

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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, obustronnie wypukła, okrągła, powlekana, o średnicy 7,1 mm i grubości 2,7 mm, z nadrukowanym szarym tuszem oznakowaniem „15” po jednej stronie oraz „102” i „15 mg” po drugiej stronie tabletki.

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

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak jelita grubego

Lonsurf jest wskazany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anty-VEGF i (lub) leki anty-EGFR.

Lonsurf jest wskazany w monoterapii 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 irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.

Rak żołądka

Lonsurf jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby (patrz punkt 5.1).

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, w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem, 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 do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (patrz punkt 4.4).

Gdy Lonsurf jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, dawka bewacyzumabu wynosi 5 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie zawierającym bewacyzumab.

Dawkę 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	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
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 (lub 15 mg/m²pc./dawkę dwa razy na dobę w ciężkim zaburzeniu czynności nerek). • 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 wynoszący 15 do 29 ml/min)*

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zaleca się początkową dawkę wynoszącą 20 mg/m²pc. dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Na podstawie indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerowania leku zezwala się na jedno zmniejszenie dawki do minimalnej dawki 15 mg/m²pc. dwa razy na dobę (patrz Tabela 5). Nie zezwala się na zwiększenie dawki po wcześniejszym zmniejszeniu dawki.

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 5.

Tabela 5 – Dawka początkowa i zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek 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	
Dawka początkowa					
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
Zmniejszenie dawki: z 20 mg/m²pc. do 15 mg/m²pc.					
15 mg/m²pc.	< 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 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.

- *Końcowe stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min lub stan wymagający dializoterapii)*

U pacjentów 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 oraz przerzutowego raka żołądka.

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 badań RECOURSE, TAGS oraz SUNLIGHT odpowiednio 9,4%, 17,3% oraz 19,5% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Lonsurf przyjmowało G-CSF głównie w celach terapeutycznych. W badaniu SUNLIGHT 29,3% pacjentów w grupie przyjmującej produkt Lonsurf z bewacyzumabem otrzymywało G-CSF, w tym 16,3% 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 końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min lub konieczność dializy) nie zaleca się podawania produktu Lonsurf, ponieważ nie oceniono stosowania produktu Lonsurf u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Częstość występowania działań niepożądanych na świecie w podgrupach pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min), z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 60 do 89 ml/min) lub z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 30 do 59 ml/min) jest podobna. Częstość występowania poważnych, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki, wykazuje jednak tendencję do zwiększania się wraz z postępującym poziomem zaburzenia czynności nerek. Dodatkowo, u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek obserwowano większą ekspozycję na triflurydynę i typiracylu chlorowoderek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek lub pacjentami z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 15 do 29 ml/min), u których zastosowano dawkę początkową wynoszącą 20 mg/m²pc. dwa razy na dobę, mieli profil bezpieczeństwa zgodny z profilem bezpieczeństwa pacjentów stosujących Lonsurf, z prawidłową czynnością lub łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Ekspozycja na triflurydynę była podobna do ekspozycji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, a ekspozycja na typiracylu chlorowoderek była zwiększona w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Podczas leczenia produktem Lonsurf należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniem czynności nerek; należy częściej monitorować pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim 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, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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, 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). Pacjentkom, które chcą zajść w ciążę, należy doradzić, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Lonsurf zasięgnęły porady dotyczącej reprodukcji i zamrożenia komórek jajowych lub nasienia.

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).

Lonsurf stosowany w monoterapii

Profil bezpieczeństwa produktu Lonsurf stosowanego w monoterapii opiera się na zbiorczych danych uzyskanych od 1114 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego lub rakiem żołądka w kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) są: neutropenia [53% (34% \geq stopień 3.)], nudności [31% (1% \geq stopień 3.)], zmęczenie [31% (4% \geq stopień 3.)] oraz niedokrwistość [30% (11% \geq stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$), które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były: neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, leukopenia, małopłytkowość, biegunka i nudności.

Lonsurf stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem

Profil bezpieczeństwa produktu Lonsurf stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem opiera się na danych uzyskanych od 246 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy (SUNLIGHT).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) są: neutropenia [69% (48% \geq stopień 3.)], zmęczenie [35% (3% \geq stopień 3.)] oraz nudności [33% (1% \geq stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$), które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania produktu Lonsurf, gdy produkt stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, były: neutropenia, zmęczenie, małopłytkowość, nudności i niedokrwistość.

Gdy Lonsurf stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, zwiększała się częstość następujących działań niepożądanych, w porównaniu do stosowania produktu Lonsurf w monoterapii: neutropenia (69% vs 53%), ciężka neutropenia (48% vs 34%), małopłytkowość (24% vs 16%), zapalenie jamy ustnej (11% vs 6%).

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Działania niepożądane obserwowane u 533 leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE), u 335 leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (TAGS), u 246 pacjentów leczonych produktem Lonsurf w monoterapii i u 246 pacjentów leczonych produktem Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem, z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy (SUNLIGHT), przedstawiono w Tabeli 6. Zostały pogrupowane według klasyfikacji *System Organ Class* (SOC) oraz terminów słownika *Medical Dictionary for Regulatory* (MedDRA) w celu opisanego reakcji polekowej, jej synonimów i związanych z tym stanów.

Podczas skojarzonego leczenia tymi produktami leczniczymi mogą wystąpić działania niepożądane, o których wiadomo, że występują podczas stosowania produktu Lonsurf w monoterapii lub z bewacyzumabem, nawet jeśli nie zgłaszano tych działań w badaniach klinicznych z terapią skojarzoną.

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 $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

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

Tabela 6 - Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Lonsurf

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Monoterapia	Skojarzenie z bewacyzumabem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Często	-
	Posocznica neutropeniczna	Niezbyt często	-
	Zakażenie dróg żółciowych	Niezbyt często	-
	Zakażenie	Niezbyt często	Często
	Zakażenie dróg moczowych	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zakażenie bakteryjne	Niezbyt często	-
	Zakażenie drożdżakowe	Niezbyt często	-
	Zapalenie spojówek	Niezbyt często	-
	Półpasiec	Niezbyt często	-
	Grypa	Niezbyt często	-
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niezbyt często	-
	Zakaźne zapalenie jelit	Rzadko	-
	Wstrząs septyczny ^b	Rzadko	-
	Zapalenie dziąseł	Rzadko	Niezbyt często
Grzybica stóp	Rzadko	-	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ból nowotworowy	Niezbyt często	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
	Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
	Leukopenia	Bardzo często	Często
	Małopłytkowość	Bardzo często	Bardzo często
	Neutropenia z gorączką	Często	Niezbyt często
	Limfopenia	Często	Często
	Pancytopenia	Niezbyt często	Niezbyt często
	Niedobór krwinek czerwonych	Niezbyt często	-
	Leukocytoza	Niezbyt często	-
	Monocytopenia	Niezbyt często	-
	Monocytoza	Niezbyt często	-
	Granulocytopenia	Rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	Bardzo często
	Niedobór albumin we krwi	Często	Niezbyt często
	Odwodnienie	Niezbyt często	-
	Hiperglikemia	Niezbyt często	Niezbyt często
	Hiperkaliemia	Niezbyt często	-
	Hipokalcemia	Niezbyt często	-

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Monoterapia	Skojarzenie z bewacyzumabem
	Hipokaliemia	Niezbyt często	-
	Hiponatremia	Niezbyt często	-
	Hipofosfatemia	Niezbyt często	-
	Dna moczanowa	Rzadko	-
	Hipernatremia	Rzadko	-
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Niezbyt często	-
	Bezsenność	Niezbyt często	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często
	Ból głowy	Niezbyt często	Często
	Neuropatia obwodowa	Niezbyt często	Niezbyt często
	Parestezja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Letarg	Niezbyt często	-
	Neurotoksyczność	Niezbyt często	-
	Uczucie pieczenia	Rzadko	-
	Nieprawidłowe odczuwanie bodźców	Rzadko	-
	Przeczulica	Rzadko	-
	Niedoczulica	Rzadko	-
	Omdlenie	Rzadko	-
Zaburzenia oka	Zaćma	Rzadko	-
	Podwójne widzenie	Rzadko	-
	Suchość oczu	Rzadko	-
	Zamazane widzenie	Rzadko	-
	Zmniejszona ostrość widzenia	Rzadko	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	-
	Dolegliwości uszne	Rzadko	-
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa	Niezbyt często	-
	Zaburzenia rytmu	Niezbyt często	-
	Kołatanie serca	Niezbyt często	-
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często	Często
	Zaczerwienienie twarzy	Niezbyt często	-
	Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często	-
	Zator	Rzadko	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Często
	Zator tętnicy płucnej ^b	Niezbyt często	-
	Chrypka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Kaszel	Niezbyt często	-
	Krwawienie z nosa	Niezbyt często	-
	Wyciek wodnisty z nosa	Rzadko	Niezbyt często
	Ból jamy ustnej i gardła	Rzadko	-
	Wysięk opłucnowy	Rzadko	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często	Bardzo często
	Ból brzucha	Często	Często
	Zapalenie jamy ustnej	Często	Bardzo często
	Zaparcia	Często	Często
	Niedrożność jelit	Niezbyt często	-
	Krwotok żołądkowo-jelitowy	Niezbyt często	-

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) ^a	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Monoterapia	Skojarzenie z bewacyzumabem
	Zapalenie jelita grubego	Niezbyt często	Niezbyt często
	Owrzodzenie jamy ustnej	Niezbyt często	Często
	Zaburzenia w obrębie jamy ustnej	Niezbyt często	Często
	Rozdęcie brzucha	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie odbytu	Niezbyt często	Niezbyt często
	Dyspepsja	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wzdęcie z oddawaniem wiatrów	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie żołądka	Niezbyt często	-
	Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często	-
	Zapalenie języka	Niezbyt często	-
	Zaburzenie opróżniania żołądka	Niezbyt często	-
	Odruchy wymiotne	Niezbyt często	-
	Zaburzenia zębów	Niezbyt często	-
	Wodobrzusze	Rzadko	-
	Ostre zapalenie trzustki	Rzadko	-
	Podniedożność jelita	Rzadko	-
	Cuchnący oddech	Rzadko	-
	Polip policzka	Rzadko	-
	Krwotoczne zapalenie jelit	Rzadko	-
	Krwawienie z dziąseł	Rzadko	-
	Zapalenie przełyku	Rzadko	-
	Choroba przyzębia	Rzadko	-
	Ból odbytu	Rzadko	-
	Refluksowe zapalenie żołądka	Rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	Często	Często
	Toksyczne działanie na wątrobę	Niezbyt często	-
	Poszerzenie dróg żółciowych	Rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Często	Często
	Sucha skóra	Często	Często
	Świąd	Często	Niezbyt często
	Wysypka	Często	Niezbyt często
	Zaburzenia paznokci	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zespół dłoniowo-podeszwowy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) ^c	Niezbyt często	Niezbyt często
	Trądzik	Niezbyt często	-
	Nadmierne pocenie	Niezbyt często	-
	Pokrzywka	Niezbyt często	-
	Powstawanie pęcherzy	Rzadko	-
	Rumień	Rzadko	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Rzadko	-
	Złuszczenie skóry	Rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawu	Niezbyt często	Często
	Ból mięśni	Niezbyt często	Często
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból kończyny	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból kości	Niezbyt często	-

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

- 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 w monoterapii, z większą częstością ($\geq 5\%$) wystąpiły następujące działania niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat:

neutropenia (58,9% vs 48,2%), ciężka neutropenia (41,3% vs 27,9%), niedokrwistość (36,5% vs 25,2%), ciężka niedokrwistość (14,1% vs 8,9%), zmniejszenie apetytu (22,6% vs 17,4%) oraz małopłytkowość (21,4% vs 12,1%).

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, stosujących Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem, z większą częstością ($\geq 5\%$) wystąpiły następujące działania niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat: neutropenia (75,0% vs 65,1%), ciężka neutropenia (57,0% vs 41,8%), zmęczenie (39,0% vs 32,2%), małopłytkowość (28,0% vs 20,5%) oraz zapalenie jamy ustnej (14,0% vs 8,9%).

Zakażenia

W badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (5,8%) częściej występowały zakażenia związane z terapią, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (1,8%).

W badaniu klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, zakażenia związane z leczeniem występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących Lonsurf z bewacyzumabem (2,8%) w porównaniu z pacjentami leczonymi produktem Lonsurf (2,4%).

Białkomocz

W badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, białkomocz związany z leczeniem występował częściej u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (1,8%) w porównaniu do osób otrzymujących placebo (0,9%), o nasileniu 1. lub 2. stopnia u wszystkich tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

W badaniu klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeden pacjent, który otrzymywał Lonsurf z bewacyzumabem (0,4%) zgłosił występowanie białkomoczu związanego z leczeniem, o nasileniu 2. stopnia, nie było zgłoszeń u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (patrz punkt 4.4).

Radioterapia

W badaniu RECURSE 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.

W badaniu klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ogólnych hematologicznych i związanych z mielosupresją, działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej radioterapię w porównaniu z pacjentami bez wcześniejszej radioterapii w obu ramionach, w badaniu SUNLIGHT: pacjenci leczeni produktem Lonsurf z bewacyzumabem (73,7% vs 77,4%) oraz pacjenci leczeni produktem Lonsurf (64,7% vs 67,7%).

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

Po zarejestrowaniu produktu, 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

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 chlorowodoru, 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 chlorowodoru.

W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodoru 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 chlorowodoru 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

Przerzutowy rak jelita grubego

Randomizowane badanie III fazy produktu Lonsurf stosowanego w monoterapii versus placebo

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. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), drugorzędnymi 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 orientальной, 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 7, Rysunek 1 i Rysunek 2.

Tabela 7 - Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

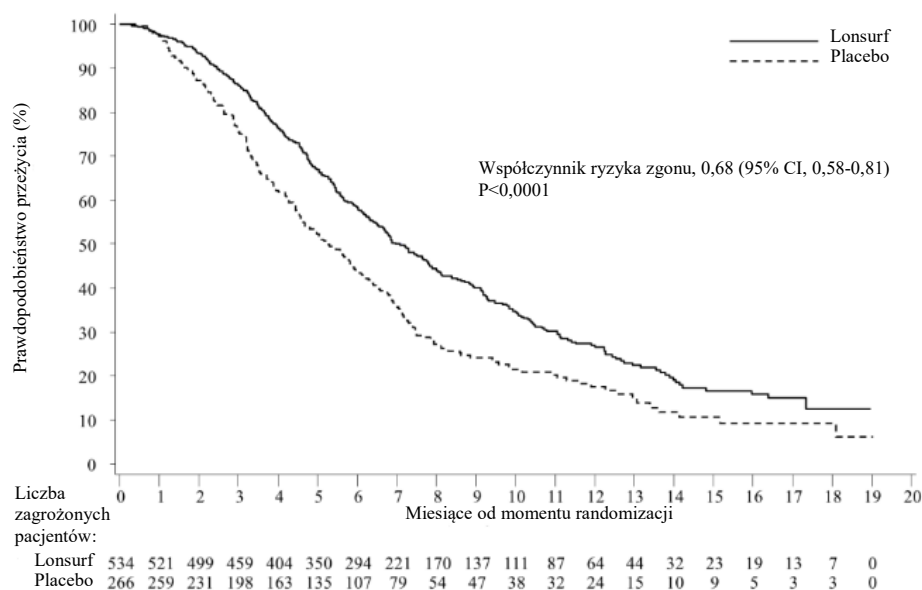
	Lonsurf i BSC (N=534)	Placebo i BSC (N=266)
Przeżycie całkowite		
Liczba zgonów, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Mediana OS (miesiące) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,68 [0,58; 0,81]	
Wartość P ^c	< 0,0001 (1-stronny i 2-stronny)	
Przeżycie bez progresji		
Liczba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

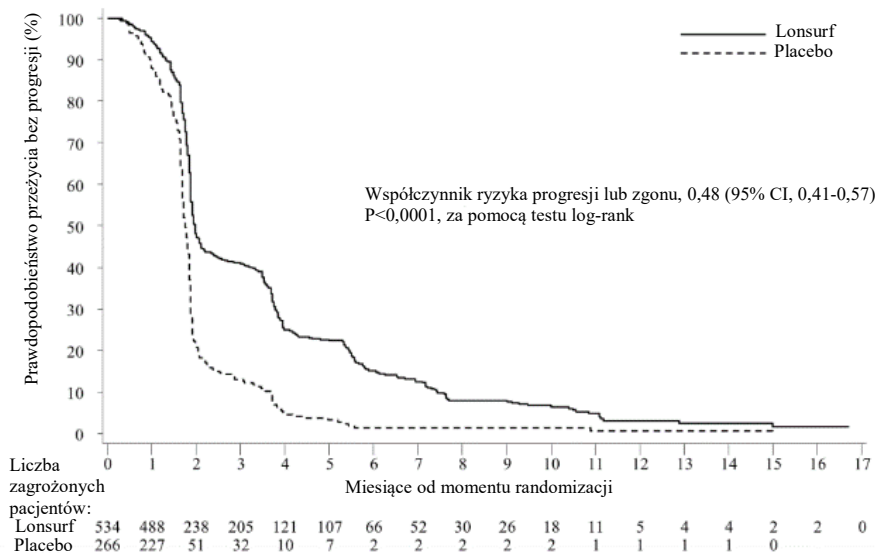
^b Metodologia Brookmeyera i Crowleya

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

Rysunek 1 - Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (RECOURSE)



Rysunek 2 - Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (RECOURSE)



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]), $p < 0,0001$.

Randomizowane badanie III fazy produktu Lonsurf stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem versus produkt Lonsurf

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem *versus* monoterapia produktem Lonsurf, oceniono w międzynarodowym, randomizowanym badaniu *open-label*, III fazy (SUNLIGHT) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych maksymalnie dwoma wcześniejszymi schematami ogólnoustrojowego leczenia zaawansowanej choroby, w tym fluoropirymidyną, irynotekaniem, oksaliplatyną, przeciwciałem monoklonalnym anti-VEGF oraz (lub) przeciwciałem monoklonalnym anti-EGFR dla pacjentów z guzami, z genami RAS typu dzikiego. Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite (OS), a kluczowym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie bez progresji (PFS).

Łącznie 492 pacjentów zostało losowo przydzielonych (1:1) do grupy otrzymującej Lonsurf z bewacyzumabem (N = 246) lub Lonsurf w monoterapii (N = 246). Pacjenci otrzymujący Lonsurf (dawka początkowa 35 mg/m²pc.) podawany doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem (5 mg/kg mc.) podawanym dożylnie co 2 tygodnie (1. oraz 15. dnia) każdego 4-tygodniowego cyklu. Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.2). Monoterapia bewacyzumabem była niedozwolona. Charakterystyka wyjściowa była ogólnie zrównoważona między dwoma grupami. Mediana wieku wynosiła 63 lata (zakres: 20-90), z 44% ≥ 65 lat i 12% ≥ 75 lat, 52% pacjentów stanowili mężczyźni, a 95% było rasy białej, 46% miało wartość ECOG PS 0 i 54% miało wartość ECOG PS 1. Pierwotnym miejscem choroby była okrężnica (73%) lub odbytnica (27%). Ogółem 71% pacjentów miało guza z mutacją RAS. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 5 miesięcy w grupie otrzymującej Lonsurf-bewacyzumab i 2 miesiące w grupie otrzymującej Lonsurf. Łącznie 92% pacjentów otrzymało wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego zaawansowanego raka jelita grubego, 5% otrzymało jeden schemat a 3% otrzymało więcej niż dwa schematy. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej fluoropirymidynę, irynotekan i oksaliplatynę, 72% otrzymało wcześniej przeciwciało monoklonalne anti-VEGF, 94% pacjentów z guzami z genami RAS typu dzikiego otrzymywało wcześniej przeciwciało monoklonalne anti-EGFR.

Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem spowodował statystycznie istotną poprawę wartości OS oraz PFS w porównaniu z monoterapią produktem Lonsurf (patrz Tabela 8 oraz Rysunki 3 i 4).

Tabela 8 – Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym III fazy (SUNLIGHT) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

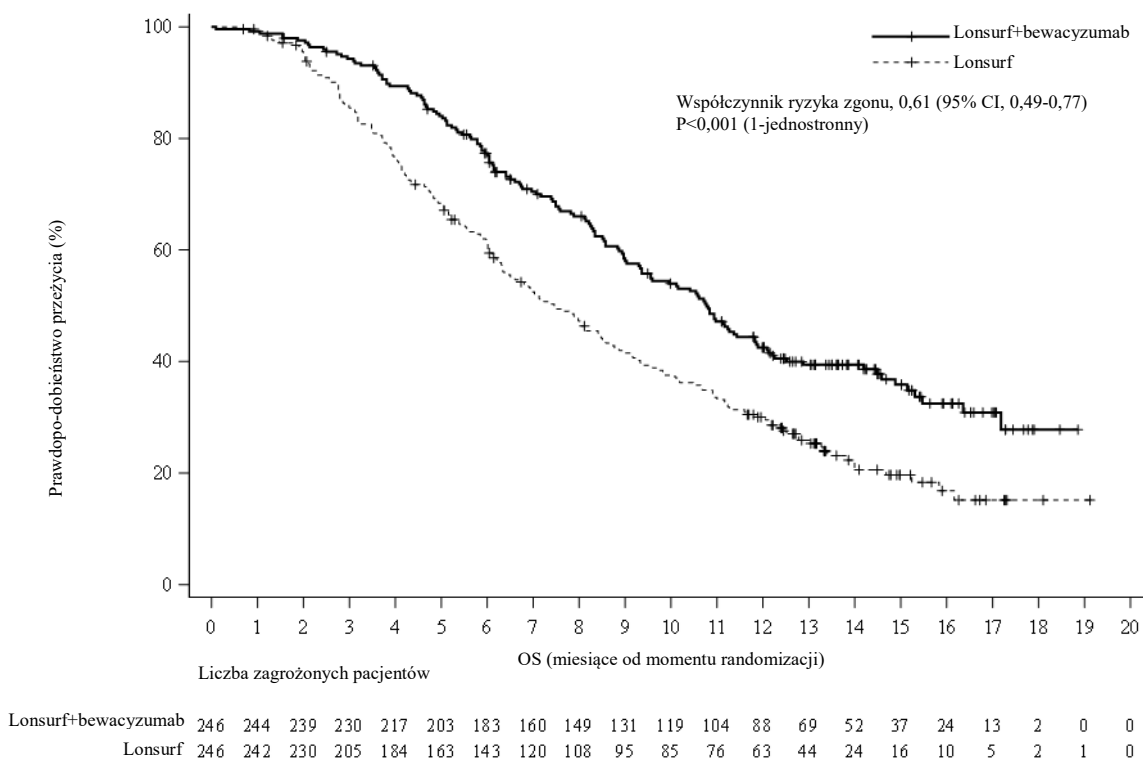
	Lonsurf plus bewacyzumab (N=246)	Lonsurf (N=246)
Przeżycie całkowite		
Liczba zgonów, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Mediana OS (miesiące) ^a [95% CI] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,61 [0,49, 0,77]	
Wartość P ^c	< 0,001 (1-stronny)	
Przeżycie bez progresji (na badacza)		
Liczba progresji lub zgonów, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Mediana PFS (miesiące) ^a [95% CI] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,44 [0,36, 0,54]	
Wartość P ^c	< 0,001 (1-stronny)	

^a Oceny Kaplana-Meiera

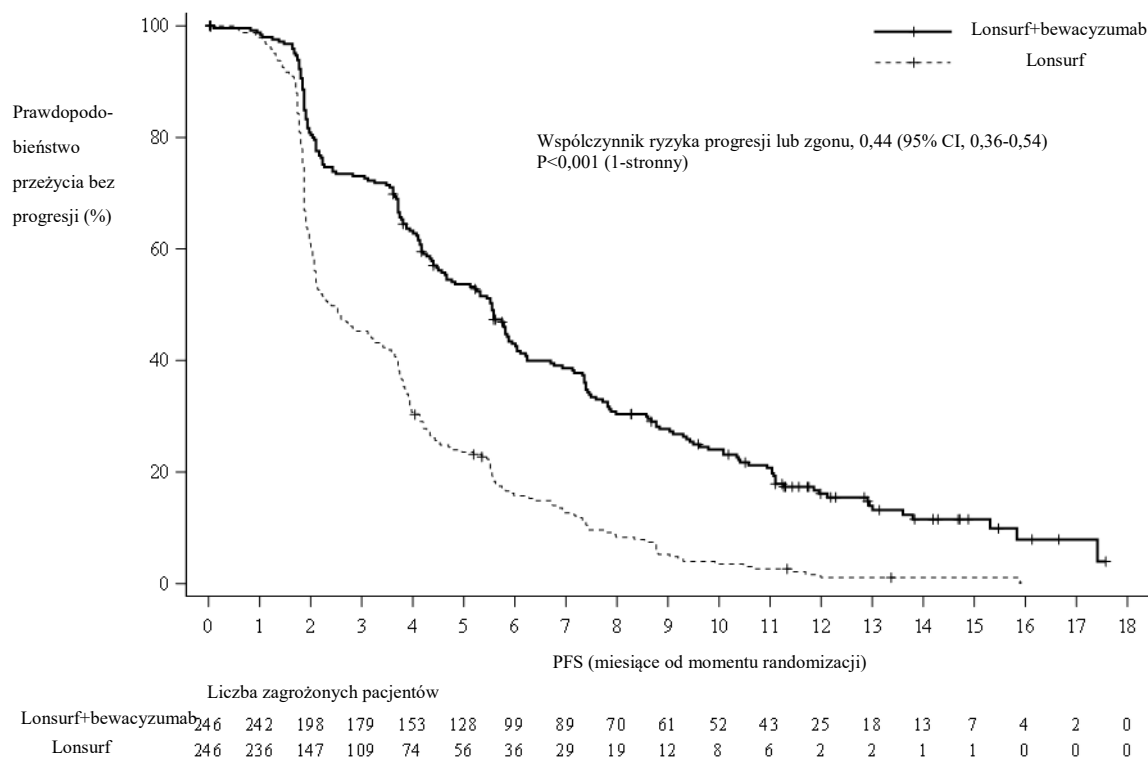
^b Metodologia Brookmeyera i Crowleya

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

Rysunek 3 - Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (SUNLIGHT)



Rysunek 4 – Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (SUNLIGHT)



Konsekwentnie obserwowano korzyść w zakresie OS i PFS, we wszystkich randomizowanych grupach i wcześniej określonych podgrupach, odnośnie płci, wieku (< 65, ≥ 65 lat), lokalizacji choroby podstawowej (prawa, lewa), stanu sprawności według ECOG (0, ≥ 1), liczby przerzutów po wcześniejszej resekcji chirurgicznej (1-2, ≥ 3), stosunku liczby neutrofilów do liczby limfocytów (NLR

< 3, NLR \geq 3), liczby wcześniejszych schematów leczenia przerzutów (1, \geq 2), statusu BRAF, statusu MSI, uprzedniego stosowania bewacyzumabu a następnie regorafenibu.

Przerzutowy rak żołądka

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Lonsurf oceniono w międzynarodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (TAGS) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby u wcześniej leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego), którzy byli uprzednio leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, pochodnej platyny oraz na taksanie albo irynotekanie, dodatkowo, jeśli właściwe, terapią ukierunkowaną na receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), a drugorzędnymi punktami końcowymi skuteczności były: przeżycie bez progresji (PFS), ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), czas do pogorszenia statusu \geq 2 według klasyfikacji ECOG oraz jakości życia (ang. *quality of life*, QoL). Oceny guza, według skali RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumour*), w wersji 1.1, zostały przeprowadzone przez badacza lub lokalnego radiologa co 8 tygodni.

Łącznie 507 pacjentów przydzielono losowo, w stosunku 2:1, do grupy otrzymującej Lonsurf (N=337) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) lub do grupy otrzymującej placebo (N=170) oraz BSC. Dawkowanie produktu Lonsurf ustalono 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 w podawaniu leku; cykl powtarzano co 4 tygodnie. Pacjenci kontynuowali terapię do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności leku (patrz punkt 4.2).

Spośród 507 przydzielonych losowo pacjentów mediana wieku wynosiła 63 lata, 73% pacjentów stanowili mężczyźni, 70% pacjentów było rasy białej, 16% pacjentów było rasy żółtej (Azjaci), <1% pacjentów było rasy czarnej (Afroamerykanie), u wszystkich pacjentów wyjściowa wartość PS według klasyfikacji ECOG wynosiła 0 lub 1. Rakiem pierwotnym był rak żołądka (71,0% pacjentów) lub rak połączenia przełykowo-żołądkowego (28,6% pacjentów) albo obydwie nowotwory (0,4% pacjentów). Mediana liczby wcześniej stosowanych schematów leczenia wynosiła 3. Prawie wszyscy pacjenci (99,8%) otrzymywali wcześniej fluoropirymidynę, u 100 % pacjentów stosowano wcześniej terapię pochodną platyny i u 90,5% pacjentów stosowano wcześniej terapię taksanem. W przybliżeniu połowa pacjentów (55,4%) otrzymywała wcześniej irynotekan, 33,3% pacjentów otrzymywało wcześniej ramucyrumab, a u 16,6% pacjentów stosowano wcześniej terapię ukierunkowaną na receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Dwie leczone grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

Analiza OS badania, dotycząca zgodnie z planem 76% (N=384) zdarzeń wykazała, że podanie produktu Lonsurf i BSC powodowało statystycznie istotne i klinicznie znaczące poprawienie wartości OS w porównaniu do placebo i BSC, przy czym współczynnik ryzyka (HR) wynosił 0,69 (95% CI: 0,56, 0,85; test 1-stronny i 2-stronny, wartości p wynosiły odpowiednio 0,0003 i 0,0006), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu w grupie otrzymującej Lonsurf o 31%. Mediana wartości OS wynosiła 5,7 miesiąca (95% CI: 4,8, 6,2) w grupie otrzymującej Lonsurf wobec 3,6 miesiąca (95% CI: 3,1, 4,1) w grupie otrzymującej placebo; współczynniki rocznego przeżycia wynosiły odpowiednio 21,2% oraz 13,0%.

Wartość PFS istotnie się poprawiła u pacjentów otrzymujących produkt Lonsurf i BSC w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo i BSC (współczynnik ryzyka wynosił 0,57; 95% CI [0,47 do 0,70]; p < 0,0001) (patrz Tabela 9, Rysunek 5 i Rysunek 6).

Tabela 9 - Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu klinicznym III fazy (TAGS) u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka

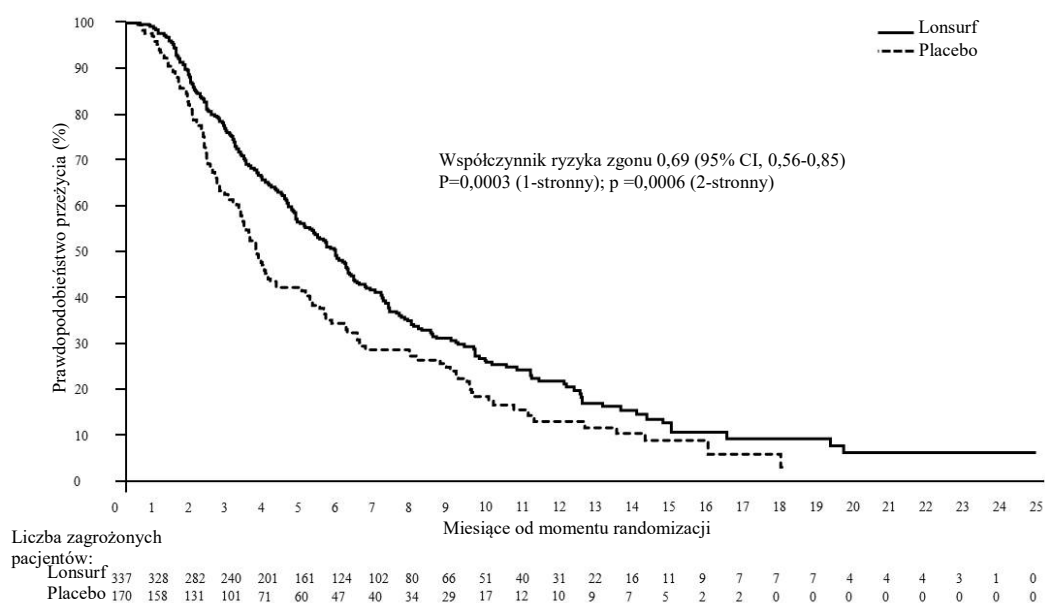
	Lonsurf plus BSC (N=337)	Placebo plus BSC (N=170)
Przeżycie całkowite		
Liczba zgonów, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Mediana OS (miesiące) ^a [95% CI] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,69 [0,56, 0,85]	
Wartość P ^c	0,0003 (1-stronny), 0,0006 (2-stronny)	
Przeżycie bez progresji		
Liczba progresji lub zgonów, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Mediana PFS (miesiące) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,57 [0,47, 0,70]	
Wartość P ^c	<0,0001 (1-stronny i 2-stronny)	

^a Oceny Kaplana-Meiera

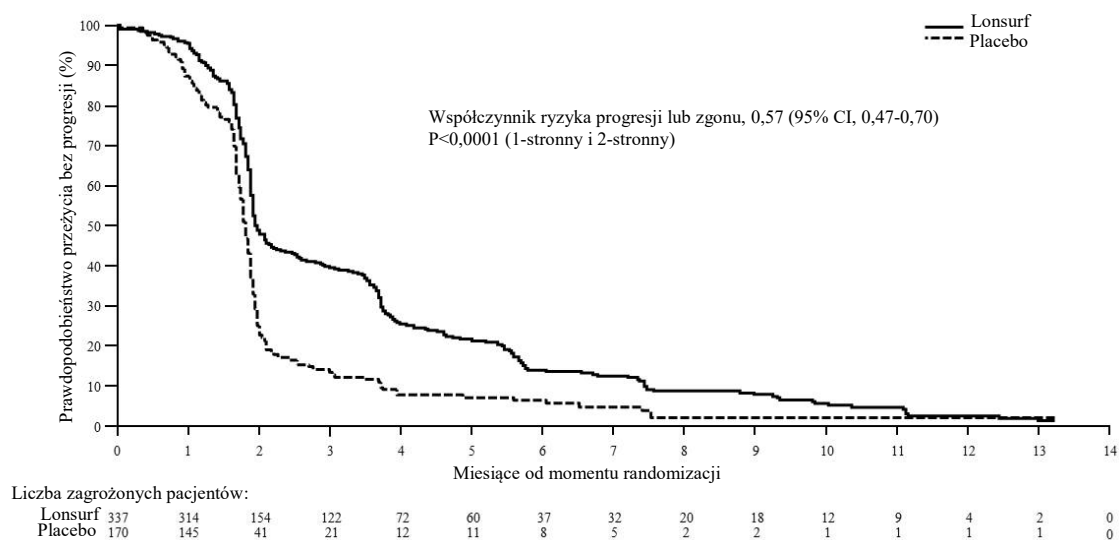
^b Metodologia Brookmeyera i Crowleya

^c Stratyfikowany test log-rank (grupy: region, wyjściowy status w skali ECOG, wcześniejsza terapia ramucyrumabem)

Rysunek 5 - Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (TAGS)



Rysunek 6 - Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (TAGS)



Konsekwentnie obserwowano korzyść w zakresie OS i PFS, we wszystkich randomizowanych grupach i większości wcześniej określonych podgrup, odnośnie płci, wieku (<65; ≥ 65 lat), rasy, PS wg klasyfikacji ECOG, wcześniejszego leczenia ramucyrumabem, wcześniejszego leczenia irynotekaniem, liczby wcześniej stosowanych schematów terapii (2; 3; ≥ 4), wcześniejszej resekcji żołądka, pierwotnego ogniska guza (żołądek, połączenie przełykowo-żołądkowe) oraz statusu HER2. Wskaźnik ORR (całkowita odpowiedź + częściowa odpowiedź) nie był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (4,5% wobec 2,1%, wartość p=0,2833), ale wskaźnik DCR (całkowita odpowiedź lub częściowa odpowiedź albo stabilna choroba) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (44,1% wobec 14,5%, p<0,0001). Mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności wg klasyfikacji ECOG ≥ 2 wynosiła 4,3 miesiąca dla grupy otrzymującej Lonsurf wobec

2,3 miesiąca dla grupy otrzymującej placebo, współczynnik ryzyka: 0,69 (95% CI: 0,562, 0,854), wartość $p=0,0005$.

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 oraz opornym na leczenie przerzutowym raku żołądka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów leczonych produktem Lonsurf w wieku 75 i starszych: - 87 pacjentów (10%) w zbiorczych danych badań RE COURSE oraz TAGS, spośród których 2 pacjentów było w wieku 85 lat lub starszych. Wpływ produktu Lonsurf na przeżycie całkowite był podobny u pacjentów w wieku poniżej 65 lat oraz w wieku 65 lat i starszych. - w badaniu SUNLIGHT 58 pacjentów (12%) było w wieku co najmniej 75 lat, z czego 1 pacjent miał co najmniej 85 lat. Wpływ produktu Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem na całkowity czas przeżycia był podobny u pacjentów w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat.

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 ($35 \text{ mg/m}^2\text{pc.}$), 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 ($35 \text{ mg/m}^2\text{pc./dawkę}$, 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 ($35 \text{ mg/m}^2\text{pc./dawkę}$, 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 ($35 \text{ mg/m}^2\text{pc./dawkę}$) 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 ($35 \text{ mg/m}^2\text{pc./dawkę}$).

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 chlorowodoru 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 chlorowodoru 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 chlorowodoru 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 chlorowodoru 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 chlorowodoru.

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 chlorowodoru. 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 chlorowodoru.

W dedykowanym badaniu oceniano właściwości farmakokinetyczne triflurydyny i typiracylu chlorowodoru u pacjentów z rakiem, z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 ml/min, N=12), z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 60 do 89 ml/min, N=12), z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 30 do 59 ml/min, N=11) lub z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 15 do 29 ml/min, N=8). Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek otrzymywali dostosowaną dawkę początkową wynoszącą 20 mg/m²pc. dwa razy na dobę (zmniejszoną do 15 mg/m²pc. dwa razy na dobę na podstawie indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerowania leku). Po wielokrotnym podaniu leku skutkiem zaburzenia czynności nerek było 1,6- i 1,4-krotne zwiększenie całkowitej ekspozycji na triflurydynę u pacjentów, odpowiednio, z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek; wartość C_{max} pozostała podobna. Całkowita ekspozycja na typiracylu chlorowodorek u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek, po wielokrotnym podaniu leku, była odpowiednio 2,3- i 4,1-krotnie większa, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek; było to związane z bardziej zmniejszonym klirensiem przy zwiększającym się zaburzeniu czynności nerek. Właściwości farmakokinetycznych triflurydyny i typiracylu chlorowodoru nie badano u pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/ml lub wymagana dializoterapia), patrz punkty 4.2 i 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 chlorowodoru. 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 chlorowodoru 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 chlorowodoru. Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) oraz wskaźnik kumulacji triflurydyny i typiracylu chlorowodoru 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 w przerzutowym raku jelita grubego 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

3 lata

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.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 grudnia 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26/07/2023

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