

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obalené tablety

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

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kolorektálny karcinóm

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

Karcinóm žalúdka

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Lonsurf majú predpisovať lekári so skúsenosťami s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka Lonsurfu u dospelých 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). Dávka nesmie prekročiť 80 mg/dávku.

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

Tabuľka 1 – Výpočet začiatkovej dávky podľa BSA

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

Odporúčané úpravy dávkovania

Individuálna bezpečnosť a tolerancia môže byť dôvodom pre úpravy dávkovania.

Povolené sú maximálne 3 zníženia dávky na minimálnu dávku 20 mg/m² dvakrát denne. Po znížení dávky nie je 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
Neutrofilly	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocyty	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Kritéria 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 antidiaroidiká 	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte podávanie lieku, pokiaľ sa toxicita neupraví na 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu. • Pri pokračovaní liečby, znížte dávkovanie oproti predchádzajúcej úrovni dávkovania o 5 mg/m²/dávku (Tabuľka 4). • Zníženie dávky je povolené po minimálnu dávku 20 mg/m² v jednej dávke, dvakrát denne (alebo 15 mg/m² v jednej dávke, dvakrát denne pri ťažkej poruche funkcie obličiek). • Nezvyšujte dávku potom, ako bola znížená.

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

Tabuľka 4 – Redukcie dávky podľa BSA

Znížená dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denne)	Počet tabliet na dávku (2x denne)		Celková denná dávka (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Úroveň 1 redukcie dávky: od 35 mg/m² do 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
$\geq 2,29$	70	2	2	140	
Úroveň 2 redukcie dávky: od 30 mg/m² do 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70

	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Úroveň 3 redukcie dávky : od 25 mg/m² do 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

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

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

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

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

Znížená dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denne)	Počet tabliet na dávku (2x denne)		Celková denná dávka (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Začiatková dávka					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
Redukcia dávky: od 20 mg/m² do 15 mg/m²					
15 mg/m²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

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

- *Terminálne štádium ochorenia obličiek (CrCl pod 15 ml/min alebo vyžadujúce dialýzu)*
U pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek sa podávanie neodporúča, pretože k dispozícii nie sú žiadne údaje, týkajúce sa týchto pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

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

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

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

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

Rasa

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Supresia kostnej drene

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

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

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

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

Gastrointestinálna toxicita

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

Pacienti s nauzeou, vracaním, hnačkou a inými gastrointestinálnymi toxicitami majú byť starostlivo sledovaní a keď je to klinicky indikované, majú sa im podávať antiemetiká, 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 terminálnym štádiom ochorenia obličiek (klírens kreatinínu $[CrCl] < 15$ ml/min alebo potreba dialýzy, v uvedenom poradí), pretože u týchto pacientov sa Lonsurf neskúmal (pozri časť 5.2).

Celkový výskyt nežiaducich udalostí (NU) je podobný ako v podskupinách s normálnou funkciou obličiek ($CrCl \geq 90$ ml/min), s miernou ($CrCl = 60$ až 89 ml/min) alebo stredne ťažkou ($CrCl = 30$ až 59 ml/min) poruchou funkcie obličiek. Avšak, výskyt závažných, ťažkých NU a NU vedúcich k úprave dávkovania sa zvykne zvyšovať so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek. Okrem toho sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek pozorovala vyššia expozícia trifluridínu a tipiracilhydrochloridu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek alebo pacientmi s miernou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou

funkcie obličiek (CrCl = 15 až 29 ml/min) a upravenou začiatočnou dávkou 20 mg/m² dvakrát denne bol bezpečnostný profil zhodný s bezpečnostným profilom Lonsurfu u pacientov normálnou funkciou obličiek alebo miernou poruchou funkcie obličiek. Expozícia trifluridínu u týchto pacientov bola podobná ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek a expozícia tipiracilhydrochloridu bola zvýšená v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek sa majú počas liečby Lonsurfom podrobne sledovať; pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou obličiek majú byť monitorovaní častejšie kvôli hematologickej toxicite.

Porucha funkcie pečene

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

Proteinúria

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

Laktózová intolerancia

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

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

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

Gravidita

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie ($\geq 30\%$) u pacientov užívajúcich Lonsurf sú neutropénia (53 % [34 % \geq stupeň 3]), nauzea (34 % [1 % \geq stupeň 3]), únava (32 % [4 % \geq stupeň 3]), anémia (32 % [12 % \geq stupeň 3]).

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovanej klinickej štúdií III. fázy (RECOURSE) u 533 liečených pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom; a u 335 liečených pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka v placebom kontrolovanej klinickej štúdií III. fázy (TAGS) sú uvedené v Tabuľke 6. Sú klasifikované podľa tried orgánových systémov (System Organ Class -

SOC) a na opis určitej reakcie na liek a jej synonym a súvisiacich stavov je použitý medzinárodný štandardný terminologický slovník MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

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

Trieda orgánových systémov (MedDRA)^a	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		Infekcia dolných dýchacích ciest	Septický šok ^b Infekčná enteritída Infekcia pľúc Infekcia žľazových ciest Chrípka Infekcia močových ciest Gingivitída Herpes zoster Plesňová infekcia nôh (Tinea pedis) Infekcia rodom Candida Bakteriálna infekcia Infekcia Neutropenická sepsa Infekcia horných dýchacích ciest Konjunktivitída
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (zahŕňajúce cysty a polypy)			Nádorová bolesť ^c
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia Leukopénia Anémia Trombocytopénia	Febrilná neutropénia Lymfopénia	Pancytopénia Granulocytopénia Monocytopénia Erytropénia Leukocytóza Monocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Hypoalbuminémia	Dehydratácia Hyperglykémia Hyperkaliémia Hypokaliémia Hypofosfatiémia Hypernatriémia Hyponatriémia Hypokalciémia Dna
Psychické poruchy			Úzkosť Insomnia

Trieda orgánových systémov (MedDRA)^a	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Poruchy nervového systému		Dysgeúzia Periférna neuropatia	Neurotoxicita Dyzestézia Hyperestézia Hypestézia Synkopa Parestézia Pocit pálenia Letargia Závrat Bolesť hlavy
Poruchy oka			Znížená ostrosť videnia Rozmazané videnie Diplopia Katarakta Suché oko
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo Ušný diskomfort
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Angína pectoris Arytmia Palpitácie
Poruchy ciev			Embólia Hypertenzia Hypotenzia Začervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe	Pľúcna embólia ^b Pleurálny výpotok Rinorea Dysfónia Orofaryngeálna bolesť Epistaxa Kašeľ

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 d'asiem 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
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 Zápál sliznice Celková nevoľnosť	Zhoršenie celkového fyzického zdravia Bolesť Pocit zmeny telesnej teploty Xeróza Diskomfort
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie pečenných enzýmov Zvýšenie alkalického 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

- 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:

- metastatický kolorektálny karcinóm (RECOURSE): neutropénia stupňa 3 alebo 4 (48 % vs 30 %), anémia stupňa 3 (26 % vs 12 %), leukopénia stupňa 3 alebo 4 (26 % vs 18 %) a trombocytopenia stupňa 3 alebo 4 (9 % vs 2 %),

- metastatický karcinóm žalúdka (TAGS): 3 alebo 4 stupeň zníženia počtu neutrofilov (17,0 % vs 6,6 %), znížená chuť do jedla (37,3 % vs 31,9 %), asténia (22,2 % vs 17,0 %) a stomatitída (7,2 % vs 2,2 %).

Infekcie

V klinických štúdiách III. fázy sa infekcie súvisiace s liečbou vyskytli častejšie u pacientov liečených Lonsurfom (5,8 %) v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (1,8 %).

Proteinúria

Proteinúria súvisiaca s liečbou sa vyskytovala častejšie u pacientov liečených Lonsurfom (1,8

%) v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (0,9 %), pričom všetky boli stupňa závažnosti 1 alebo 2 (pozri časť 4.4).

Rádioterapia

V štúdií RECURSE bol u pacientov, ktorí predtým podstúpili rádioterapiu, mierne vyšší výskyt celkových hematologických a s myelosupresiou súvisiacich nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi bez predchádzajúcej rádioterapie (54,6% verus 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 sa u pacientov, užívajúcich Lonsurf, zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

Primárnou očakávanou komplikáciou predávkovania je supresia kostnej drene.

Na predávkovanie Lonsurfom nie je známe žiadne antidotum.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

V predklinických štúdiách trifluridín/tipiracilhydrochlorid preukázali protinádorovú aktivitu proti bunkovým líniam kolorektálneho karcinómu senzitívnym 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 solídnymi tumormi.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastatický kolorektálny karcinóm

Klinická účinnosť a bezpečnosť Lonsurfu bola hodnotená v medzinárodnej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií III. fázy (RECOURSE) u pacientov, ktorí už boli liečení na metastatický kolorektálny karcinóm. Primárnym cieľovým parametrom účinnosti bolo celkové prežívanie (overall survival - OS) a podpornými cieľovými parametrami účinnosti boli prežívanie bez progresie (progression-free survival - PFS), celková miera odpovede (overall response rate - ORR) a miera kontroly ochorenia (disease control rate - DCR).

Celkovo bolo randomizovaných 800 pacientov v pomere 2:1, ktorí dostávali Lonsurf (N = 534) plus najlepšiu podpornú liečbu (best supportive care - BSC) alebo dostávali placebo (N = 266) plus BSC. Dávkovanie Lonsurfu bolo založené na BSA, pričom začiatková dávka bola 35 mg/m²/dávku. Liečba v štúdií 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 línií liečby metastatického ochorenia bol 3. Všetci pacienti predtým podstúpili chemoterapiu na báze fluoropyrimidínu, oxaliplatiny 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 štúdií vykonaná podľa plánu na 72 % (N = 574) príhod ukázala klinicky a štatisticky významný prínos v prežívaní v skupine Lonsurf plus BSC v porovnaní so skupinou placebo plus BSC (miera rizika: 0,68; 95 % interval spoľahlivosti [IS] [0,58 až 0,81]; p < 0,0001) a strednej hodnote OS 7,1 mesiacov v skupine Lonsurf plus BSC vs 5,3 mesiacov v skupine placebo plus BSC; s 1-ročnou mierou prežitia 26,6 % v skupine Lonsurf plus BSC a 17,6 % v skupine placebo plus BSC. PFS sa významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Lonsurf plus BSC (miera rizika: 0,48; 95 % IS [0,41 až 0,57]; p < 0,0001 (pozri Tabuľku 7, Obrázok 1 a Obrázok 2).

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

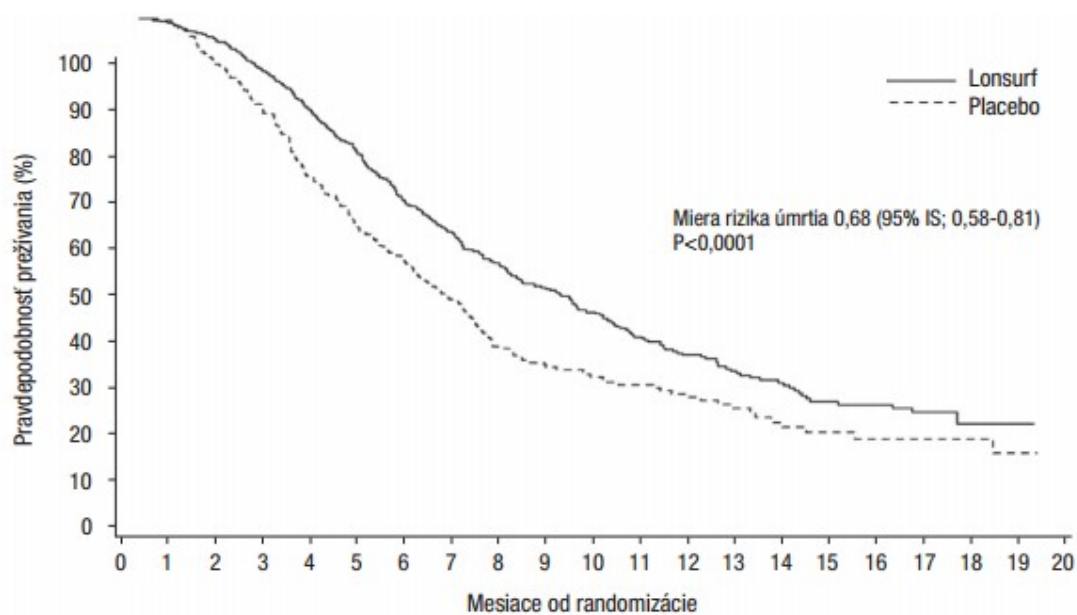
	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Stredná hodnota OS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Miera rizika [95 % IS]	0,68 [0,58; 0,81]	
Hodnota P ^c	< 0,0001 (1-stranná a 2-stranná)	
Prežívanie bez progresie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

^a Kaplanov-Meierov odhad

^b Metóda Brookmeyera a Crowleyho

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

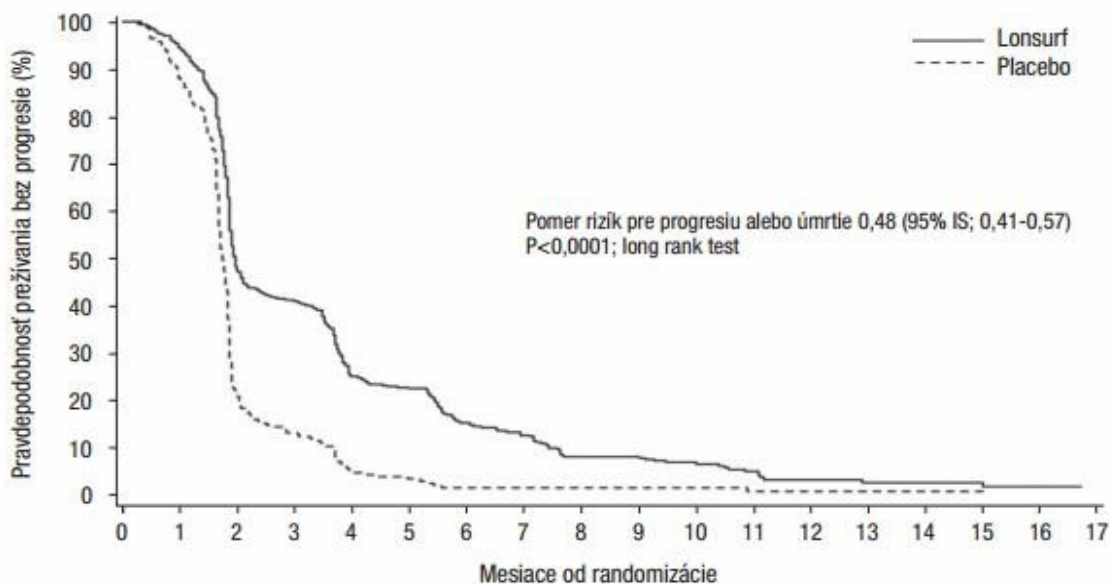
Obrázok 1 – Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom



Počet ohrozených:

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

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



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]), $p < 0,0001$.

Metastatický karcinóm žalúdka

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

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

Z 507 randomizovaných pacientov so strednou hodnotou veku 63 rokov, 73 % bolo mužov, 70 % bolo bielej rasy, 16 % bolo ázijskej rasy a <1 % bolo čiernej/afroamerickej rasy a všetci pacienti mali východiskový výkonnostný stav (Performance Status - PS) podľa ECOG 0 alebo 1. Primárnym typom rakoviny, bol karcinóm žalúdka (71 %) alebo gastroezofageálneho spojenia (28,6 %), alebo oboje (0,4 %). Priemerný počet predchádzajúcich režimov liečby metastatického ochorenia bol 3. Takmer všetci

pacienti (99,8 %) predtým podstúpili liečbu fluoropyrimidínom, 100 % postúpilo liečbu platinou a 90,5 % bolo liečených taxánom. Približne polovica (55,4 %) pacientov dostávala predtým irinotekán, 33,3 % dostávalo predtým ramucirumab, a 16,6 % dostávalo predtým liečbu cielenú na HER2. Obidve liečené skupiny boli porovnateľné vzhľadom na demografické a vstupné charakteristiky ochorenia.

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

PFS sa významne zlepšilo u pacientov užívajúcich Lonsurf plus BSC v porovnaní so skupinou placebo plus BSC (HR 0,57; 95 % IS [0,47 až 0,70]; $p < 0,0001$ (pozri Tabuľku 8, Obrázok 3 a Obrázok 4).

Tabuľka 8 - Výsledky účinnosti z klinickej štúdie III. fázy (TAGS) u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka

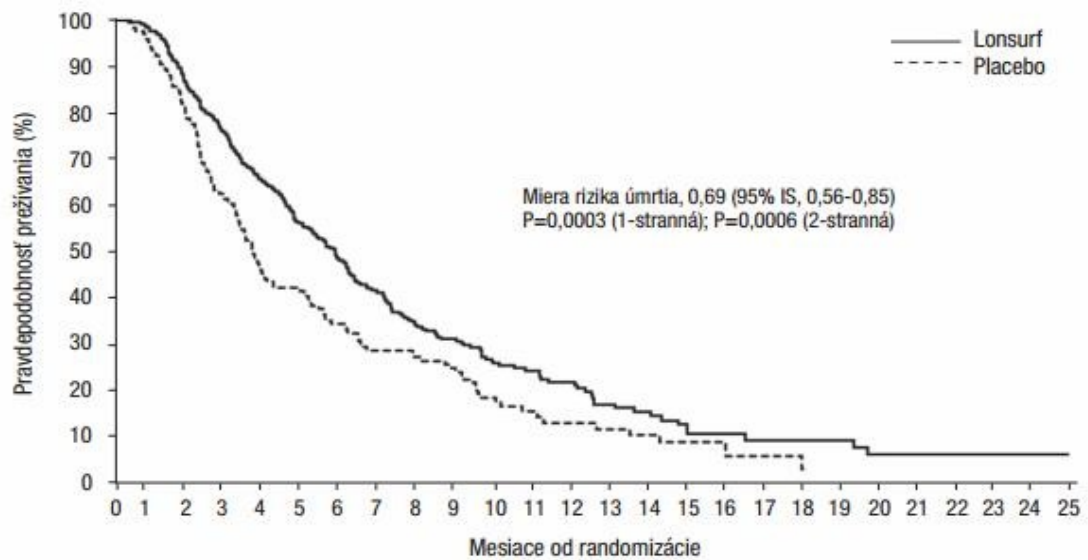
	Lonsurf plus BSC (N=337)	Placebo plus BSC (N=170)
Celkové prežívanie		
Počet úmrtí, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Stredná hodnota OS (mesiace) ^a [95 % IS] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Miera rizika [95 % IS]	0,69 [0,56, 0,85]	
Hodnota P ^c	0,0003 (1-stranná), 0,0006 (2-stranná)	
Prežívanie bez progresie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

^a Kaplanov-Meierov odhad

^b Metóda Brookmeyera a Crowleyho

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

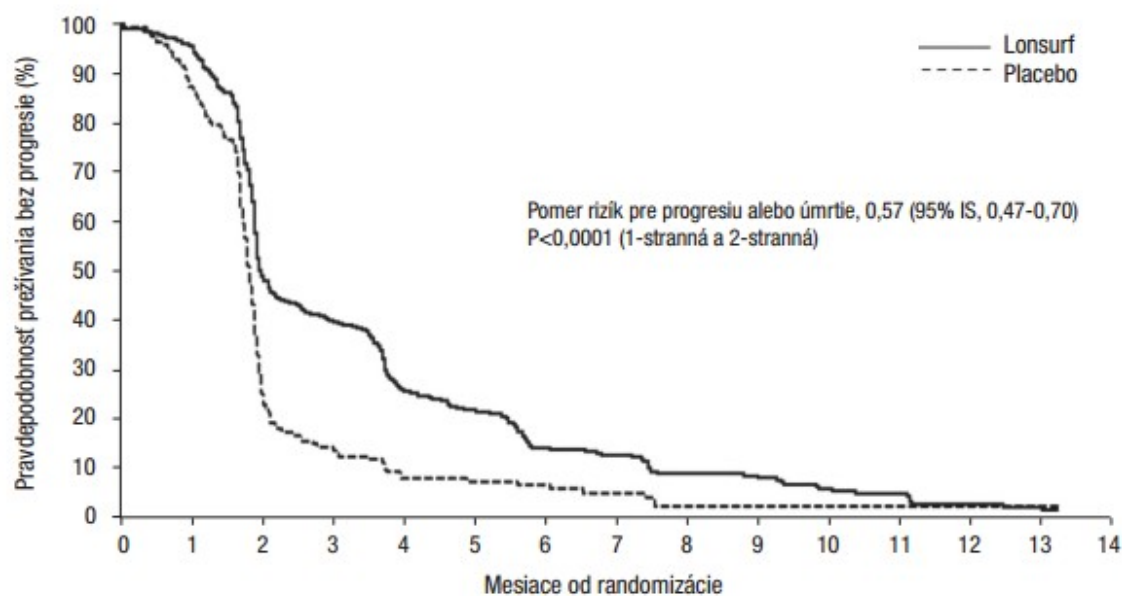
Obrázok 3 - Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka



Počet ohrozených:

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

Obrázok 4 - Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie u pacientov s metastatickým karcinómom žalúdka



Počet ohrozených:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Lonsurf	337	314	154	122	72	60	37	32	20	18	12	9	4	2	0
Placebo	170	145	41	21	12	11	8	5	2	2	1	1	1	1	0

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

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

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

Pediatrická populácia

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

Starší ľudia

Údaje u pacientov liečených Lonsurfom vo veku 75 rokov a viac (87 pacientov (10 %), v spojených údajoch zo štúdií RECOURSE a TAGS, z ktorých 2 pacienti boli vo veku 85 rokov alebo starší sú obmedzené. 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 [¹⁴C]-trifluridínom sa minimálne 57 % podaného trifluridínu absorbovalo a len 3 % dávky boli vylúčené stolicou. Po perorálnom podaní Lonsurfu s [¹⁴C]-tipiracilhydrochloridom sa minimálne 27 % podaného tipiracilhydrochloridu absorbovalo a 50 % dávky celkovej radioaktivity bolo namerané v stolici, čo naznačuje strednú absorpciu tipiracilhydrochloridu v gastrointestinálnom trakte.

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

V analýze farmakokinetiky (PK) po viacnásobnom podaní Lonsurfu (35 mg/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 solídnyimi tumormi bol priemerný čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) trifluridínu 2 hodiny a tipiracilhydrochloridu 3 hodiny.

Prínos tipiracilhydrochloridu

Jednorazové podanie Lonsurfu (35 mg/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 solídnyimi 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 solídnyimi 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/m^2) pacientom s pokročilými solídnymi tumormi bol perorálny klírens (CL/F) trifluridínu $10,5 \text{ l/hod}$ a tipiracilhydrochloridu 109 l/hod , v uvedenom poradí. Po jednorazovom perorálnom podaní Lonsurfu s [^{14}C]-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 [^{14}C]-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/m^2 dvakrát denne), mala AUC trifluridínu v čase od 0 do 10 hodín (AUC_{0-10}) 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/m^2 . Ostatné parametre expozície trifluridínu a tipiracilhydrochloridu sa zdajú byť úmerné dávke.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Vek, pohlavie a rasa

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

V špecifickej štúdiu bola hodnotená farmakokinetika trifluridínu a tipiracilhydrochloridu u pacientov s rakovinou a normálnou funkciou obličiek ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$, $N=12$), miernou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 60$ až 89 ml/min , $N=12$), stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 30$ až 59 ml/min , $N=11$) alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCl} = 15$ až 29 ml/min , $N=8$). Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek dostávali upravenú začiatočnú dávku 20 mg/m^2 dvakrát denne (zníženú na 15 mg/m^2 dvakrát denne podľa individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti). U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek vplyv poruchy funkcie obličiek po opakovanom podaní viedol k 1,6- a 1,4-

násobnému nárastu celkovej expozície trifluridínu; C_{max} zostala podobná. Celková expozícia tipiracilhydrochloridu u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek po opakovanom podaní bola 2,3 a 4,1 krát vyššia než u pacientov s normálnou funkciou obličiek, čo súvisí so zníženým klírensom pri zhoršujúcej sa poruche funkcie obličiek.

PK trifluridínu a tipiracilhydrochloridu nebola skúmaná u pacientov s terminálnym štádiom ochorenia obličiek ($CrCl < 15$ ml/min alebo vyžadujúce dialýzu) (pozri časti 4.2. a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe PK analýzy populácie neboli parametre funkcie pečene vrátane alkalickej 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 klírnsu od 4,2 do 3,1 l/h.

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

Trifluridín a tipiracilhydrochlorid boli hodnotené *in vitro* použitím ľudských transportérov vychytávania a efluxových transportérov (trifluridín s MDR1, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP; tipiracilhydrochlorid s OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 a BCRP). Na základe *in vitro* štúdií neboli ani trifluridín ani tipiracilhydrochlorid inhibítormi, ani neboli substrátom pre ľudské transportéry vychytávania a efluxu okrem OCT2 a MATE1. Tipiracilhydrochlorid bol 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 u metastatického kolorektálneho karcinómu bola porovnávaná medzi skupinami s vysokou expozíciou (> stredná hodnota) a s nízkou expozíciou (≤ 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

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po manipulácii s tabletami je potrebné umyť si ruky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Les Laboratoires Servier

50 rue Carnot
92284 Suresnes
Cedex Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1096/001-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríla 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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