

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lonsurf (15 mg + 6,14 mg) tabletki powlekane

Lonsurf (20 mg + 8,19 mg) tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lonsurf (15 mg + 6,14 mg) tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg triflurydyny i 6,14 mg typiracylu (w postaci typiracylu chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 90,735 mg laktozy jednowodnej.

Lonsurf (20 mg + 8,19 mg) tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg triflurydyny i 8,19 mg typiracylu (w postaci typiracylu chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 120,980 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Lonsurf (15 mg + 6,14 mg) tabletki powlekane

Tabletki jest barwy białej, dwuwypukła, okrągła, powlekana, o średnicy 7,1 mm i grubości 2,7 mm, z wydrukowanym szarym tuszem oznakowaniem „15” na jednej stronie oraz „102” i „15 mg” na drugiej stronie tabletki.

Lonsurf (20 mg + 8,19 mg) tabletki powlekane

Tabletki jest barwy jasnoczerwonej, dwuwypukła, okrągła, powlekana, o średnicy 7,6 mm i grubości 3,2 mm, z wydrukowanym szarym tuszem oznakowaniem „20” na jednej stronie oraz „102” i „20 mg” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lonsurf jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotkanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lonsurf powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf u dorosłych to 35 mg/m² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta (patrz Tabela 1). Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.

Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.

Tabela 1 - Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta

Dawka początkowa	Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę (2 x na dobę)		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg + 6,14 mg	20 mg + 8,19 mg	
35 mg/m ² pc.	< 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

Zalecana modyfikacja dawki

Może być konieczne dostosowanie dawki, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta oraz tolerowanie przez niego leku.

Zezwala się maksymalnie na 3 zmniejszenia dawki do minimalnej dawki 20 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Nie zezwala się na zwiększenie dawki, jeśli była wcześniej zmniejszona.

W przypadku wystąpienia u pacjentów hematologicznych i (lub) niehematologicznych objawów toksyczności należy przestrzegać kryteriów przerwania, wznowienia i zmniejszenia dawkowania, umieszczonych w Tabeli 2, Tabeli 3 i Tabeli 4.

Tabela 2 - Kryteria przerwania dawkowania oraz kryteria wznowienia terapii w przypadku hematologicznych objawów toksyczności związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego

Parametr	Kryteria przerwania dawkowania	Kryteria wznowienia terapii ^a
Liczba neutrofilii	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l

Parametr	Kryteria przerwania dawkowania	Kryteria wznowienia terapii ^a
Liczba płytek krwi	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Kryteria wznowienia terapii stosowane na początku następnego cyklu u wszystkich pacjentów niezależnie od tego, czy były spełnione kryteria przerwania dawkowania czy nie były spełnione.

Tabela 3 - Zalecane modyfikacje dawki produktu Lonsurf w przypadku hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Zalecane modyfikacje dawki
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia z gorączką • Neutropenia 4. stopnia wg CTCAE* ($< 0,5 \times 10^9/l$) lub małopłytkowość ($< 25 \times 10^9/l$), powodująca opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu leczenia o ponad tydzień • Niehematologiczne działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia wg CTCAE*; oprócz nudności i (lub) wymiotów 3. stopnia kontrolowanych za pomocą leków przeciwwymiotnych lub biegunki leczonej skutecznie lekiem przeciwbiegunkowym 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać leczenie do chwili zmniejszenia się objawów toksyczności do 1. stopnia lub osiągnięcia stanu wyjściowego u pacjenta. • Wznawiając dawkowanie należy zmniejszyć dawkę o 5 mg/m²pc./dawkę w odniesieniu do poprzedniego dawkowania (Tabela 4). • Zezwala się na zmniejszenie dawki do dawki minimalnej 20 mg/m²pc./dawkę dwa razy na dobę. • Po zmniejszeniu dawki, nie należy jej zwiększać.

* - klasyfikacja wg CTCAE - ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Tabela 4 - Zmniejszenie dawki według powierzchni ciała pacjenta

Zmniejszona dawka	Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę (2 x na dobę)		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg + 6,14 mg	20 mg + 8,19 mg	
Poziom 1. zmniejszenia dawki: z 35 mg/m²pc. do 30 mg/m²pc.					
30 mg/m²pc.	< 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
≥ 2,29	70	2	2	140	
Poziom 2. zmniejszenia dawki: z 30 mg/m²pc. do 25 mg/m²pc.					
25 mg/m²pc.	< 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
Poziom 3. zmniejszenia dawki: z 25 mg/m²pc. do 20 mg/m²pc.					
20 mg/m²pc.	< 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 Gdy całkowita dawka dobową wynosi 50 mg, pacjenci powinni przyjmować 1 tabletkę (20 mg + 8,19 mg) rano i 2 tabletki po (15 mg + 6,14 mg) wieczorem.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

- Łagodne zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min) lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min)

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się dostosowania dawki początkowej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) lub końcowe stadium niewydolności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z końcowym stadium niewydolności nerek nie zaleca się podawania produktu, ponieważ nie ma dostępnych danych dotyczących tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

- *Łagodne zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się dostosowania dawki początkowej (patrz punkt 5.2).

- *Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby [*National Cancer Institute* (NCI) *Criteria*, grupy C i D, stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-krotnej wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych] nie zaleca się podawania produktu, ponieważ u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby częściej obserwowano hiperbilirubinemię 3. lub 4. stopnia, chociaż zalecenie to opiera się na bardzo ograniczonych danych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów powyżej 75 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania produktu Lonsurf u dzieci i młodzieży w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej w zależności od rasy pacjenta (patrz punkty 5.1 i 5.2). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Lonsurf u pacjentów rasy czarnej/będących Afroamerykanami, ale nie ma biologicznego uzasadnienia, aby oczekiwać różnic między podgrupami populacji ogólnej.

Sposób podawania

Lonsurf jest przeznaczony do podawania doustnego. Należy zażyć tabletki popijając szklanką wody w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hamowanie czynności szpiku kostnego

Lonsurf powodował zwiększenie częstości mielosupresji, w tym wystąpienie niedokrwistości, neutropenii, leukopenii i małopłytkowości.

Przed rozpoczęciem terapii oraz tak często, jak to jest konieczne, należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby monitorować objawy toksyczności, lecz co najmniej przed każdym cyklem leczenia.

Nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii.

Po leczeniu produktem Lonsurf zgłaszano wystąpienie ciężkich zakażeń (patrz punkt 4.8). Ze względu na to, że większość zakażeń zgłaszano w kontekście hamowania czynności szpiku kostnego, należy dokładnie monitorować stan pacjenta i, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy zastosować właściwe środki, takie jak leki przeciwdrobnoustrojowe oraz czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*, G-CSF). Podczas badania RECURSE 9,4% pacjentów w grupie produktu Lonsurf przyjmowało G-CSF głównie w celach terapeutycznych.

Toksyczne działanie na układ pokarmowy

Lonsurf zwiększał częstość występowania objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki.

Należy ściśle monitorować pacjentów, u których występują nudności, wymioty, biegunka oraz inne toksyczne działania na układ pokarmowy; jeśli jest to klinicznie wskazane, należy zastosować leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe i inne postępowanie, takie jak uzupełnienie płynów oraz elektrolitów. W razie konieczności należy modyfikować dawkę [opóźnienie podania leku i (lub) zmniejszenie dawki]; patrz punkt 4.2.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min lub konieczność dializy) nie zaleca się podawania produktu Lonsurf, ponieważ nie oceniono stosowania produktu Lonsurf u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min) częściej (różnica wynosząca przynajmniej 5%) występowały zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia, ciężkie działania niepożądane oraz stosowano opóźnione podanie leku i zmniejszenie dawki w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min) albo łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min). Dodatkowo, u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek obserwowano większą ekspozycję na triflurydynę i typiracyl w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek lub pacjentami z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy częściej monitorować pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w celu wykrycia toksyczności hematologicznej.

Zaburzenie czynności wątroby

Produktu Lonsurf nie zaleca się u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby [*National Cancer Institute (NCI) Criteria*, grupy C i D, stężenie bilirubiny całkowitej $> 1,5$ -krotnej wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych], ponieważ u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby częściej obserwowano hiperbilirubinemię 3. lub 4. stopnia, chociaż zalecenie to opiera się na bardzo ograniczonych danych (patrz punkt 5.2).

Białkomocz

Przed rozpoczęciem i podczas terapii zaleca się monitorowanie białkomoczu za pomocą testów paskowych (patrz punkt 4.8).

Nietolerancja laktozy

Lonsurf zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazywały, że triflurydyna, typiracylu chlorowodorek i 5-[trifluorometylo]uracyl (FTY) nie hamowały aktywności izoenzymów ludzkiego cytochromu P450 (CYP). Ocena *in vitro* wskazywała, że triflurydyna, typiracylu chlorowodorek i FTY nie miały indukującego działania na izoenzymy cytochromu CYP u ludzi (patrz punkt 5.2).

Badania *in vitro* wskazywały, że triflurydyna jest substratem dla transporterów nukleozydów CNT1, ENT1 i ENT2. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych, które wykazują interakcje z tymi transporterami. Typiracylu chlorowodorek jest substratem dla OCT2 i MATE1, z tego względu stężenie może się zwiększyć, gdy Lonsurf jest jednocześnie podawany z inhibitorami OCT2 lub MATE1.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych, które są substratami ludzkiej kinazy tymidynowej, np. zydowudyny. Takie produkty lecznicze, jeśli są jednocześnie stosowane z produktem Lonsurf, mogą konkurować z efektem, triflurydyną, o aktywację poprzez kinazy tymidynowe. Z tego względu, podczas stosowania przeciwwirusowych produktów leczniczych, które są substratami ludzkiej kinazy tymidynowej, należy obserwować, czy nie występuje zmniejszenie skuteczności przeciwwirusowego produktu leczniczego oraz rozważyć zmianę terapii na alternatywny lek przeciwwirusowy, który nie jest substratem ludzkiej kinazy tymidynowej, taki jak lamiwudyna, zalcytabina, dydanozyna i abakawir (patrz punkt 5.1).

Nie wiadomo, czy Lonsurf może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Z tego względu, kobiety przyjmujące hormonalne środki antykoncepcyjne muszą także stosować mechaniczne metody zapobiegania ciąży.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Na podstawie danych dotyczących zwierząt, triflurydyna może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest stosowana u kobiet w ciąży. Podczas przyjmowania produktu Lonsurf oraz przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii kobiety powinny unikać zajścia w ciążę. Z tego względu, podczas przyjmowania produktu Lonsurf oraz przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży. Obecnie nie wiadomo, czy Lonsurf może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych, i z tego względu kobiety przyjmujące hormonalne środki antykoncepcyjne powinny także stosować mechaniczne metody zapobiegania ciąży.

Mężczyźni oraz ich partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Lonsurf u kobiet w okresie ciąży. Na podstawie mechanizmu działania podejrzewa się, że triflurydyna powoduje wady rozwojowe, gdy jest podawana podczas ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Lonsurf nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania produktu Lonsurf.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Lonsurf lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały, że triflurydyna, typiracylu chlorowodorek i (lub) ich metabolity przenikały do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Podczas leczenia produktem Lonsurf należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Lonsurf na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach nie wskazywały na wpływ produktu Lonsurf na płodność samców lub samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lonsurf wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub złe samopoczucie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy (patrz punkt 4.4).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) u pacjentów przyjmujących Lonsurf są: neutropenia [54% (35% \geq stopień 3.)], nudności [39% (1% \geq stopień 3.)], zmęczenie [35% (4% \geq stopień 3.)], niedokrwistość [32% (13% \geq stopień 3.)] i leukopenia [31% (12% \geq stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących Lonsurf, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były neutropenia, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, niedokrwistość, neutropenia z gorączką, zmęczenie, biegunka i duszność.

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Działania niepożądane obserwowane u 533 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych dawką początkową produktu Lonsurf wynoszącą 35 mg/m²pc./dawkę, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE), przedstawiono w Tabeli 5.

Zostały pogrupowane według klasyfikacji *System Organ Class* (SOC) oraz terminów słownika *Medical Dictionary for Regulatory* (MedDRA) w celu opisanie reakcji polekowej, jej synonimów i związanych z tym stanów.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania. Grupy wyodrębnione pod względem częstości występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5 - Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych produktem Lonsurf w badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE)

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
---	---------------	--------	----------------

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica ^b Zakażne zapalenie jelit Zakażenie płuc Zakażenie dróg żółciowych Grypa Zakażenie dróg moczowych Zakażenie dziąseł Półpasiec Grzybica stóp Kandydoza Zakażenie bakteryjne Zakażenie
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Ból nowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Małopłytkowość	Neutropenia z gorączką Limfopenia Monocytoza	Pancytopenia Granulocytopenia Zmniejszona liczba monocytów krwi Niedobór krwinek czerwonych Leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Niedobór albumin we krwi	Odwodnienie Hiperglikemia Hiperkaliemia Hipokaliemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipokalcemia Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenie smaku Neuropatia obwodowa Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Ból głowy	Neurotoksyczność Nieprawidłowe odczuwanie bodźców Przeczulica Niedoczulica Omdlenie Parestezja Uczucie pieczenia Letarg
Zaburzenia oka			Zmniejszona ostrość widzenia Zamazane widzenie Podwójne widzenie Zaćma Zapalenie spojówek Suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Dolegliwości uszne
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu Kołatanie serca

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie twarzy	Zator Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Kaszel	Zator tętnicy płucnej Wysięk opłucnowy Wyciek wodnisty z nosa Chrypka Ból jamy ustnej i gardła Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Ból brzucha Zaparcia Zapalenie jamy ustnej Zaburzenia w obrębie jamy ustnej	Krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy Krwotok żołądkowo-jelitowy Ostre zapalenie trzustki Wodobrzusze Niedrożność jelita Podniedrożność jelita Zapalenie okrężnicy Zapalenie żołądka Refluksowe zapalenie żołądka Zapalenie przełyku Zaburzenie opróżniania żołądka Rozdęcie brzucha Zapalenie odbytu Owrzodzenie jamy ustnej Dyspepsja Choroba refluksowa przełyku Ból odbytu Polip policzka Krwawienie z dziąseł Zapalenie języka Choroba przyzębia Zaburzenia zębów Odruchy wymiotne Wzdęcie z oddawaniem wiatrów Cuchnący oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	Toksyczne działanie na wątrobę Poszerzenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zespół dłoniowo-podeszwowy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) ^c Wysypka Łysienie Świąd Sucha skóra	Złuszczenie skóry Pokrzywka Reakcja nadwrażliwości na światło Rumień Trądzik Nadmierne pocenie Powstawanie pęcherzy Zaburzenia paznokci

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Obrzęk stawów Ból stawu Ból kości Ból mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy Osłabienie mięśni Kurcze mięśni Ból kończyny Uczucie ciężkości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz	Niewydolność nerek Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego Zaburzenie oddawania moczu Krwiomocz Obecność krwinek białych w moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka Obrzęk Zapalenie błon śluzowych Złe samopoczucie	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia Ból Uczucie zmiany temperatury ciała Suchość skóry
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego we krwi Zmniejszenie wartości hematokrytu

a. Różne preferowane wg MedDRA terminy, które były uważane jako podobne klinicznie, zgrupowano pod jednym określeniem.

b. Zgłaszano przypadki zgonów.

c. Reakcja skórna dłoni i stóp.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, przyjmujących Lonsurf, z większą częstością wystąpiły następujące działania niepożądane w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat: neutropenia 3. lub 4. stopnia (48% wobec 30%), niedokrwistość 3. stopnia (26% wobec 12%), leukopenia 3. lub 4. stopnia (26% wobec 18%) oraz małopłytkowość 3. lub 4. stopnia (9% wobec 2%).

Zakażenia

W badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE), u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (5,6%) częściej występowały zakażenia związane z terapią, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (1,9%).

Białkomocz

W badaniu klinicznym RECOURSE związany z leczeniem białkomocz występował częściej u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (2,8%) w porównaniu do osób otrzymujących placebo (1,5%), o nasileniu 1. lub 2. stopnia u wszystkich tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Radioterapia

W badaniu RECOURSE odnotowano nieco większą częstość występowania ogólnych hematologicznych oraz związanych z hamowaniem czynności szpiku kostnego reakcji niepożądanych u pacjentów, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów nie poddanych wcześniej radioterapii (odpowiednio 54,6% wobec 49,2%), należy zauważyć, że neutropenia z gorączką występowała częściej u pacjentów leczonych produktem Lonsurf, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli jej poddani.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym rakiem jelita grubego

Po zarejestrowaniu produktu w Japonii, u pacjentów otrzymujących Lonsurf zgłaszano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka produktu Lonsurf, podawana w badaniach klinicznych, wynosiła 180 mg/m²pc. na dobę.

Działania niepożądane zgłaszane w związku z przedawkowaniem były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa.

Głównym spodziewanym powikłaniem przedawkowania jest hamowanie czynności szpiku kostnego.

Nie ma odtrutki w przypadku przedawkowania produktu Lonsurf.

Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie polegające na zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetaboliy; kod ATC: L01BC59

Mechanizm działania

Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471).

Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek.

Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodorku.

W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodorku wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU).

Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodorku przeciwko kilku przeszczepom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania.

Działanie farmakodynamiczne

Lonsurf nie miał klinicznie istotnego wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc w porównaniu z placebo w badaniu otwartym u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Lonsurf oceniono w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (RECOOURSE) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u wcześniej leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), drugorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) i wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR).

Łącznie, 800 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej Lonsurf (N=534) i najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*, BSC) lub do grupy otrzymującej placebo (N=266) oraz BSC. Dawkowanie produktu Lonsurf wyliczono na podstawie powierzchni ciała pacjenta, dawka początkowa wynosiła 35 mg/m²pc./dawkę. Badany lek podawano doustnie dwa razy na dobę po porannym i wieczornym posiłku przez 5 dni w tygodniu z 2 dniami przerwy, przez 2 tygodnie, następnie było 14 dni przerwy, cykl leczenia powtarzano co 4 tygodnie. Pacjenci kontynuowali terapię do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności leku (patrz punkt 4.2).

Spośród 800 randomizowanych pacjentów, u których mediana wieku wynosiła 63 lata, 61% stanowili mężczyźni, 58% pacjentów było rasy kaukaskiej/białej, 35% pacjentów było Azjatami/rasy orientalnej, 1% pacjentów był rasy czarnej/Afroamerykanami, a wszyscy pacjenci wykazywali wyjściowy stan sprawności (ang. *performance status*, PS) 0 lub 1 wg klasyfikacji ECOG (*Eastern*

Cooperative Oncology Group). Pierwotnym ogniskiem choroby była okrężnica (62%) lub odbytnica (38%). W chwili włączenia do badania, pacjentów bez mutacji genu KRAS było 49% a z mutacją - 51%. Mediana liczby linii wcześniejszego leczenia z powodu choroby przerzutowej wynosiła 3. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni terapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie. Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, otrzymywali bewacizumab i wszyscy, z wyjątkiem dwóch pacjentów z guzami bez mutacji KRAS, otrzymywali panitumumab lub cetuksymab. Dwie leczone grupy były porównywalne w odniesieniu do charakterystyki demograficznej i wyjściowego stanu zaawansowania choroby.

Analiza OS badania, przeprowadzona jak planowano, po wystąpieniu 72% (N=574) zdarzeń, wykazała klinicznie znaczącą oraz statystycznie istotną korzyść dotyczącą przeżycia po podaniu produktu Lonsurf i BSC w porównaniu do podania placebo i BSC (współczynnik ryzyka: 0,68; 95% przedział ufności [CI] [0,58 do 0,81]; $p < 0,0001$) a mediana OS wynosiła odpowiednio 7,1 miesiąca wobec 5,3 miesiąca; odsetek rocznego przeżycia wynosił odpowiednio 26,6% i 17,6%. Wartość PFS była znacząco zwiększona u pacjentów otrzymujących Lonsurf i BSC (współczynnik ryzyka: 0,48; 95% CI [0,41 do 0,57]; $p < 0,0001$), patrz Tabela 6, Rysunek 1 i Rysunek 2.

Tabela 6 - Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE)

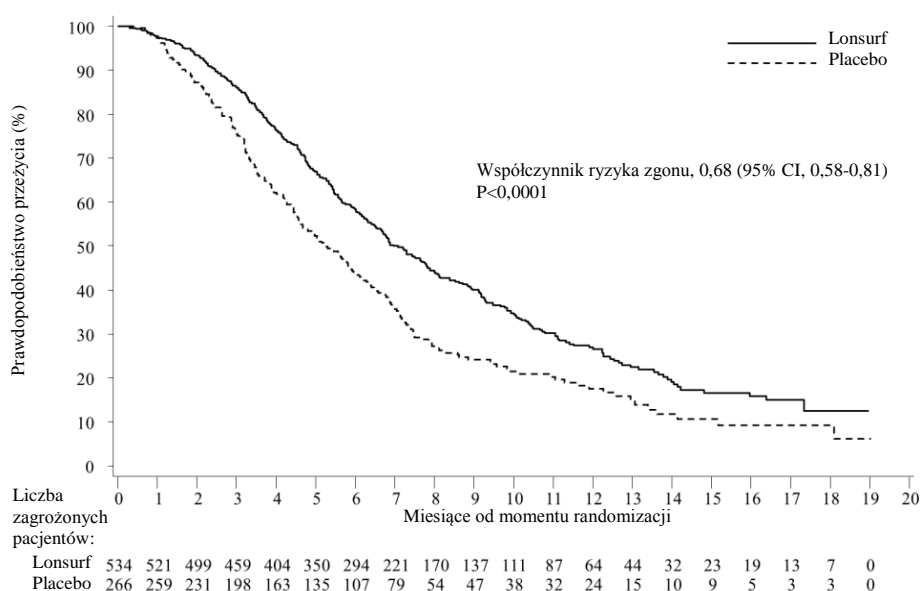
	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Przeżycie całkowite		
Liczba zgonów, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana OS (miesiące) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,68 [0,58; 0,81]	
Wartość P ^c	< 0,0001 (1-stronny i 2-stronny)	
Przeżycie bez progresji		
Liczba progresji lub zgonów, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Mediana PFS (miesiące) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,48 [0,41; 0,57]	
Wartość P ^c	<0,0001 (1-stronny i 2-stronny)	

^a Oceny Kaplana-Meiera

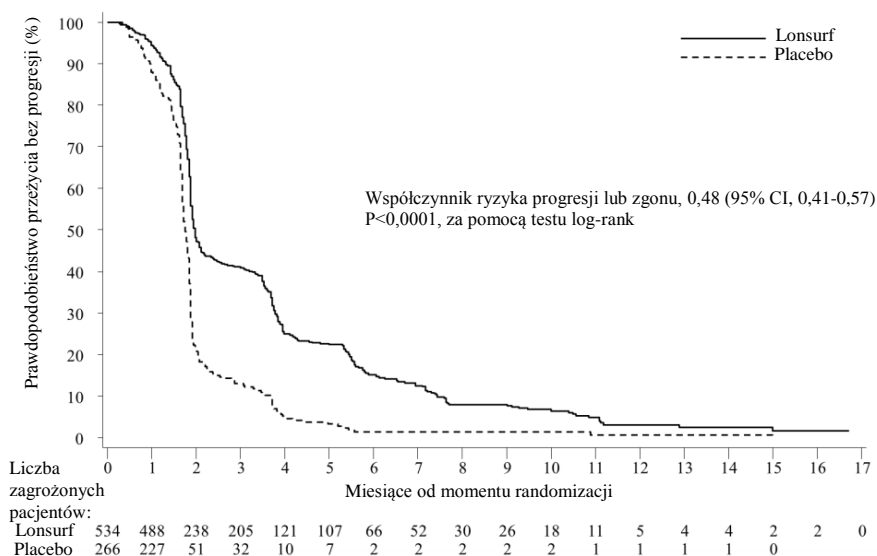
^b Metodologia Brookmeyera i Crowleya

^c Stratyfikowany test log-rank (grupy: status genu KRAS, czas od momentu zdiagnozowania pierwszego przerzutu, region)

Rysunek 1 - Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego



Rysunek 2 - Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji



Uaktualniona analiza OS, dotycząca 89% (N=712) zdarzeń, potwierdziła klinicznie znaczącą oraz statystycznie istotną korzyść dotyczącą przeżycia po podaniu produktu Lonsurf i BSC w porównaniu do podania placebo i BSC (współczynnik ryzyka: 0,69; 95% CI [0,59 do 0,81]; $p < 0,0001$) a mediana OS wynosiła odpowiednio 7,2 miesiąca wobec 5,2 miesiąca; odsetek rocznego przeżycia wynosił odpowiednio 27,1% i 16,6%.

Konsekwentnie obserwowano korzyść w zakresie OS i PFS, we wszystkich odpowiednich wcześniej określonych podgrupach, odnośnie rasy, regionu geograficznego, wieku (<65; ≥ 65 lat), płci, PS wg ECOG, statusu genu KRAS, czasu od momentu zdiagnozowania pierwszego przerzutu, liczby miejsc przerzutów oraz pierwotnego ogniska guza. Korzyść dotycząca przeżycia po podaniu produktu Lonsurf była utrzymana po dostosowaniu dla wszystkich istotnych prognostycznych czynników, mianowicie, czasu od zdiagnozowania pierwszego przerzutu, PS wg ECOG oraz liczby miejsc przerzutów (współczynnik ryzyka: 0,69; 95% CI [0,58 do 0,81]).

Sześćdziesiąt jeden procent (61%, N=485) wszystkich randomizowanych pacjentów otrzymywało fluoropirymidynę jako część ostatniego schematu terapii przed randomizacją, z czego 455 (94%) pacjentów było opornych na fluoropirymidynę w tym czasie. Wśród tych pacjentów była utrzymana korzyść OS po podaniu produktu Lonsurf (współczynnik ryzyka: 0,75; 95% CI [0,59 do 0,94]).

Osiemnaście procent (18%, N=144) wszystkich randomizowanych pacjentów przed randomizacją otrzymywało regorafenib. Wśród tych pacjentów była utrzymana korzyść OS po podaniu produktu Lonsurf (współczynnik ryzyka: 0,69; 95% CI [0,45 do 1,05]). Efekt ten był także utrzymany u pacjentów, którzy nie otrzymali regorafenibu (współczynnik ryzyka: 0,69; 95% CI [0,57 do 0,83]).

Wskaźnik DCR (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa albo stabilna choroba) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (44% wobec 16%, $p < 0,0001$).

Terapia produktem Lonsurf i BSC powodowała statystycznie istotne wydłużenie PS <2 w porównaniu do podania placebo i BSC. Mediana czasu do PS ≥ 2 dla grupy otrzymującej Lonsurf i grupy otrzymującej placebo wynosiła odpowiednio 5,7 miesiąca oraz 4,0 miesiące, współczynnik ryzyka: 0,66 (95% CI [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lonsurf we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w opornym na leczenie przerzutowym raku jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku 75-84 lata (N=60). W badaniu RECURSE oraz w japońskim badaniu fazy 2 nie uczestniczyli pacjenci w wieku 85 lat lub starsi. Wpływ produktu Lonsurf na przeżycie całkowite był podobny u pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz w wieku 65 lat i starszych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym produktu Lonsurf zawierającego triflurydynę znakowaną węglem [^{14}C] przynajmniej 57% podanej triflurydyny zostało wchłonięte a tylko 3% dawki zostało wydalone z kałem. Po podaniu doustnym produktu Lonsurf zawierającego typiracylu chlorowodorek znakowany węglem [^{14}C], przynajmniej 27% podanego typiracylu chloroworku zostało wchłonięte a 50% całkowitej radioaktywności dawki oznaczono w kale, co sugeruje umiarkowane wchłanianie typiracylu chlorowodoru z przewodu pokarmowego.

U pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, po podaniu pojedynczej dawki produktu Lonsurf (35 mg/m²pc.), średnie czasy do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu (t_{max}) triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wynosiły odpowiednio około 2 oraz 3 godzin.

W analizach farmakokinetycznych wielokrotnego podania dawki produktu Lonsurf (35 mg/m²pc./dawkę, dwa razy na dobę przez 5 dni w tygodniu, z 2 dniami przerwy, przez 2 tygodnie, następnie 14 dni przerwy; cykl leczenia powtarzano co 4 tygodnie), pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu dla triflurydyny, w zakresie od czasu 0 do ostatniego możliwego do oznaczenia stężenia ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$), było około trzykrotnie większe a maksymalne stężenie (C_{max}) było około dwukrotnie większe po podaniu wielokrotnym dawki (12. dzień cyklu 1.) produktu Lonsurf niż po podaniu pojedynczej dawki (1. dzień cyklu 1.).

Nie dochodziło jednak do kumulacji typiracylu chlorowodoru, ani dalszej kumulacji triflurydyny w kolejnych cyklach (12. dzień cyklu 2. i cyklu 3.) podawania produktu Lonsurf. Po podaniu wielokrotnym dawek produktu Lonsurf (35 mg/m²pc./dawkę, dwa razy na dobę) u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, średnio czas do uzyskania maksymalnych stężeń w osoczu (t_{max}) triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wynosił odpowiednio około 2 oraz 3 godziny.

Udział typiracylu chlorowodoru

Podanie pojedynczej dawki produktu Lonsurf (35 mg/m²pc./dawkę) powodowało zwiększenie średniej wartości $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ triflurydyny 37-krotnie a wartości C_{max} - 22-krotnie oraz zmniejszenie zmienności w porównaniu do podania samej triflurydyny (35 mg/m²pc./dawkę).

Wpływ pokarmu

Kiedy 14 pacjentom z guzami litymi podano Lonsurf w pojedynczej dawce 35 mg/m²pc. po standardowym, z dużą zawartością tłuszczu, dużą ilością kalorii posiłku, pole pod krzywą zależności stężenia od czasu dla triflurydyny (wartość AUC) nie zmieniło się, ale wartość C_{max} triflurydyny,

wartości C_{max} i AUC typiracylu chlorowodorek zmniejszyły się o około 40% w porównaniu do wartości tych parametrów, gdy pacjenci byli na czczo. W badaniach klinicznych Lonsurf podawano w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Triflurydyna wiązała się z białkami osocza ludzkiego w ponad 96%, głównie z albuminami ludzkiej surowicy. Typiracylu chlorowodorek wiązał się z białkami osocza w mniej niż 8%. Po podaniu pojedynczej dawki produktu Lonsurf (35 mg/m²pc.) u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, pozorna objętość dystrybucji (Vd/F) triflurydyny i typiracylu chlorowodorek wynosiła odpowiednio 21 l i 333 l.

Metabolizm

Triflurydyna była eliminowana głównie w drodze metabolizmu z udziałem TPazy, z wytworzeniem nieczynnego metabolitu FTY. Wchłonięta triflurydyna była metabolizowana, wydalana z moczem w postaci FTY oraz izomerów glukuronidu triflurydyny. Wykryto inne drugorzędne metabolity, 5-karboksyuracyl i 5-karboksy-2'-deoksyurydynę, ale ich stężenia w osoczu i moczu były małe lub śladowe.

Typiracylu chlorowodorek nie był metabolizowany we frakcji S9 wątroby ludzkiej ani w zachowanych przez kriokonserwację ludzkich hepatocytach. Typiracylu chlorowodorek był głównym składnikiem a 6-hydroksymetylouracyl był głównym metabolitem w ludzkim osoczu, moczu i kale.

Eliminacja

Po wielokrotnym podaniu dawki produktu Lonsurf zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, średni okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) triflurydyny w 1. dniu cyklu 1. oraz w 12. dniu cyklu 1. wynosił odpowiednio 1,4 h oraz 2,1 h. Średni $t_{1/2}$ typiracylu chlorowodorek w 1. dniu cyklu 1. oraz w 12. dniu cyklu 1. wynosił odpowiednio 2,1 h oraz 2,4 h.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu Lonsurf (35 mg/m²pc.) u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, klirens po podaniu doustnym (CL/F) triflurydyny oraz typiracylu chlorowodorek wynosił odpowiednio 10,5 l/h oraz 109 l/h.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki produktu Lonsurf zawierającego triflurydynę znakowaną węglem [¹⁴C], całkowita skumulowana wydalona radioaktywność stanowiła 60% podanej dawki. Większość wykrytej radioaktywności była eliminowana z moczem (55% dawki) w ciągu 24 godzin; z kałem i wydychanym powietrzem zostało wydalone łącznie mniej niż 3% dawki. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki produktu Lonsurf zawierającego typiracylu chlorowodorek znakowany węglem [¹⁴C], wykryta radioaktywność stanowiła 77% dawki, z czego 27% było wydalone z moczem a 50% z kałem.

Liniowość lub nieliniowość

W badaniu mającym na celu określenie dawki (15 do 35 mg/m²pc. dwa razy na dobę), wartość AUC w czasie 0 do 10 godzin (AUC₀₋₁₀) triflurydyny zwiększała się bardziej niż oczekiwano, co stwierdzono na podstawie zwiększania dawki, jednakże klirens po podaniu doustnym (CL/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (Vd/F) triflurydyny były zazwyczaj stałe w zakresie dawek od 20 mg/m²pc do 35 mg/m²pc. Tak jak w przypadku innych parametrów dotyczących ekspozycji na triflurydynę i typiracylu chlorowodorek, parametry te były proporcjonalne do dawki.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych populacjach pacjentów

Wiek, płeć i rasa

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku, płci lub rasy na właściwości farmakokinetyczne triflurydyny lub typiracylu chlorowodorku.

Zaburzenie czynności nerek

Spośród 533 pacjentów uczestniczących w badaniu RECURSE, którzy otrzymywali Lonsurf, 306 pacjentów (57%) miała prawidłową czynność nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min), 178 pacjentów (33%) miało łagodne zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 60 do 89 ml/min), a 47 pacjentów (9%) miało umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 30 do 59 ml/min), przy czym brakowało danych dla 2 pacjentów. Pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie włączono do badania.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji, ekspozycja na Lonsurf u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny = 60 do 89 ml/min) była podobna do ekspozycji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min). Większą ekspozycję na Lonsurf obserwowano u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny = 30 do 59 ml/min). Szacowany klirens nerkowy był znaczącym kowariantem dla CL/F w obu końcowych modelach triflurydyny i typiracylu chlorowodorku. Średni względny wskaźnik AUC u pacjentów z łagodnym (n=38) i umiarkowanym (n=16) zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (n=84) wynosił dla triflurydyny odpowiednio 1,31 i 1,43, oraz odpowiednio 1,34 i 1,65 dla typiracylu chlorowodorku. Właściwości farmakokinetycznych triflurydyny i typiracylu chlorowodorku nie badano u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z końcowym stadium niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji, parametry czynności wątroby, w tym fosfataza zasadowa (ALP, 36-2322 U/l), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT, 11-197 U/l), aminotransferaza alaninowa (AlAT, 5-182 U/l), bilirubina całkowita (0,17-3,20 mg/dl) nie były znaczącymi kowariantami dla parametrów farmakokinetycznych zarówno triflurydyny jak i typiracylu chlorowodorku. Wykryto, że albumina surowicy istotnie wpływa na klirens triflurydyny, przy czym korelacja jest negatywna. W przypadku stężeń albuminy wynoszących od 2,2 do 3,5 g/l, odpowiadające im wartości klirensu wynosiły od 4,2 do 3,1 l/h.

Właściwości farmakokinetyczne triflurydyny i typiracylu chlorowodorku oceniano w specjalnym badaniu u pacjentów z rakiem, z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (odpowiednio grupy B i C wg NCI) oraz u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Na podstawie ograniczonych danych o znacznej zmienności nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w farmakokinetyce u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w porównaniu do pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi a aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub (oraz) stężeniem bilirubiny całkowitej we krwi dla triflurydyny ani dla typiracylu chlorowodorku. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) oraz wskaźnik kumulacji triflurydyny i typiracylu chlorowodorku były podobne wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby i pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Wycięcie żołądka

Nie była możliwa ocena wpływu wycięcia żołądka na parametry farmakokinetyczne w analizie farmakokinetyki populacji, ponieważ niewielu pacjentów przeszło gastrektomię (1% wszystkich pacjentów).

Badania interakcji *in vitro*

Triflurydyna jest substratem TPazy, ale nie jest metabolizowana przez cytochrom P450 (CYP). Typiracylu chlorowodorek nie jest metabolizowany ani przez frakcję S9 wątroby ludzkiej ani przez zachowane przez kriokonserwację hepatocyty.

Badania prowadzone *in vitro* wykazały, że triflurydyna, typiracylu chlorowodorek i FTY (nieczynny metabolit triflurydyny) nie hamowały badanych izoenzymów CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). Ocena *in vivo* wskazywała, że triflurydyna, typiracylu chlorowodorek i FTY nie miały indukującego działania na ludzki CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4/5. Zatem nie należy spodziewać się, aby triflurydyna i typiracylu chlorowodorek powodowały lub podlegały istotnej interakcji z produktami leczniczymi z udziałem CYP.

Ocenę *in vitro* triflurydyny i typiracylu chlorowodoru prowadzono z zastosowaniem ludzkich transporterów wychwytyjących i wypierających (triflurydyna z MDR1, OATP1B1, OATP1B3 i BCRP; typiracylu chlorowodorek z OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 i BCRP). Ani triflurydyna ani typiracylu chlorowodorek nie były inhibitorami lub substratami dla ludzkich transporterów wychwytyjących i wypierających na podstawie badań *in vitro*, oprócz OCT2 i MATE1. *In vitro* typiracylu chlorowodorek był inhibitorem OCT2 i MATE1, ale w stężeniach istotnie większych niż maksymalne stężenie w ludzkim osoczu w stanie stacjonarnym. Zatem jest mało prawdopodobne, aby powodował interakcje z innymi produktami leczniczymi, w zalecanych dawkach, z powodu hamowania OCT2 i MATE1. Transport typiracylu chlorowodoru przez OCT2 i MATE1 może być zmieniony, kiedy Lonsurf jest jednocześnie podawany z inhibitorami OCT2 i MATE1.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Lonsurf porównano między grupą o dużej ekspozycji (> mediana) i grupą o małej ekspozycji (\leq mediana) na podstawie wartości mediany AUC triflurydyny. Wartość OS była korzystniejsza w grupie o dużej wartości AUC w porównaniu do grupy o małej wartości AUC (mediana OS wynosząca odpowiednio 9,3 wobec 8,1 miesiąca). Wszystkie te grupy sprawowały się lepiej niż grupa placebo przez okres obserwacji. Częstości wystąpienia neutropenii 3. lub wyższego stopnia były większe w grupie o dużej wartości AUC dla triflurydyny (47,8%), w porównaniu do grupy o małej wartości AUC triflurydyny (30,4%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Ocenę toksyczności triflurydyny i typiracylu chlorowodoru przeprowadzono na szczurach, psach i małpach. Narządami docelowymi były układy: chłonny i krwiotwórczy oraz przewód pokarmowy. Wszystkie zmiany, tzn. leukopenia, niedokrwistość, hipoplazja szpiku kostnego, zmiany zanikowe w tkankach układu limfatycznego, układu krwiotwórczego i przewodu pokarmowego, były odwracalne w ciągu 9 tygodni po odstawieniu leku. U szczurów, którym podawano triflurydynę i typiracylu chlorowodorek, obserwowano wybielenie i łamanie zębów oraz wady zgryzu, zjawisko to uważa się za specyficzne dla gryzoni i nie dotyczy ludzi.

Rakotwórczość i działanie mutagenne

Nie przeprowadzono na zwierzętach długotrwałych badań oceniających potencjalne działanie rakotwórcze triflurydyny i typiracylu chlorowodoru. Triflurydyna wykazała działanie genotoksyczne w teście odwróconej mutacji u bakterii, w teście aberracji chromosomalnych w kulturach komórek ssaków oraz w teście mikrojądrowym u myszy. Z tego względu Lonsurf należy uważać za potencjalny środek rakotwórczy.

Toksyczny wpływ na rozród

Wyniki badań na zwierzętach nie wskazywały na wpływ triflurydyny i typiracylu chlorowodoru na płodność samców lub samic szczurów. U samic szczurów, po dużych dawkach, obserwowano

zwiększenie liczby ciałek żółtych i liczby zagnieżdżonych zarodków, nie uważano tego za działanie niepożądane (patrz punkt 4.6). Wykazano, że u ciężarnych samic szczurów Lonsurf powodował śmierć zarodków i płodów oraz toksyczne działanie na zarodki i płody, gdy podawano go w dawkach mniejszych niż podczas ekspozycji klinicznej. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na rozwój w okresie około- i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Kwas stearynowy

Otoczka

Lonsurf (15 mg + 6,14 mg) tabletki powlekane

Hypromeloza
Makrogol (8000)
Tytanu dwutlenek (E171)
Magnezu stearynian

Lonsurf (20 mg + 8,19 mg) tabletki powlekane

Hypromeloza
Makrogol (8000)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Magnezu stearynian

Tusz do nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna, lak (E132)
Wosk carnauba
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium z laminowanym środkiem pochłaniającym wilgoć (wapnia tlenek), zawierający 10 tabletek.

Każde opakowanie zawiera 20, 40 lub 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po przygotowaniu tabletek do stosowania należy umyć ręce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1096/001-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14/08/2017

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>