

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

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

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lonsurf majú predpisovať lekári so skúsenosťami s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Lonsurfu u dospelých je 35 mg/m²/dávku, podávaná perorálne, dvakrát denne 1. až 5. deň a 8. až 12. deň každého 28-dňového cyklu tak dlho, pokiaľ sa pozoruje prínos liečby alebo pokiaľ sa nevyskytne neprimeraná toxicita (pozri časť 4.4).

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

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

Tabuľka 1 – Výpočet začiatkovej dávky podľa plochy povrchu tela (BSA)

Začiatková dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denne)	Počet tabliet na dávku (2x denne)		Celková denná dávka (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Odporúčané úpravy dávkovania

Individuálna bezpečnosť a tolerancia môže byť dôvodom pre úpravy dávkovania.

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

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

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

Parameter	Kritérium prerušenia	Kritérium pokračovania ^a
Neutrofilý	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocyty	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

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

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

Nežiaduca reakcia	Odporúčané úpravy dávky
-------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • Febrilná neutropénia • Neutropénia ($< 0,5 \times 10^9/l$) alebo trombocytopenia ($< 25 \times 10^9/l$) 4. stupňa CTCAE*, ktorá vedie k oddialeniu začiatku nasledujúceho cyklu o viac ako 1 týždeň • Nehematologické nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa CTCAE*; okrem nauzey a/alebo vracania 3. stupňa, kontrolovaných liečbou antiemetikami alebo hnačky reagujúcej na antidiaroidá 	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie lieku, pokiaľ sa toxicita neupraví na 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu. • Pri pokračovaní liečby, znížte dávkovanie oproti predchádzajúcej úrovni dávkovania o $5 \text{ mg/m}^2/\text{dávku}$ (Tabuľka 4). • Zníženie dávky je povolené po minimálnu dávku 20 mg/m^2 v jednej dávke, dvakrát denne. • Nezvyšujte dávku potom, ako bola znížená.
---	---

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

Tabuľka 4 – Redukcie dávky podľa plochy povrchu tela (BSA)

^a Pri celkovej dennej dávke 50 mg majú pacienti užiť 1 x $20 \text{ mg}/8,19 \text{ mg}$ tabletu ráno a 2 x

Znížená dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denne)	Počet tabliet na dávku (2x denne)		Celková denná dávka (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Úroveň 1 redukcie dávky: od 35 mg/m^2 do 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
Úroveň 2 redukcie dávky: od 30 mg/m^2 do 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
Úroveň 3 redukcie dávky : od 25 mg/m^2 do 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

15 mg/6,14 mg tablety večer.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

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

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

- *Ťažká porucha funkcie obličiek (CrCl pod 30 ml/min) alebo terminálne štádium ochorenia obličiek*

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

Porucha funkcie pečene

- *Mierna porucha funkcie pečene*

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

- *Stredne ťažká alebo ťažká porucha funkcie pečene*

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Lonsurfu v pediatrickej populácii na indikáciu metastatického kolorektálneho karcinómu.

Rasa

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Supresia kostnej drene

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

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

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

Počas liečby Lonsurfom boli hlásené závažné infekcie (pozri časť 4.8). Keďže väčšina bola hlásená v súvislosti so supresiou kostnej drene, má sa stav pacienta dôsledne sledovať a keď je to klinicky indikované, majú sa vykonať vhodné opatrenia, ako je podávanie antimikrobiálnych látok a faktoru stimulujúceho kolónie granulocytov (G-CSF). V štúdií RE COURSE dostávalo G-CSF 9,4 % pacientov v skupine s Lonsurfom hlavne v terapeutickú indikáciu.

Gastrointestinálna toxicita

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

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

Porucha funkcie obličiek

Použitie Lonsurfu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu $[CrCl] < 30$ ml/min alebo potreba dialýzy, v uvedenom poradí), pretože u týchto pacientov sa Lonsurf neskúmal (pozri časť 5.2).

Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 30$ až 59 ml/min) majú vyšší výskyt (definovaný ako rozdiel aspoň 5 %) nežiaducich udalostí (adverse events, AEs) ≥ 3 . stupňa, závažných AEs, ako aj oddialení a znížení dávky v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 90$ ml/min) alebo s miernou poruchou funkcie obličiek ($CrCl = 60$ až 89 ml/min). Okrem toho sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek pozorovala vyššia expozícia trifluridínu a tipiracilu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek alebo pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Pacienti so stredne ťažkou poruchou obličiek majú byť monitorovaní častejšie kvôli hematologickej toxicite.

Porucha funkcie pečene

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

Proteinúria

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

Laktózová intolerancia

Lonsurf obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o účinkoch Lonsurfu na fertilitu u ľudí. Výsledky štúdií na zvieratách nepreukázali účinok Lonsurfu na fertilitu mužov alebo žien (pozri časť 5.3).

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) u pacientov užívajúcich Lonsurf sú neutropénia (54 % [35 % \geq stupeň 3]), nauzea (39 % [1 % \geq stupeň 3]), únava (35 % [4 % \geq stupeň 3]), anémia (32 % [13 % \geq stupeň 3]) a leukopénia (31 % [12 % \geq stupeň 3]).

Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov užívajúcich Lonsurf, ktoré viedli k ukončeniu liečby, zníženiu dávky, oddialeniu dávky alebo prerušeniu liečby boli neutropénia, celkové zhoršenie zdravotného stavu, anémia, febrilná neutropénia, únava, hnačka a dyspnoe.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III (RECOURSE) u 533 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, liečených Lonsurfom so začiatkovou dávkou 35 mg/m²/dávku, sú uvedené v Tabuľke 5. Sú klasifikované podľa tried orgánových systémov (System Organ Class - SOC) a na opis určitej reakcie na liek a jej synonym a súvisiacich stavov je použitý medzinárodný štandardný terminologický slovník MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory).

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

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

Tabuľka 5 – Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom liečených Lonsurfom vo fáze III klinického skúšania (RECOURSE)

Trieda orgánových systémov (MedDRA) ^a	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		Infekcia dolných dýchacích ciest Infekcia horných dýchacích ciest	Septický šok ^b Infekčná enteritída Infekcia pľúc Infekcia žlčových ciest Chrípka Infekcia močových ciest Infekcia d'asien Herpes zoster Plesňová infekcia nôh (Tinea pedis) Kandidóza Bakteriálna infekcia Infekcia

Trieda orgánových systémov (MedDRA)^a	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Benigne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (zahŕňajúce cysty a polypy)			Nádorová bolesť
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia Leukopénia Anémia Trombocytopénia	Febrilná neutropénia Lymfopénia Monocytoza	Pancytopenia Granulocytopenia Monocytopénia Erytropénia Leukocytoza
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Hypoalbuminémia	Dehydratácia Hyperglykémia Hyperkaliémia Hypokaliémia Hypofosfatiémia Hypernatriémia Hyponatriémia Hypokalciami Dna
Psychické poruchy		Insomnia	Úzkosť
Poruchy nervového systému		Dysgeúzia Periférna neuropatia Závrat Bolesť hlavy	Neurotoxita Dyzestézia Hyperestézia Hypestézia Synkopa Parestézia Pocit pálenia Letargia
Poruchy oka			Znížená ostrosť videnia Rozmazané videnie Diplopia Katarakta Konjunktivitída Suché oko
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo Ušný diskomfort
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Angína pectoris Arytmia Palpitácie
Poruchy ciev		Začervenanie	Embólia Hypertenzia Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe Kašeľ	Plúcna embólia Pleurálny výpotok Rinorea Dysfónia Orofaryngeálna bolesť Epistaxa

Trieda orgánových systémov (MedDRA)^a	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Nauzea Vracanie	Bolesť brucha Zápcha Stomatitída Porucha v ústnej dutine	Hemoragická enterokolitída Krvácanie do tráviaceho traktu Akútna pankreatitída Ascites Ileus Subileus Kolitída Gastritída Refluxná gastritída Ezofagitída Porucha vyprázdňovania žalúdka Abdominálna distenzia Zápal konečníka Ulcerácie v ústach Dyspepsia Gastroezofageálna refluxná choroba Proktalgia Bukálny polyp Krvácanie ďasien Glositída Ochorenie parodontu Ochorenia zubov Napínanie na vracanie Flatulencia Zápach z úst
Poruchy pečene a žlčových ciest		Hyperbilirubinémia	Hepatotoxicita Biliárna dilatácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie ^c Vyrážka Alopécia Svrbenie Suchá koža	Odlupovanie kože Urtikária Fotosenzitívna reakcia Erytém Akné Hyperhidróza Pl'uzgier Porucha nechtov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Opuch kĺbov Artralgia Bolesť kostí Myalgia Muskuloskeletálna bolesť Svalová slabosť Svalové spazmy Bolesť končatín Pocit ťažoby
Poruchy obličiek a močových ciest		Proteinúria	Zlyhanie obličiek Neinfekčná cystitída Poruchy močenia Hematúria Leukocytúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			Porucha menštruačného cyklu

Trieda orgánových systémov (MedDRA) ^a	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Pyrexia Edém Zápal sliznice Celková nevoľnosť	Zhoršenie celkového fyzického zdravia Bolesť Pocit zmeny telesnej teploty Xeróza
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie pečeňových enzýmov Zvýšenie alkalickkej fosfatázy v krvi Pokles telesnej hmotnosti	Zvýšenie kreatinínu v krvi Predĺžený QT interval elektrokardiogramu Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (INR) Predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas Zvýšenie močoviny v krvi Zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi Pokles celkových bielkovín Zvýšený C-reaktívny proteín Znížený hematokrit

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

Starší ľudia

Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší, ktorí užívali Lonsurf, mali v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov vyšší výskyt nasledujúcich udalostí: neutropénia stupňa 3 alebo 4 (48 % vs 30 %), anémia stupňa 3 (26 % vs 12 %), leukopénia stupňa 3 alebo 4 (26 % vs 18 %) a trombocytopénia stupňa 3 alebo 4 (9 % vs 2 %).

Infekcie

Vo fáze III klinického skúšania (RECOURSE) sa infekcie súvisiace s liečbou vyskytli častejšie u pacientov liečených Lonsurfom (5,6%) v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (1,9%).

Proteinúria

V klinickom skúšaní RECOURSE sa proteinúria súvisiaca s liečbou vyskytovala častejšie u pacientov liečených Lonsurfom (2,8%) v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (1,5%), pričom všetky boli stupňa závažnosti 1 alebo 2 (pozri časť 4.4).

Rádioterapia

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

Primárnou očakávanou komplikáciou predávkovania je supresia kostnej drene.

Na predávkovanie Lonsurfom nie je známe žiadne antidotum.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, antimetaboly, ATC kód: L01BC59

Mechanizmus účinku

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

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

Trifluridín je však rýchlo degradovaný TPázou a po perorálnom podaní sa ihneď metabolizuje efektom prvého (first-pass) prechodu, a preto je do zloženia pridaný inhibítor TPázy, tipiracilhydrochlorid.

V predklinických štúdiách trifluridín/tipiracilhydrochlorid preukázali protinádorovú aktivitu proti bunkovým líniam kolorektálneho karcinómu senzitivným a rezistentným voči 5-fluorouracil (5-FU)

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť a bezpečnosť Lonsurfu bola hodnotená v medzinárodnej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií fázy III (RECOURSE) u pacientov, ktorí už boli liečení na metastatický kolorektálny karcinóm. Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo celkové

prežívanie (overall survival - OS) a podpornými cieľovými parametrami účinnosti boli prežívanie bez progresie (progression-free survival - PFS), celková miera odpovede (overall response rate - ORR) a miera kontroly ochorenia (disease control rate - DCR).

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

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

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

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti z fázy III klinického skúšania (RECOURSE)

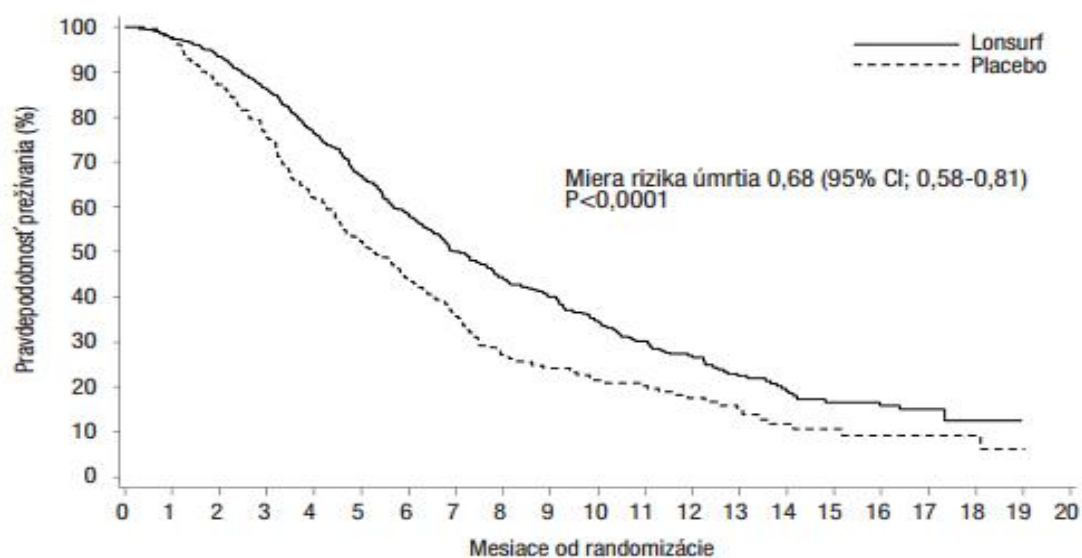
	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Stredná hodnota OS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Miera rizika [95 % IS]	0,68 [0,58; 0,81]	
Hodnota P ^c	< 0,0001 (1-stranná a 2-stranná)	
Prežívanie bez progresie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

^a Kaplanov-Meierov odhad

^b Metóda Brookmeyera a Crowleyho

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

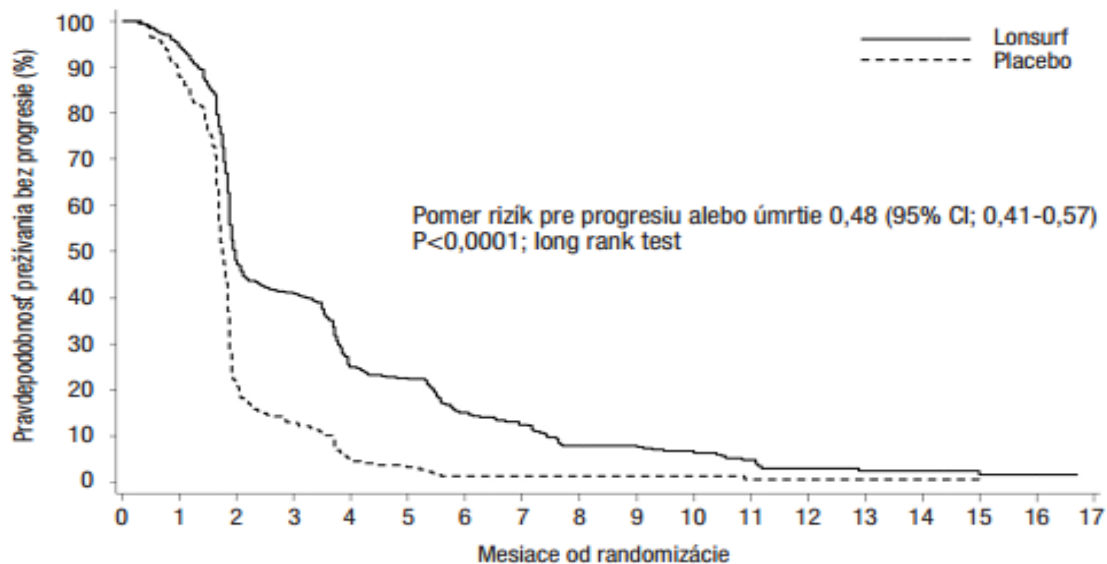
Obrázok 1 – Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania



Počet ohrozených:

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

Obrázok 2 – Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie



Počet ohrozených:

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Starší ľudia

Údaje u pacientov vo veku medzi 75-84 rokov (N=60) sú obmedzené. V štúdií RE COURSE ani v japonskej štúdií fázy 2 nebol žiadny pacient vo veku 85 rokov alebo starší. Účinok Lonsurfu na celkové prežívanie bol podobný u pacientov vo veku < 65 rokov a ≥ 65 rokov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Po jednorazovej dávke Lonsurfu (35 mg/m²) pacientom s pokročilými solidnými tumorami bol priemerný čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) trifluridínu približne 2 hodiny a tipiracilhydrochloridu približne 3 hodiny.

V analýze farmakokinetiky (PK) po viacnásobnom podaní Lonsurfu (35 mg/m²/dávku, dvakrát denne počas 5 dní v týždni s 2-dňovou prestávkou v liečbe, v priebehu 2 týždňov, po ktorých nasledovalo 14-

dňové obdobie bez liečby, cyklus opakovaný každé 4 týždne), bola plocha pod krivkou koncentrácie a času trifluridínu od času 0 do poslednej merateľnej koncentrácie (AUC_{0-last}) približne 3-násobne vyššia a maximálna koncentrácia (C_{max}) bola približne 2-násobne vyššia po viacnásobných dávkach Lonsurfu (12. deň cyklu 1) ako po jednorazovom podaní (1. deň cyklu 1).

Avšak tipiracilhydrochlorid sa nekumuloval, rovnako ako sa nezaznamenala ďalšia kumulácia trifluridínu v nasledujúcich cykloch podávania Lonsurfu (12. deň cyklu 2 a 3). Po viacnásobných dávkach Lonsurfu (35 mg/m²/dávku dvakrát denne) pacientom s pokročilými solidnými tumormi bol priemerný čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) trifluridínu 2 hodiny a tipiracilhydrochloridu 3 hodiny.

Prínos tipiracilhydrochloridu

Jednorazové podanie Lonsurfu (35 mg/m²/dávku) zvýšilo priemernú AUC_{0-last} trifluridínu 37-násobne a C_{max} 22-násobne so zníženou variabilitou v porovnaní so samotným trifluridínom (35 mg/m²/dávku).

Vplyv jedla

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

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

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Vek, pohlavie a rasa

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

Porucha funkcie obličiek

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

Na základe PK analýzy populácie, bola expozícia Lonsurfu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl = 60 až 89 ml/min) podobná expozícii u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CrCl ≥ 90ml/min). Vyššia expozícia Lonsurfu bola pozorovaná u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl = 30 až 59 ml/min). Odhadovaný klírens kreatinínu (CrCl) bol významnou kovariáciou pre CL/F u oboch finálnych modelov trifluridínu a tipiracilhydrochloridu. Priemerný relatívny pomer AUC u pacientov s miernou (n=38) a stredne ťažkou (n=16) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (n=84) bol pre trifluridín 1,31 (mierna porucha) a 1,43 (stredne ťažká porucha) a pre tipiracilhydrochlorid 1,34 (mierna porucha) a 1,65 (stredne ťažká porucha). PK trifluridínu a tipiracilhydrochloridu nebola skúmaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ani s terminálnym štádiom ochorenia obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe PK analýzy populácie neboli parametre funkcie pečene vrátane alkalickéj fosfatázy (ALP, 36-2322 U/L), aspartátaminotransferázy (AST, 11-197 U/L), alanínaminotransferázy (ALT, 5-182 U/L) a celkového bilirubínu (0,17-3,20 mg/dl) významnými súvisiacimi premennými pre PK parametre tak trifluridínu ako ani tipiracilhydrochloridu. Zistilo sa, že sérový albumín značne vplyva na klírens trifluridínu s negatívnou koreláciou. Pre nízke hodnoty albumínu v rozmedzí od 2,2 do 3,5 g/dl sú príslušné hodnoty klírensu od 4,2 do 3,1 l/h.

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

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

Gastrektómia

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

Interakčné štúdie *in vitro*

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

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

Trifluridín a tipiracilhydrochlorid boli hodnotené *in vitro* použitím ľudských transportérov vychytávania a efluxových transportérov (trifluridín s MDR1, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP; tipiracilhydrochlorid s OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 a BCRP). Na základe *in vitro* štúdií neboli ani trifluridín ani tipiracilhydrochlorid inhibítormi, ani neboli substrátom pre ľudské transportéry vychytávania a efluxu okrem OCT2 a MATE1. Tipiracilhydrochlorid bol inhibítorm OCT2 a MATE1 *in vitro*, ale pri výrazne vyšších koncentráciách ako je ľudská plazmatická C_{max} v rovnovážnom stave. Preto je nepravdepodobné, že by interagovali s inými liekmi v odporúčaných dávkach v dôsledku inhibície OCT2 a MATE1. Transport tipiracilhydrochloridu prostredníctvom OCT2 a MATE1 môže byť ovplyvnený v prípade, ak je Lonsurf podávaný súčasne s inhibítormi OCT2 a MATE1.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

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

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa žiadne dlhodobé štúdie hodnotiace karcinogénny potenciál trifluridínu/tipiracilhydrochloridu u zvierat. V teste reverzných mutácií na baktériách, teste chromozomálnych aberácií na bunkových kultúrach cicavcov a mikronukleárnom teste na myšiach sa

ukázalo, že trifluridín je genotoxický. Preto sa s Lonsurfom má zaobchádzať ako s potenciálnym karcinogénom.

Reprodukčná toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
predželatinovaný škrob (kukuričný)
kyselina stearová

Filmový obal

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol (8000)
oxid titaničitý (E171)
magnéziumstearát

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

hypromelóza
makrogol (8000)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
magnéziumstearát

Potlačový atrament

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po manipulácii s tabletami je potrebné umyť si ruky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1096/001-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2017

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