ, ka zāles var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.

Jums un Jūsu partnerim šo zāļu lietošanas laikā jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes. Jums tas jādara arī 6 mēnešus pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Ja Jums vai Jūsu partnerei šajā laikā iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Fertilitāte

Lonsurf var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnu. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai Lonsurf ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekļus un neizmantojiet nekādus rīkus vai mehānismus, ja Jums ir simptomi, kas ietekmē Jūsu koncentrēšanās un reakcijas spēju.

Lonsurf satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot Lonsurf

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz jālieto

- Ārsts izlems, kāda ir Jums piemērota deva — tā ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un auguma garuma, kā arī no tā, vai Jums ir nieru darbības traucējumi.
- Pieejami divi Lonsurf stiprumi. Ārsts var parakstīt abus stiprumus, lai veidotos Jums parakstītā deva.
- Ārsts pastāstīs, cik tablešu Jums jālieto katrā reizē.
- Jūs lietosiet zāļu devu 2 reizes dienā.

Kad lietot Lonsurf

Pirmajās divās nedēļās Jūs lietosiet Lonsurf 10 dienas, un pēc tam būs divu nedēļu pārtraukums. Šādu četru nedēļu periodu sauc par „ciklu”. Konkrētā zāļu lietošanas shēma ir šāda:

- **1. nedēļa**
 - 5 dienas jālieto zāļu deva 2 reizes dienā.
 - Pēc tam 2 dienu pārtraukums — zāles nav jālieto.
- **2. nedēļa**
 - 5 dienas jālieto zāļu deva 2 reizes dienā.
 - Pēc tam 2 dienu pārtraukums — zāles nav jālieto.
- **3. nedēļa**
 - Zāles nav jālieto.
- **4. nedēļa**
 - Zāles nav jālieto.

Pēc tam atkal sākas jauns 4 nedēļu cikls ar tādu pašu shēmu, kā aprakstīts iepriekš.

Kā lietot šīs zāles

- Šīs zāles jālieto iekšķīgi.
- Norijiet tabletes veselās, uzdzerot glāzi ūdens.
- Zāles jālieto 1 stundas laikā pēc rīta un vakara ēdienreizēm.
- Pēc rīkošanās ar šīm zālēm nomazgājiet rokas.

Ja esat lietojis Lonsurf vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Lonsurf vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi savu(-s) zāļu iepakojumu(-s).

Ja esat aizmirsis lietot Lonsurf

- Ja esat aizmirsis lietot zāļu devu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar bevacizumabu, šīs zāles var izraisīt šādas blakusparādības:

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties vērsieties pie ārsta, ja pamanāt jebkuru no šādām nopietnām blakusparādībām (daudzas no blakusparādībām var konstatēt, veicot laboratoriskus izmeklējumus — piemēram, blakusparādības, kas ietekmē asins šūnas).

- Neitropēnija (*ļoti bieži*), febrila neitropēnija (*bieži*) un septisks šoks (*reti*). Pazīmes ir drebuļi, drudzis, svīšana vai citas bakteriālas vai sēnīšu infekcijas pazīmes (skatīt 2. punktu).
- Anēmija (*ļoti bieži*). Pazīmes ir elpas trūkums, nogurums vai bālums (skatīt 2. punktu).
- Vemšana (*ļoti bieži*) un caureja (*ļoti bieži*), kas, ja ir smagas vai ilgstošas, var izraisīt dehidratāciju.
- Smagi kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi: sāpes vēderā (*bieži*), ascīts (*reti*), kolīts (*retāk*), akūts pankreatīts (*reti*), ileuss (*retāk*) un subileuss (*reti*). Pazīmes ir stipras sāpes kuņģī vai vēderā, kas var būt saistītas ar vemšanu, pilnīgs vai daļējs zarnu nosprostošanās, drudzis vai vēdera pietūkums.
- Trombocitopēnija (*ļoti bieži*). Pazīmes ir neparasti asinsizplūdumi vai asiņošana (skatīt 2. punktu).
- Plaušu embolija (*retāk*): asins trombi plaušās. Pazīmes ir elpas trūkums un sāpes krūškurvī vai kājās.
- Ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību pacientiem, kuri lietoja šīs zāles. Pazīmes ir apgrūtināta elpošana un elpas trūkums kopā ar klepu vai drudzi.

Dažas no šīm nopietnajām blakusparādībām var izraisīt nāvi.

Citas blakusparādības

Ja novērojat jebkuru no tālāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to ārstam. Daudzas no šīm blakusparādībām atklāj laboratoriskajos izmeklējumos – piemēram, tās, kuras ietekmē asins šūnas. Ārsts vērtēs, vai Jūsu analīžu rezultātos neparādās šādas blakusparādības.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Samazināta ēstgriba.
- Izteikts nogurums (nespēks).
- Slikta dūša.
- Samazināts balto asins šūnu, ko sauc par leukocītiem, skaits — tas var paaugstināt infekciju risku.
- Mutes gļotādas pietūkums.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Drudzis.
- Matu izkrišana.
- Ķermeņa masas samazināšanās.
- Garšas izmaiņas.
- Aizcietējums.
- Slikta vispārējā pašsajūta (savārgums).
- Zems albumīnu līmenis asinīs.
- Palielināts bilirubīna daudzums asinīs — tas var izraisīt ādas vai acu dzelti.
- Samazināts balto asins šūnu, ko sauc par limfocītiem, skaits — tas var paaugstināt infekciju risku.
- Plaukstu, kāju vai pēdu pietūkums.

- Sāpes vai bojājumi mutē.
- Gļotādu pietūkums — var būt degunā, rīklē, acīs, makstī, plaušās vai zarnās.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.
- Olbaltumvielas urīnā.
- Izsitumi, niezoša vai sausa āda.
- Elpas trūkums, elpceļu vai plaušu, krūškurvja infekcijas.
- Vīrusinfekcija.
- Sāpes locītavās.
- Reibonis, galvassāpes.
- Paaugstināts asinsspiediens.
- Mutes čūlas.
- Muskuļu sāpes.

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Zems asinsspiediens.
- Asinsanalīžu rezultāti, kas liecina par asinsreces traucējumiem, kuru dēļ var būt nosliece uz asiņošanu.
- Pamanāmāki sirdspuksti, sāpes krūškurvī.
- Patoloģiski pātrināts vai palēnināts pulss.
- Palielināts leukocītu skaits.
- Palielināts asins šūnu, ko sauc par monocītiem, skaits.
- Paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis asinīs.
- Zems fosfātu, nātrija, kālija vai kalcija līmenis asinīs.
- Samazināts balto asins šūnu, ko sauc par monocītiem, skaits — tas var paaugstināt infekciju risku.
- Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija), paaugstināts urīnvielas, kreatinīna vai kālija līmenis Jūsu asinīs.
- Asinsanalīžu rezultāti, kas liecina par iekaisumu (palielināts C-reaktīvā proteīna daudzums).
- „Galvas griešanās” sajūta (vertigo).
- Tekošs vai asiņojošs deguns, problēmas ar deguna blakusdobumiem.
- Kakla sāpes, aizsmakusi balss, problēmas ar balsi.
- Acu apsārtums, acu nieze, acu infekcijas, acu asarošana.
- Organisma atūdeņošanās.
- Uzpūsts vēders, gāzu izdalīšanās, gremošanas traucējumi.
- Iekaisums kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļā.
- Pietūkums vai asiņošana zarnu traktā.
- Iekaisums vai palielināts skābes daudzums kuņģī vai barības vadā, atvilnis.
- Sāpīga mēle, rīstīšanās.
- Zobu kariess, zobu bojājumi, smaganu infekcijas.
- Ādas pietūkums.
- Sāpes vai diskomforts rokās vai kājās.
- Sāpes, tajā skaitā vēža izraisītas sāpes.
- Kaulu sāpes, muskuļu vājums vai spazmas.
- Salšanas sajūta vai salšana.
- Roze (sāpes un pūslīšveida izsitumi uz ādas virs nervu ceļiem, ko skāris *Herpes zoster* vīrusa izraisīts nervu iekaisums).
- Aknu bojājums.
- Žultsvadu iekaisums vai infekcija.
- Nieru mazspēja.
- Klepus, deguna blakusdobumu, rīkles, infekcija.
- Urīnpūšļa infekcija.
- Asinis urīnā.
- Urinēšanas traucējumi (urīna aizture), nespēja kontrolēt urīnpūsli (urīna nesaturēšana).
- Menstruālā cikla izmaiņas.
- Trauksmainība.

- Mazāk smagi neiroloģiski traucējumi.
- Virs ādas virsmas pacelti, niezoši izsitumi, nātrene, pinnes.
- Pastiprināta svīšana, nagu bojājumi.
- Miega vai iemigšanas traucējumi.
- Notirpuma sajūta vai durstīšanas sajūta plaukstās vai pēdās.
- Plaukstu un pēdu apakšdaļu apsārtums, pietūkums un sāpes (plaukstu-pēdu sindroms).

Reti: var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Iekaisums un infekcija zarnu traktā.
- Atlēta pēda — pēdu sēnīšu infekcija, rauga sēnīšu infekcijas.
- Samazināts balto asins šūnu, ko sauc par granulocītiem, skaits — tas var paaugstināt infekciju risku.
- Pietūkums vai sāpes kāju īkšķos.
- Pietūkums locītavās.
- Paaugstināts sāļu līmenis asinīs.
- Dedzinoša sajūta, nepatīkama, pastiprināta pieskāriena sajūta, pieskāriena sajūtas zudums.
- Ģībonis (sinkope).
- Redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze, redzes dubultošanās, pavājināta redze, katarakta.
- Sausas acis.
- Ausu sāpes.
- Iekaisums kuņģa-zarnu traukta augšējā daļā.
- Sāpes kuņģa-zarnu traukta augšējā vai apakšējā daļā.
- Šķidrums uzkrāšanās plaušās.
- Nepatīkami smakojoša elpa, smaganu bojājumi, asiņojošas smaganas.
- Polipi mutes dobumā.
- Iekaisums vai asiņošana zarnu traktā.
- Žultsvadu diametra palielināšanās.
- Piepampusi, sarkana āda, pūšļi, ādas lobīšanās.
- Jūtīgums pret gaismu.
- Urīnpūšļa iekaisums.
- Izmānīti urīna analīžu rezultāti.
- Trombi, piemēram, galvas smadzenēs vai kājās.
- Izmaiņas sirds aktivitātes pierakstā (EKG — elektrokardiogrammā).
- Zems kopējais olbaltumvielu līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lonsurf

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastītes vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lonsurf satur

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg apvalkotā tablete

- Aktīvās vielas ir trifluridīns un tipiracils. Katra apvalkotā tablete satur 15 mg trifluridīna un 6,14 mg tipiracila.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, preželatinēta ciete (kukurūzas) un stearīnskābe (skatīt 2. punktu "Lonsurf satur laktozi").
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols (8000), titāna dioksīds (E171) un magnija stearāts.
 - Tinte apdrukai: šellaka, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), indigo karmīna alumīnija laka (E132), karnauba vasks un talki.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg apvalkotā tablete

- Aktīvās vielas ir trifluridīns un tipiracils. Katra apvalkotā tablete satur 20 mg trifluridīna un 8,19 mg tipiracila.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, preželatinēta ciete (kukurūzas) un stearīnskābe (skatīt 2. punktu "Lonsurf satur laktozi").
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols (8000), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un magnija stearāts.
 - Tinte apdrukai: šellaka, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), indigo karmīna alumīnija laka (E132), karnauba vasks un talki.

Lonsurf ārējais izskats un iepakojums

- Lonsurf 15 mg/6,14 mg ir balta, abpusēji izliekta, apaļa apvalkotā tablete, kurai ar pelēku tinti vienā pusē uzdrukāts "15", bet otrā pusē — "102" un "15 mg".
- Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg ir gaiši sarkana, abpusēji izliekta, apaļa apvalkotā tablete, kurai ar pelēku tinti vienā pusē uzdrukāts "20", bet otrā pusē — "102" un "20 mg".

Katrā iepakojumā ir 20 apvalkoto tablešu (2 blisteri ar 10 tabletēm katrā) vai 40 apvalkoto tablešu (4 blisteri ar 10 tabletēm katrā), vai 60 apvalkoto tablešu (6 blisteri ar 10 tabletēm katrā). Katrā blistera folijā ir iestrādāts desikants.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francija

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Lietuva
UAB „SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

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

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

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

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

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

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

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

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

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

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

Sverige

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

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel.: +371 67502039

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.