

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg plėvele dengtos tabletės

Lonsurf 20 mg/8,19 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg trifluridino ir 6,14 mg tipiracilo (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 90,735 mg laktozės monohidrato.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg trifluridino ir 8,19 mg tipiracilo (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120,980 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos spalvos, abipus išgaubta, apvali, plėvele dengta plėvele, 7,1 mm skersmens ir 2,7 mm storio tabletė, kurios vienoje pusėje pilku rašalu yra užrašyta „15“, o kitoje pusėje – „102“ ir „15 mg“.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai raudonos spalvos, abipus išgaubta, apvali, plėvele dengta plėvele, 7,6 mm skersmens ir 3,2 mm storio tabletė, kurios vienoje pusėje pilku rašalu yra užrašyta „20“, o kitoje pusėje – „102“ ir „20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Lonsurf skirtas gydyti monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu (GTV), kuriems anksčiau buvo taikyta prieinama chemoterapija, kurios pagrindą sudaro fluoropirimidinas, oksaliplatina ir irinotekanas, ir vaistiniai preparatai prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) bei vaistiniai preparatai prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) arba buvo nuspręsta, kad jiems toks gydymas netikslingas.

Skrandžio vėžys

Lonsurf skirtas gydyti monoterapija saugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu, įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą, kurie prieš tai buvo gydyti mažiausiai dviem sisteminio gydymo režimais, skirtais progresavusiai ligai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lonsurf gali skirti gydytojas, turintis priešvėžinių vaistinių preparatų vartojimo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Lonsurf dozė suaugusiems yra 35 mg/m² dozė, kurią reikia vartoti per burną, geriant du kartus per parą nuo pirmos iki 5-os ir nuo 8-os iki 12-os kiekvieno 28 dienų ciklo paros tol, kol stebimas naudingas poveikis arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Dozė yra apskaičiuojama, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (KPP) (žr. 1 lentelę). Negalima vartoti didesnės kaip 80 mg dozės.

Pamiršus išgerti arba praleidus dozę, praleistos dozės vartoti negalima.

1 lentelė. Pradinės dozės apskaičiavimas, atsižvelgiant į KPP

Pradinė dozė	KPP (m ²)	Dozė mg (2 x per parą)	Tablečių vienoje dozėje (2 x per parą)		Visa paros dozė (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Rekomenduojami dozės keitimai

Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, gali tekti keisti dozę.

Dozę leidžiama sumažinti ne daugiau kaip 3 lygiais iki mažiausios 20 mg/m² dozės du kartus per parą. Jeigu dozė buvo sumažinta, vėliau jos didinti negalima.

Pasireiškus hematologiniam ir (arba) nehematologiniam toksiniam poveikiui, pacientai turi laikytis dozavimo pertraukimo, atnaujinimo ir sumažinimo kriterijų, kurie pateikti 2, 3 ir 4 lentelėse.

2 lentelė. Dozavimo pertraukimo ir atnaujinimo kriterijai tuo atveju, jeigu pasireiškia hematologinis toksinis poveikis, susijęs su kaulų čiulpų slopinimu

Rodmuo	Dozavimo pertraukimo kriterijus	Dozavimo atnaujinimo kriterijus ^a
Neutrofilai	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocitai	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^a Dozavimo atnaujinimo kriterijus taikomas, norint pradėti kitą ciklą visiems pacientams, nepriklausomai nuo to, ar jie atitiko, ar neatitiko dozavimo pertraukimo kriterijų.

3 lentelė. Rekomenduojamas Lonsurf dozės keitimas tuo atveju, jeigu pasireiškia hematologinės ir (arba) nehematologinės nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujama reakcija	Rekomenduojamas dozės keitimas
<ul style="list-style-type: none"> • Febrilioji neutropenija. • 4 sunkumo laipsnio neutropenija pagal <i>CTCAE</i>* ($< 0,5 \times 10^9/l$) arba trombocitopenija ($< 25 \times 10^9/l$), dėl kurios tenka pavėlinti naujo ciklo pradžią ilgiau kaip 1 savaitę. • 3 arba 4-ojo sunkumo laipsnio pagal <i>CTCAE</i>* nehematologinė nepageidaujama reakcija, išskyrus 3-čiojo sunkumo laipsnio pykinimą ir (arba) vėmimą, kuriuos sureguliuoja gydymas vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais, arba viduriavimas, kuris reaguoja į gydymą viduriavimą slopinančiais vaistiniais preparatais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pertraukti dozavimą iki tol, kol toksinis poveikis sumažės iki pirmojo laipsnio arba buvusio prieš gydymą. • Atnaujinant dozavimą, anksčiau vartotos dozės lygį reikia sumažinti 5 mg/m² dozės lygiu (4 lentelė). • Dozę sumažinti leidžiama iki mažiausios 20 mg/m² dozės du kartus per parą (arba 15 mg/m² dozės du kartus per parą esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui). • Jeigu dozė buvo sumažinta, vėliau jos didinti negalima.

* Angl., *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)* – nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijus.

4 lentelė. Dozės sumažinimas, atsižvelgiant į KPP

Sumažinta dozė	KPP (m ²)	Dozė mg (2 x per parą)	Tablečių dozėje (2 x per parą)		Visa paros dozė (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Pirmas dozės sumažinimo lygis. Nuo 35 mg/m² iki 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09-1,24	35	1	1	70
	1,25-1,39	40	0	2	80
	1,40-1,54	45	3	0	90
	1,55-1,69	50	2	1	100
	1,70-1,94	55	1	2	110
	1,95-2,09	60	0	3	120
	2,10-2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
Antras dozės sumažinimo lygis. Nuo 30 mg/m² iki 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10-1,29	30	2	0	60
	1,30-1,49	35	1	1	70
	1,50-1,69	40	0	2	80
	1,70-1,89	45	3	0	90
	1,90-2,09	50	2	1	100
	2,10-2,29	55	1	2	110
	≥ 2.30	60	0	3	120
Trečias dozės sumažinimo lygis. Nuo 25 mg/m² iki 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14-1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35-1,59	30	2	0	60
	1,60-1,94	35	1	1	70
	1,95-2,09	40	0	2	80
	2,10-2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a Jeigu visa paros dozė yra 50 mg, pacientas turi gerti 1 x 20 mg/8,19 mg tabletę ryte ir 2 x 15 mg/6,14 mg tabletes vakare.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

- *Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 60-89 ml/min.) arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-59 ml/min.)*

Pradinės dozės pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama nekeisti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

- *Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 15-29 ml/min.)*

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama pradinė dozė yra 20 mg/m², kurią reikia vartoti du kartus per parą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą, leidžiamas vienas dozės sumažinimas iki mažiausios 15 mg/m² dozės du kartus per parą (žr. 5 lentelę). Sumažinus dozę ji negali būti padidinta. Atsiradus hematologiniam ir (arba)

nehematologiniam toksiškumui, pacientai turi laikytis 2, 3 ir 5 lentelėse nurodytų dozės pertraukimo, vartojimo atnaujinimo ir mažinimo kriterijų.

5 lentelė. Pradinė dozė ir dozės sumažinimas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, atsižvelgiant į KPP

Sumažinta dozė	KPP (m ²)	Dozė mg (2 x per parą)	Tablečių dozėje (2 x per parą)		Visa paros dozė (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Pradinė dozė					
20 mg/m²	< 1.14	20	0	1	40
	1.14 – 1.34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1.35 – 1.59	30	2	0	60
	1.60 – 1.94	35	1	1	70
	1.95 – 2.09	40	0	2	80
	2.10 – 2.34	45	3	0	90
	≥ 2.35	50	2	1	100
Dozės sumažinimas: Nuo 20 mg/m² iki 15 mg/m²					
15 mg/m²	< 1.15	15	1	0	30
	1.15 – 1.49	20	0	1	40
	1.50 – 1.84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1.85 – 2.09	30	2	0	60
	2.10 – 2.34	35	1	1	70
	≥ 2.35	40	0	2	80

^a Bendra 50 mg paros dozė, pacientai turėtų išgerti 1 x 20 mg/8,19 mg tabletę ryte ir 2 x 15 mg/6,14 mg tabletes vakare.

- *Galutinės stadijos inkstų liga (KrKl mažiau nei 15 ml/min. arba reikalinga dializė)*

Nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems galutinės stadijos inkstų liga, nes apie tokius pacientus duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

- *Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas*

Pradinės dozės pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama nekeisti (žr. 5.2 skyrių).

- *Vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas*

Nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems pradedant gydymą yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C ar D klasės pagal NCI [angl. *the National Cancer Institute* – Nacionalinio vėžio instituto] kriterijus, kurios apibūdinamos daugiau kaip 1,5 karto viršutinę normos ribą viršijančiomis bendrojo bilirubino koncentracijomis), nes pacientams, kuriems pradedant tyrimą buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dažniau pasireiškė 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio hiperbilirubinemija, nors šis pastebėjimas pagrįstas labai ribotais duomenimis (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams

Pradinės dozės pacientams, kuriems yra ≥ 65 metų, keisti nereikia (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius). Veiksmingumo ir saugumo 75 metų ar vyresniems pacientams duomenys yra riboti.

Vaikų populiacija

Lonsurf nėra skirtas vartoti vaikų populiacijos pacientams metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio ir metastazavusio skrandžio vėžio indikacijoms.

Rasė

Atsižvelgiant į paciento rasę, pradinės dozės keisti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Lonsurf vartojimo juodaodžiams ar afroamerikiečiams pacientams duomenys yra riboti, bet nėra biologinio pagrindo tikėtis kokių nors šio pogrupio ir visos populiacijos skirtumų.

Vartojimo metodas

Lonsurf reikia vartoti per burną. Tabletes reikia išgerti užgeriant stikline vandens per 1 valandą po pavalgymo ryte ir vakare.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaulų čiulpų slopinimas

Vartojant Lonsurf, dažniau pasireiškia kaulų čiulpų slopinimas, įskaitant anemiją, neutropeniją, leukopeniją ir trombocitopeniją.

Prieš pradėdant gydymą ir kai reikia įvertinti toksinį poveikį, bet ne rečiau kaip prieš kiekvieną gydymo ciklą, reikia atlikti bendrąjį kraujo tyrimą.

Gydymo pradėti negalima, jeigu absoliutus neutrofilų kiekis yra $< 1,5 \times 10^9/l$, trombocitų kiekis yra $< 75 \times 10^9/l$ arba pacientui dar neišnyko 3-čiojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio kliniškai reikšmingas ankstesnio gydymo sukeltas nehematologinis toksinis poveikis.

Po gydymo Lonsurf buvo pranešta apie sunkias infekcines ligas (žr. 4.8 skyrių). Atsižvelgiant į tai, kad apie daugumą jų buvo pranešta kaulų čiulpų slopinimo aplinkybėmis, paciento būklė turi būti atidžiai stebima ir, jeigu yra klinikinių indikacijų, reikia skirti tinkamą gydymą, pavyzdžiui: skirti antimikrobinių vaistinių preparatų ir granulocitų koloniją stimuliuojančiųjų faktorių (G-KSF). Remiantis *RECOURSE* ir *TAGS* tyrimų duomenimis, atitinkamai 9,4 % ir 17,3 % Lonsurf grupės pacientų buvo gydyti G-KSF.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Vartojant Lonsurf, dažniau pasireiškia toksinis poveikis virškinimo traktui, įskaitant pykinimą, vėmimą ir viduriavimą.

Pacientus, kuriems pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kitas toksinis poveikis virškinimo traktui, reikia atidžiai stebėti ir, jeigu yra klinikinių indikacijų, skirti vėmimą slopinančių vaistinių preparatų, viduriavimą slopinančių vaistinių preparatų ar kitokias priemones, pavyzdžiui, skysčių ar elektrolitų pakeičiamąją terapiją. Prireikus, reikia keisti dozę (atitolinti dozės vartojimą ir [arba] sumažinti dozę) (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Lonsurf nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (atitinkamai kreatinino klirensas [KrKl] < 15 ml/min. arba reikia dializės), nes Lonsurf vartojimas tokiems pacientams netirtas (žr. 5.2 skyrių).

Bendrasis nepageidaujamų reiškinių (NR) pasireiškimo dažnis yra panašus pacientų su normalia inkstų funkcija (KrKl ≥ 90 ml/min), nesunkaus (KrKl – 60-89 ml/min) ar vidutinio sunkumo (KrKl – 30-59 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimo pogrupiuose. Vis dėlto sunkių nepageidaujamų reiškinių ir nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių reikia keisti dozę, dažnis didėja, kai nustatomas sunkesnis inkstų funkcijos sutrikimas. Be to, buvo stebėta didesnė trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido ekspozicija pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, arba pacientais, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl = 15-29 ml/min.) ir koreguota pradinė dozė buvo 20 mg/m² du kartus per parą, saugumo profilis atitiko tų Lonsurf pacientų saugumo profilį, kurių inkstų funkcija normali arba kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas. Jų trifluridino ekspozicija buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija normali, ir tipiracilo hidrochlorido ekspozicija padidėjo, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali arba kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, gydymo Lonsurf metu turi būti atidžiai stebimi; pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia dažniau tikrinti dėl hematologinio toksinio poveikio.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Lonsurf nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus funkcijos sutrikimas (C ir D klasės pagal NCI [angl. *the National Cancer Institute* – Nacionalinio vėžio instituto] kriterijus, kurios apibūdinamos daugiau kaip 1,5 karto viršutinę normos ribą viršijančiomis bendrojo bilirubino koncentracijomis), nes pacientams, kuriems pradedant tyrimą buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dažniau pasireiškė 3-čiojo ar 4-ojo laipsnio hiperbilirubinemija, nors šis pastebėjimas pagrįstas labai ribotais duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Proteinurija

Prieš pradedant gydymą ir gydymo metu rekomenduojama stebėti dėl proteinurijos, naudojant šlapimo analizatorių (žr. 4.8 skyrių).

Laktozės netoleravimas

Lonsurf sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro tyrimai parodė, kad trifluridinas, tipiracilo hidrochloridas ir 5-[trifluorometil] uracilas (FTY) neslopina žmogaus citochromo P450 (CYP) izofermentų aktyvumo. *In vitro* tyrimai parodė, kad trifluridinas, tipiracilo hidrochloridas ir FTY nesužadina žmogaus CYP izofermentų (žr. 5.2 skyrių).

In vitro tyrimai parodė, kad trifluridinas yra nukleozidų koncentracijos ir pusiausvyros nusistovėjimo nešiklių (angl., atitinkamai *the Concentrative nucleoside transporter 1 [CNT1]*, *Equilibrative nucleoside transporter 1 [ENT1]* and *2 [ENT2]*) substratas. Todėl reikia būti atsargiems, skiriant vaistinius preparatus, kurie sąveikauja su šiais nešikliais. Tipiracilas hidrochloridas yra 2-ojo tipo organinių katijonų nešiklio (angl., *the Organic cation transporter 2 [OCT2]*) ir 1-ojo tipo vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymo (angl., *the Multidrug and toxin extrusion protein [MATE1]*) substratas, todėl gali padidėti kartu su OCT2 ir MATE1 inhibitoriais vartojamo Lonsurf koncentracija.

Reikia atsargiai vartoti vaistinių preparatų, kurie yra žmogaus timidino kinazės substratai, pavyzdžiui, su zidovudino. Tokie vaistiniai preparatai, vartojami kartu su Lonsurf, gali sąveikauti su efektoriumu trifluridinu aktyvinant timidino kinazę. Todėl, jeigu vartojami priešvirusiniai vaistiniai preparatai, kurie yra žmogaus timidino kinazės substratai, reikia stebėti dėl galimo priešvirusinių vaistinių preparatų veiksmingumo sumažėjimo ir apsvartyti keitimą į vaistinį preparatą, kuris nėra žmogaus timidino kinazės substratas, pvz., lamivudinas, didanozinas ir abakaviras (žr. 5.1 skyrių).

Nežinoma, ar Lonsurf gali mažinti hormoninės kontracepcijos veiksmingumą. Todėl hormoninę kontracepciją vartojančioms moterims reikia naudoti ir barjerinės kontracepcijos metodą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis, motinos nėštumo metu vartojamas trifluridinas gali pakenkti vaisiui. Moterys turi saugotis, kad vartodamos Lonsurf ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos nepastotų. Todėl vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 6 mėnesius užbaigus gydymą. Šiuo metu dar nežinoma, ar Lonsurf gali mažinti hormoninės kontracepcijos veiksmingumą, todėl hormoninę kontracepciją vartojančioms moterims reikia papildomai naudoti barjerinės kontracepcijos metodą.

Vyrai, turintys vaisingą partnerę, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėštumas

Duomenų apie Lonsurf vartojimą moterims nėštumo metu nėra. Atsižvelgiant į vaistinio preparato veikimo mechanizmą, įtariama, kad nėštumo metu vartojamas trifluridinas gali sukelti apsigimimus. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Lonsurf negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus atvejus, kai dėl moters klinikinės būklės būtina gydyti Lonsurf.

Žindymas

Nežinoma, ar Lonsurf arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad trifluridinas, tipiracilo hidrokloridas ir (arba) jų metabolitai išsiskiria į gyvūnų patelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Lonsurf metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie Lonsurf poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai nerodo, kad Lonsurf veiktų patinų ar patelių vislumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lonsurf gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Gydymo metu gali pasireikšti nuovargis, galvos svaigimas ar bendras negalavimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė Lonsurf vartojantiems pacientams, buvo kaulų čiulpų slopinimas ir toksinis poveikis virškinimo traktui (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos ($\geq 30\%$), kurios pasireiškė Lonsurf vartojantiems pacientams, buvo neutropenija (53% [$34\% \geq 3$ -čiojo sunkumo laipsnio]), pykinimas (34% [$1\% \geq 3$ -

čiojo sunkumo laipsnio]), nuovargis (32 % [4 % ≥ 3-čiojo sunkumo laipsnio]), anemija (32 % [12 % ≥ 3-čiojo sunkumo laipsnio]).

Dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos (≥ 2 %), kurioms pasireiškus Lonsurf vartojantiems pacientams teko nutraukti gydymą, sumažinti dozę, atidėti dozės vartojimą arba gydymą pertraukti, buvo neutropenija, anemija, leukopenija, nuovargis, trombocitopenija, pykinimas ir viduriavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė 533 pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu ir gydytiems placebo kontroliuojamojo III fazės (*RECOURSE*) klinikinio tyrimo metu, bei 335 pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu ir gydytiems placebo kontroliuojamojo III fazės (TAGS) klinikinio tyrimo metu, yra nurodytos 6 lentelėje. Jos klasifikuojamos pagal organų sistemų klases (OSK) ir, apibūdinant tam tikrą reakciją ir jos sinonimus bei susijusias būkles, naudojamos normatyviniame medicinos žodyne (angl., *the Medical Dictionary for Regulatory [MedDRA]*) nurodytos sąvokos.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą yra grupuojamos, atsižvelgiant į jų pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10) ir nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, kurios pasireiškė pacientams, gydytiems Lonsurf klinikinių tyrimų metu

Organų sistemų klases (MedDRA) ^a	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos		Apatinių kvėpavimo takų infekcinė liga	Sepsinis šokas ^b Infekcinis enteritas Plaučių infekcinė liga Tulžies pūslės ir latakų infekcinė liga Gripas Šlapimo takų infekcinė liga Gingivitas Juosiančioji pūslelinė Kojų grybelis <i>Candida</i> infekcinė liga Bakterijų sukelta infekcinė liga Infekcinė liga Neutropeninis sepsis Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga Konjunktyvitas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Vėžio sukeltas skausmas

Organų sistemų klases (MedDRA) ^a	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija Leukopenija Anemija Trombocitopenija	Febrilioji neutropenija Limfopenija	Pancitopenija Granulocitopenija Monocitopenija Eritropenija Leukocitozė Monocitozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Hipoalbuminemija	Dehidratacija Hiperglikemija Hiperkalemija Hipokalemija Hipofosfatemija Hipernatremija Hiponatremija Hipokalcemija Podagra
Psichikos sutrikimai			Nerimas Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai		Skonio pojūčio sutrikimas Periferinė neuropatija	Neurotoksinis poveikis Dizestezija Hiperestezija Hipoestezija Apalpimas Parestezija Deginimo pojūtis Letargija Galvos svaigimas Galvos skausmas
Akių sutrikimai			Regėjimo aštrumo sumažėjimas Miglotas matymas Dvejinimasis akyse Katarakta Sausasis keratokonjunktyvitas
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>) Ausų diskomfortas
Širdies sutrikimai			Krūtinės angina Aritmija Palpitacijos
Kraujagyslių sutrikimai			Embolija Hipertenzija Hipotenzija Paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys	Plaučių embolija Skytis pleuros ertmėje Skystos išskyros iš nosies Užkimimas Burnos ir ryklės skausmas Kraujavimas iš nosies Kosulys

Organų sistemų klases (MedDRA) ^a	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Vėmimas	Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Stomatitas Burnos sutrikimas	Hemoraginis enterokolitas Kraujavimas iš virškinimo trakto Ūminis pankreatitas Ascitas Žarnų nepraeinamumas Dalinis žarnų nepraeinamumas Kolitas Gastritas Refliuksinis gastritas Ezofagitas Skrandžio turinio pasišalinimo sutrikimas Pilvo išsipūtimas Išangės uždegimas Burnos išopėjimas Dispepsija Gastroezofaginio reflukso liga Proktalgija Burnos polipas Kraujavimas iš dantenų Glositas Periodonto liga Dantų sutrikimas Raugėjimas Dujų susikaupimas virškinimo trakte Blogas kvapas iš burnos
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hiperbilirubinemija	Hepatotoksinis poveikis Tulžies pūslės ir latakų išsiplėtimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas ^c Bėrimas Alopecija Niežulys Odos sausmė	Odos lupimasis Dilgėlinė Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija Eritema Spuogai Prakaitavimo sustiprėjimas Pūslės Nagų sutrikimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Sąnario patinimas Sąnarių skausmas Kaulų skausmas Raumenų skausmas Skeleto ir raumenų skausmas Raumenų silpnumas Raumenų spazmai Galūnių skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija	Inkstų funkcijos nepakankamumas Neinfekcinis cistitas Šlapinimosi sutrikimas Hematurija Leukociturija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Menstruacijų sutrikimas

Organų sistemų klases (MedDRA) ^a	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Karščiavimas Edema Gleivinių uždegimas Negalavimas	Bendrosios fizinės sveikatos pablogėjimas Skausmas Juntamas kūno temperatūros pokytis Odos sausmė Diskomfortas
Tyrimai		Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas Kraujo šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas Kūno masės sumažėjimas	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas Tarptautinio normalizuotojo santykio padidėjimas Aktyvintojo dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas Laktatdehidrogenazės aktyvumo padidėjimas kraujyje Bendrojo baltymo koncentracijos kraujyje sumažėjimas C reaktyviojo baltymo koncentracijos kraujyje padidėjimas Hematokrito sumažėjimas

- a. Skirtingos *MedDRA* pageidautinos sąvokos, kurios laikomos kliniškai panašiomis, yra pateiktos kaip viena sąvoka.
- b. Buvo pranešta apie mirtinus atvejus.
- c. Rankų ir kojų odos reakcija.

Senyvi pacientai

Lonsurf vartojantiems 65 metų ar vyresniems pacientams dažniau nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams pasireiškė išvardyti reiškiniai:

- metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys (RECOURSE): 3-čiojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio neutropenija (48 %, palyginti su 30 %), 3-čiojo sunkumo laipsnio anemija (26 %, palyginti su 12 %), 3-čiojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio leukopenija (26 %, palyginti su 18 %) bei 3-čiojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio trombocitopenija (9 %, palyginti su 2 %),
- metastazavęs skrandžio vėžys (TAGS): 3-čiojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (17 %, lyginant su 6,6 %), sumažėjęs apetitas (37,3 %, lyginant su 31,9 %), nastenija (22,2 %, lyginant su 17,0 %) ir stomatitas (7,2 %, lyginant su 2,2 %).

Infekcinės ligos

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, su gydymu susijusios infekcinės ligos dažniau buvo diagnozuotos Lonsurf gydytiems pacientams (5,8 %), palyginti su vartojusiais placebo (1,8 %).

Proteinurija

Su gydymu susijusi proteinurija pasireiškė dažniau Lonsurf gydytiems pacientams (1,8 %), palyginti su vartojusiais placebo (0,9 %), visi atvejai buvo pirmojo arba antrojo sunkumo laipsnio (žr. 4.4 skyrių).

Spindulinė terapija

Bendrojo hematologinio toksinio poveikio ir su kaulų čiulpų slopinimu susijusios nepageidaujamos reakcijos *RECOURSE* tyrime dalyvavusiems pacientams, kuriems pirmiau buvo taikyta spindulinė terapija, pasireiškė šiek tiek dažniau nei pacientams, kuriems spindulinė terapija nebuvo taikyta (atitinkamai 54,6 %, palyginti su 49,2 %), verta paminėti, kad febrilioji neutropenija dažniau buvo stebėta Lonsurf gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyta spindulinė terapija, palyginti su tais, kuriems spindulinė terapija nebuvo taikyta.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką surinkti duomenys apie pacientus, kuriems diagnozuotas neoperuotinas išplitęs arba atsinaujinęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Vartojant vaistinį preparatą po registracijos, gauta pranešimų apie intersticinę plaučių ligą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia suvartota Lonsurf dozė klinikinių tyrimų metu buvo 180 mg/m² per parą.

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias buvo pranešta perdozavimo atveju, atitiko patvirtintus vaistinio preparato saugumo duomenis.

Labiausiai tikėtina komplikacija perdozavimo atveju yra kaulų čiulpų slopinimas.

Priešnuodis, kurį būtų galima vartoti Lonsurf perdozavimo atveju, nežinomas.

Perdozavimo atveju reikėtų skirti įprastą gydymą bei palaikomojo gydymo priemones, atsižvelgiant į kliniškes perdozavimo apraiškas, ir siekti išvengti galimų komplikacijų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, antimetabolitai. ATC kodas – L01BC59

Veikimo mechanizmas

Lonsurf sudėtyje yra priešnavikinio vaisto trifluridino, kuris yra timidino pagrindu sukurtas nukleozidų analogas, ir tipiracilo hidroklorido, kuris yra timidino fosforilazės (TFazės) inhibitorius, moliniu santykiu 1:0,5 (masių santykis 1:0,471).

Į vėžio ląsteles patekęs trifluridinas yra fosforilnamas veikiant timidino kinazei ir dėl tolimesnio metabolizmo ląstelėje susidaro dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) substratas, kuris įterpiamas tiesiai į DNR, todėl sutrinka DNR funkcija ir slopinama ląstelės proliferacija.

Vis dėlto, veikiant TFazėms, išgertas trifluridinas yra greitai suardomas ir greitai metabolizuojamas pirmojo prasiskverbimo metu, todėl vaistinio preparato sudėtyje yra TFazės inhibitoriaus tipiracilo hidroklorido.

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, trifluridino ir tipiracilo hidroklorido derinys parodė priešnavikinį aktyvumą prieš 5-fluorouracilui (5-FU) jautrias ir atsparias gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio ląstelių linijas.

Citotoksinis trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido derinio poveikis keliuose žmogaus navikų audinių mėginiuose labai koreliavo su į DNR įterptu trifluridino kiekiu, o tai rodo, kad tai yra pagrindinis vaistinio preparato veikimo mechanizmas.

Farmakodinaminis poveikis

Lonsurf, palyginti su placebo, atvirojo tyrimo metu klinikiniu požiūriu reikšmingai neilgino QT/QTc intervalo pacientams, kuriems buvo diagnozuoti išplitę solidiniai navikai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys

Lonsurf klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti tarptautinio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo, III fazės tyrimo (*RECOURSE*), kuriame dalyvavo anksčiau gydyti metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantys pacientai, metu. Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), o papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (ILNP), bendrojo atsako dažnis (BAD) ir ligos kontroliavimo dažnis (LKD).

Iš viso 800 pacientų atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti Lonsurf (N = 534) kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) arba vartoti placebo (N = 266) kartu su GPP. Lonsurf dozė buvo apskaičiuota pagal KPP, skiriant pradinę 35 mg/m² dozę. Tiriamasis vaistinis preparatas buvo vartotas per burną du kartus per parą po pusryčių ir vakarienės 5 dienas per savaitę ir 2 dienas ilsintis be gydymo, taip gydyta 2 savaites, po kurių buvo daroma 14 dienų pertrauka be gydymo ir tokie ciklai kartojami kas 4 savaites. Pacientai buvo gydyti tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė netoleruojamas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Iš 800 atsitiktinai pasirinktų pacientų, kurių amžiaus mediana buvo 63 metai, 61 % buvo vyriškos lyties, 58 % buvo baltųjų rasės (baltaodžiai), 35 % buvo azijiečiai (rytiečiai) ir 1 % afroamerikiečiai (juodaodžiai). Visų pacientų pradinė veiklumo būklė (VB) pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl., *the Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]*) skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Pagrindinė ligos pažeista vieta buvo gaubtinė žarna (62 % atvejų) arba tiesioji žarna (38 %). Priimant į tyrimą, buvo nustatyta *KRAS* būklė: laukinio tipo onkogenas – 49 % atvejais, o mutavęs onkogenas – 51 % atveju. Pirmiau taikytų metastazavusios ligos gydymo būdų mediana buvo 3. Visi pacientai pirmiau buvo gydyti pagal planus, kurių pagrindą sudarė chemoterapija fluoropirimidinu, oksaliplatina ir irinotekanu, 1 pacientas buvo gydytas bevacizumabu ir 2 pacientai, kuriems buvo diagnozuoti laukinio tipo *KRAS* navikai, vartojo panitumumą ar cetuksimabą. Dviejų gydymo grupių pacientų demografinės ir pradinės ligos savybės buvo panašios.

Tyrimo BI duomenų analizė, kuri kaip planuota buvo atlikta gavus duomenis apie 72 % (N = 574) atvejų, parodė kliniškai ir statistiškai reikšmingą palankų poveikį išgyvenamumui vartojant Lonsurf kartu su GPP, palyginti su placebo vartojimu kartu su GPP (santykinė rizika 0,68; 95 % pasikliautinas intervalas [PI] [0,58-0,81]; p < 0,0001), BI mediana buvo atitinkamai 7,1 mėnesio, palyginti su 5,3 mėnesiais, išgyvenamumas vienerius metus buvo atitinkamai 26,6 % ir 17,6 %. ILNP buvo reikšmingai geresnis pacientų, vartojančių Lonsurf kartu su GPP (santykinė rizika 0,48; 95 % PI [0,41-0,57]; p < 0,0001 (žr. 7 lentelę, 1 ir 2 paveikslėlius).

7 lentelė. III fazės (RECOURSE) klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantys pacientai, veiksmingumo duomenys

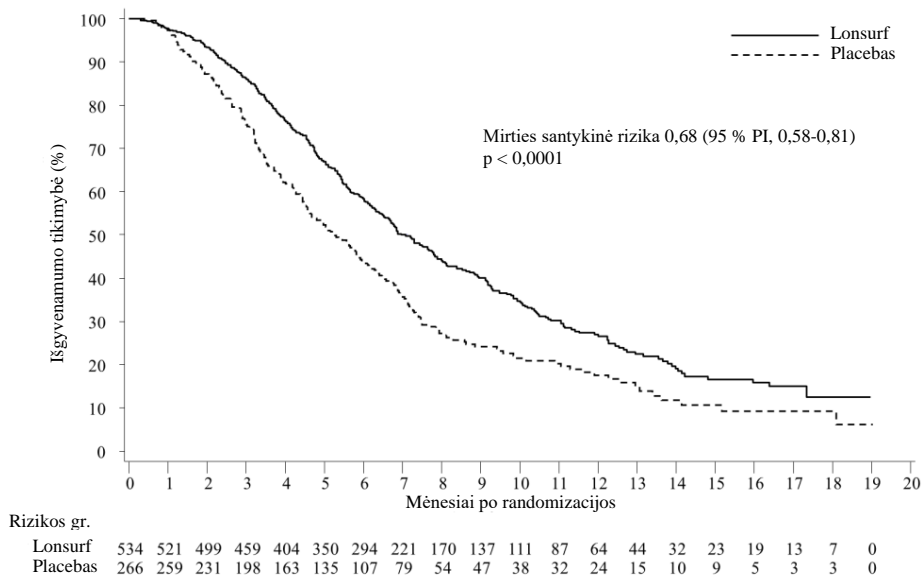
	Lonsurf kartu su GPP (N = 534)	Placebas kartu su GPP (N = 266)
Bendras išgyvenamumas		
Mirties atvejų skaičius, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
BI mediana (mėnesiai) ^a [95 % PI] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Santykinė rizika [95 % PI]	0,68 [0,58, 0,81]	
p-reiškė ^c	< 0,0001 (vienpusis ir dvipusis)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Ligos progresavimo ar mirties atvejų skaičius, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
ILNP mediana (mėnesiai) ^a [95 % PI] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Santykinė rizika [95 % PI]	0,48 [0,41, 0,57]	
p-reiškė ^c	< 0,0001 (vienpusis ir dvipusis)	

^a Kaplan ir Meier įvertinys.

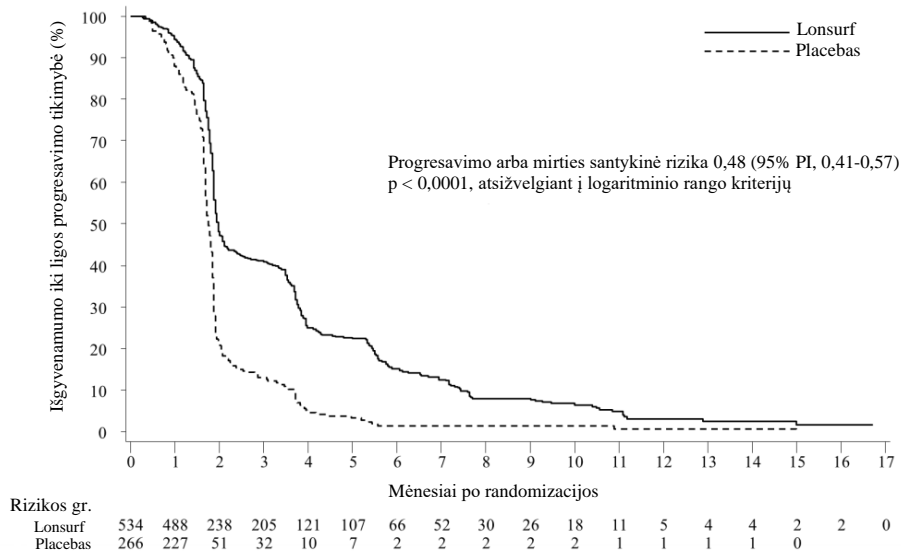
^b Brookmeyer ir Crowley metodologija.

^c Sluoksniuotosios imties logaritminio rango kriterijus (sluoksniai: pagal KRAS būklę, pagal laikotarpį po pirmosios metastazės diagnozavimo, pagal geografinį regioną).

1 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, bendrojo išgyvenamumo Kaplan ir Meier kreivės



2 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, išgyvenamumo iki ligos progresavimo *Kaplan* ir *Meier* kreivės



Atnaujinta BI analizė, atlikta gavus duomenis apie 89 % (N = 712) atvejus, patvirtino kliniškai ir statistiškai reikšmingą palankų poveikį išgyvenamumui vartojant Lonsurf kartu su GPP, palyginti su placebo vartojimu kartu su GPP (santykinė rizika 0,69; 95 % PI [0,59-0,81]; $p < 0,0001$), o BI mediana buvo 7,2 mėnesiai, palyginti su 5,2 mėnesiais, išgyvenamumas vienerius metus buvo atitinkamai 27,1 % ir 16,6 %.

Buvo nuolat stebimas palankus poveikis BI ir ILNP visuose svarbiuose prieš tyrimą numatytuose pogrupiuose, įskaitant pagal rasę, geografinį regioną, amžių (< 65; ≥ 65), lytį, VB pagal *ECOG*, *KRAS* būklę, laikotarpį po pirmosios metastazės diagnozavimo, vietų, kuriose yra metastazių, skaičių ir pirminę naviko lokalizaciją. Palankus Lonsurf poveikis išgyvenamumui buvo stebėtas ir koregavus duomenis, atsižvelgiant į visus prognozinis veiksnis, būtent: į laikotarpį po pirmosios metastazės diagnozavimo, VB pagal *ECOG* ir vietų, kuriose yra metastazių, skaičių (santykinė rizika 0,69; 95 % PI [0,58-0,81]).

Šešiasdešimt vienas procentas (61 %, N = 485) visų atsitiktinės atrankos būdu (randomizacijos) būdu atrinktų pacientų vartojo fluoropirimidiną pagal pirmiau taikytą gydymą planą prieš atsitiktinę atranką, iš jų 455 (94 %) atvejais tuo metu buvo pasireiškęs atsparumas fluoropirimidinui. Šiems pacientams buvo palaikomas palankus Lonsurf poveikis BI (santykinė rizika 0,75, 95 % PI [0,59-0,94]).

Aštuoniolika procentų (18 %, N = 144) visų atsitiktinės atrankos būdu pasirinktų pacientų vartojo regorafenibą prieš atsitiktinę atranką. Šiems pacientams palankus Lonsurf poveikis BI išliko (santykinė rizika 0,69, 95 % PI [0,45-1,05]). Poveikis išliko ir regorafenibu negydytiems pacientams (santykinė rizika 0,69, 95 % PI [0,57-0,83]).

LKD (visiškas atsakas arba dalinis atsakas, arba stabili liga) buvo reikšmingai didesnis Lonsurf gydytų pacientų grupėje (44 %, palyginti su 16 %, $p < 0,0001$).

Gydymas Lonsurf kartu su GPP lėmė statistiškai reikšmingą VB < 2 laikotarpio pailgėjimą, palyginti su placebo vartojimu kartu su GPP. Laikotarpio iki VB ≥ 2 mediana Lonsurf grupėje ir placebo grupėje buvo atitinkamai 5,7 mėnesiai ir 4,0 mėnesiai, santykinė rizika 0,66 (95 % PI: [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Metastazavęs skrandžio vėžys

Lonsurf klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti tarptautinio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo, III fazės (TAGS) tyrimo metu, kuriame dalyvavo pirmiau gydyti metastazavusiu skrandžio vėžiu (įskaitant gastroezofaginės jungties adenokarcinomą) sergantys pacientai, kurie prieš tai dėl išplitusios ligos buvo gydyti mažiausiai pagal du sisteminio gydymo režimus, įskaitant chemoterapiją, kurios pagrindą sudaro fluoropirimidinas, platina ir arba taksanas, arba irinotekanas, ir, jeigu tinkama, žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorių 2 (*HER2*) veikiančią terapiją. Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), o papildomos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (ILNP), bendrojo atsako dažnis (BAD), ligos kontroliavimo dažnis (LKD), laikotarpis, po kurio veiklumo būklė pagal *ECOG* pablogėjo iki ≥ 2 balų ir pablogėjo gyvenimo kokybė (angl. *the Quality of Life, QoL*). Navikas buvo vertinamas pagal solidinių navikų atsako įvertinimo kriterijų (angl. *the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) 1.1 versiją tyrėjo ir tyrimo centro radiologo kas 8 savaites.

Iš viso 507 pacientams atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti Lonsurf (N = 337) kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) arba vartoti placebo (N = 170) kartu su GPP. Lonsurf dozė buvo apskaičiuota pagal KPP, skiriant pradinę 35 mg/m² dozę. Tiriamasis vaistinis preparatas buvo vartotas per burną du kartus per parą po pusryčių ir vakarienės 5 dienas per savaitę, o 2 dienas gydymo neskiriant, taip gydyta 2 savaites, po kurių buvo daroma 14 dienų pertrauka be gydymo ir tokie ciklai kartojami kas 4 savaites. Pacientai buvo gydyti tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė netoleruojamas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Iš 507 atsitiktinai pasirinktų pacientų, kurių amžiaus mediana buvo 63 metai, 73 % buvo vyriškos lyties, 70 % buvo baltųjų rasės (baltaodžiai), 16 % buvo azijiečiai ir mažiau kaip 1 % juodaodžiai ar afroamerikiečiai. Visų pacientų pradinė veiklumo būklė (VB) pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (*ECOG*) skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. Pirminis piktybinis navikas buvo skrandžio vėžys (71,0 %) arba gastroezofaginės jungties vėžys (28,6 %), arba abu (0,4 %). Pirmiau taikytų metastazavusios ligos gydymo būdų skaičiaus mediana buvo 3. Beveik visi (99,8 %) pacientai pirmiau buvo gydyti pagal planus, kurių pagrindą sudarė chemoterapija fluoropirimidinu, 100 % pacientų pirmiau buvo gydyti platina ir 90,5 % pirmiau buvo gydyti taksanu. Maždaug pusė (55,4 %) pacientų pirmiau buvo gydyti irinotekanu, 33,3 % pacientų pirmiau buvo gydyti ramucirumabu ir 16,6 % pirmiau buvo gydyti vaistiniais preparatais prieš *HER2*. Abiejų tiriamųjų grupių pacientų demografinės ir pradinės ligos savybės buvo panašios.

Tyrimo BI duomenų analizė, kuri kaip planuota buvo atlikta gavus duomenis apie 76 % (N = 384) atvejų, parodė statistiškai reikšmingą palankų poveikį BI vartojant Lonsurf kartu su GPP, palyginti su placebo vartojimu kartu su GPP (santykinė rizika [SR] 0,69 [95 % PI: 0,56, 0,85]; vienpusė ir dvipusė p reikšmė buvo atitinkamai 0,0003 ir 0,0006), atitinkantį mirtingumo rizikos Lonsurf grupėje sumažėjimą 31 %. BI mediana Lonsurf grupėje buvo 5,7 mėnesio (95 % PI: 4,8, 6,2), palyginti su 3,6 mėnesio placebo vartojimo grupėje (95 % PI: 3,1, 4,1). Išgyvenamumas vienerius metus buvo atitinkamai 21,2 % ir 13,0 %.

ILNP rodmuo buvo reikšmingai geresnis pacientų, vartojančių Lonsurf kartu su GPP grupėje, palyginti su placebo vartojimu kartu su GPP (SR 0,57; 95 % PI [0,47-0,70]; p < 0,0001) (žr. 8 lentelę, 3 ir 4 paveikslėlius).

8 lentelė. III fazės (TAGS) klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo metastazavusiu skrandžio vėžiu sergantys pacientai, veiksmingumo duomenys

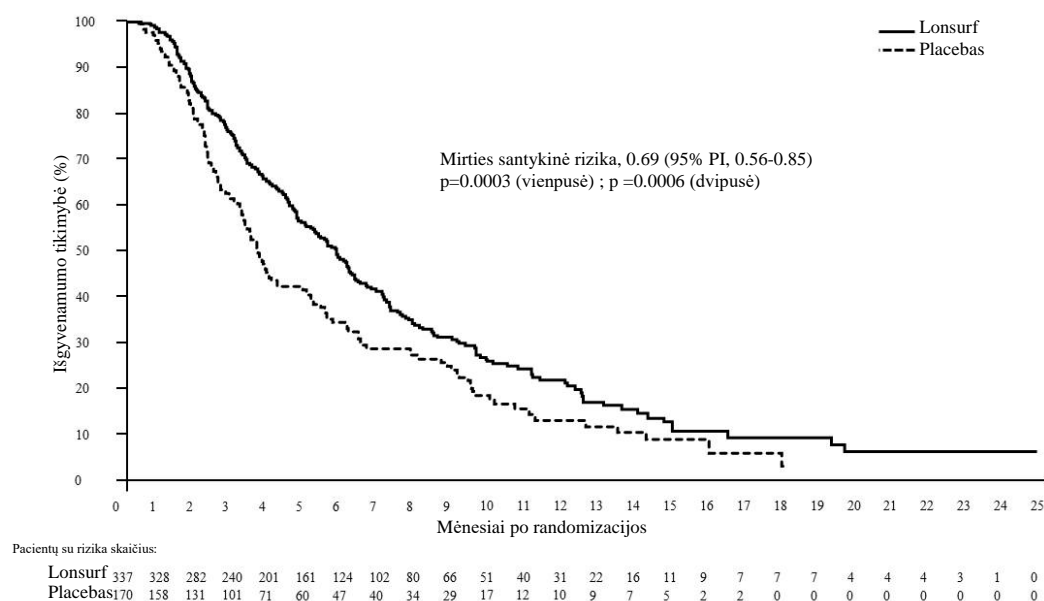
	Lonsurf kartu su GPP (N=337)	Placebas kartu su GPP (N=170)
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirčių skaičius, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
BI mediana (mėnesiai) ^a [95 % PI] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Santykinė rizika [95 % PI]	0,69 [0,56, 0,85]	
p-reiškė ^c	0,0003 (vienpusė), 0,0006 (dvipusė)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Ligos progresavimo ar mirties atvejų skaičius, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
ILNP mediana (mėnesiai) ^a [95 % PI] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Santykinė rizika [95 % PI]	0,57 [0,47, 0,70]	
p-reiškė ^c	<0,0001 (vienpusė ir dvipusė)	

^a *Kaplan ir Meier* įvertinys.

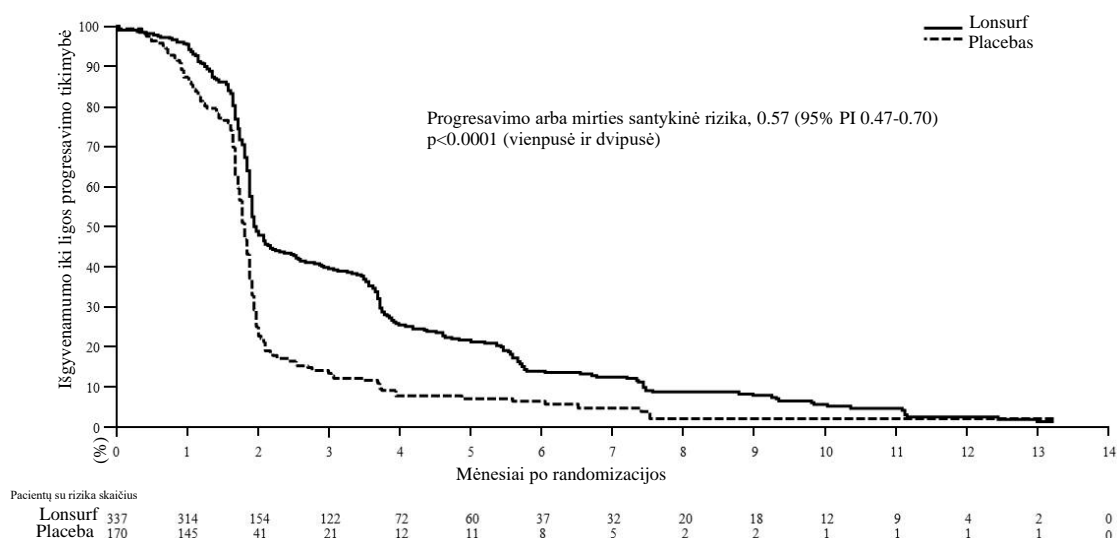
^b *Brookmeyer* ir *Crowley* metodologija.

^c Sluoksniuotosios imties logaritminio rango kriterijus (sluoksniai: pagal regioną, pradinę *ECOG* būklę, pirmesnę gydymą ramucirumabu).

3 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusiu skrandžio vėžiu, bendrojo išgyvenamumo *Kaplan ir Meier* kreivės



4 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusiu skrandžio vėžiu, išgyvenamumo iki ligos progresavimo *Kaplan ir Meier* kreivės



Buvo nuosekliai stebimas palankus poveikis BI ir ILNP rodmenims visuose atsitiktinės atrankos sluoksniuose ir daugelyje prieš tyrimą apibrėžtų pacientų pogrupių, įskaitant pogrupius pagal lytį, amžių (< 65 metų; ≥ 65 metų), etninę kilmę, VB pagal *ECOG*, pirmesnį gydymą ramucirumabu, pirmesnį gydymą irinotekanu, pirmesnių gydymo planų skaičių (2; 3; ≥ 4), pirmesnę skrandžio pašalinimo operaciją, pirminio naviko lokalizaciją (skrandžio; gastroezofaginės jungties) ir *HER2* būklę.

BAD rodmuo (pilnas atsakas + dalinis atsakas) buvo nereikšmingai didesnis pacientų, gydytų Lonsurf, grupėje (4,5 %, palyginti su 2,1 %, p-reikšmė = 0,2833), bet LKD rodmuo (visiškas atsakas arba dalinis atsakas, arba stabili liga) buvo reikšmingai didesnis Lonsurf gydytų pacientų grupėje (44,1 %, palyginti su 14,5 %, p < 0,0001).

Laikotarpio iki veiklumo būklės pagal *ECOG* pablogėjimo iki ≥ 2 balų mediana Lonsurf vartojusiųjų grupėje buvo 4,3 mėnesio, palyginti su 2,3 mėnesio placebo grupėje (SR 0,69 [95 % PI: 0,562, 0,854]), p reikšmė = 0,0005).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio ir metastazavusio skrandžio vėžio gydymo Lonsurf tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Senyvi pacientai

Yra nedaug duomenų apie Lonsurf gydytus 75 metų ar vyresnius pacientus (87 pacientai [10 %], remiantis apibendrintais *RECOURSE* ir *TAGS* tyrimų duomenimis, iš kurių 2 pacientai buvo 85 metų ar vyresni). Lonsurf poveikis jaunesnių kaip 65 metų bei 65 metų ar vyresnių pacientų bendrajam išgyvenamumui buvo panašus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartojus Lonsurf su sudėtyje esančiu [¹⁴C] trifluridinu, buvo absorbuota ne mažiau kaip 57 % suvartoto trifluridino ir tik 3 % dozės pašalinino iš organizmo su išmatomis. Per burną pavartojus Lonsurf su sudėtyje esančiu [¹⁴C] tipiracilo hidrochloridu, buvo absorbuota ne mažiau kaip 27 %

svartoto tipiracilo hidrochlorido ir 50 % visos radioaktyvios dozės buvo išmatuota išmatose, o tai rodo vidutinę tipiracilo hidrochlorido absorbciją iš virškinimo trakto.

Pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs solidinis navikas, išgėrus vieną Lonsurf (35 mg/m²) dozę, vidutinis laikotarpis, per kurį buvo pasiektos didžiausios trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido koncentracijos plazmoje (t_{max}), truko atitinkamai maždaug 2 ir 3 valandas.

Remiantis farmakokinetikos (FK) rodmenų vartojant kartotines Lonsurf dozes (35 mg/m² dozė du kartus per parą 5 dienas per savaitę ir 2 dienas ilsintis be gydymo, taip gydyta 2 savaites, po kurių buvo daroma 14 dienų pertrauka be gydymo, ir tokie ciklai kartojami kas 4 savaites) analizės duomenimis, trifluridino plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive, pradedant skaičiuoti nuo 0 iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos (AUC_{0-last}), buvo maždaug 3 kartus didesnis, o didžiausia koncentracija (C_{max}) buvo maždaug 2 kartus didesnė vartojant kartotines Lonsurf dozes (12-ąją pirmojo ciklo parą) nei po vienkartinės dozės (pirmąją pirmojo ciklo parą).

Vis dėlto tipiracilo hidrochloridas nesikaupė organizme, o trifluridino kaupimasis vartojant Lonsurf kitų ciklų metu (12-ąją antrojo ir trečiojo ciklo parą) nedidėjo. Laikotarpis, per kurį buvo pasiektos vidutinės didžiausios trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido koncentracijos plazmoje (t_{max}) vartojant kartotines Lonsurf dozes (35 mg/m² dozė du kartus per parą) pacientams, kuriems buvo diagnozuotas išplitęs solidinis navikas, truko atitinkamai maždaug 2 ir 3 valandas.

Tipiracilo hidrochlorido įtaka

Pavartojus vienkartinę Lonsurf (35 mg/m²) dozę, vidutinis trifluridino AUC_{0-last} buvo 37 kartus didesnis, o C_{max} buvo 22 kartus didesnė bei stebėtas mažesnis rodmenų kintamumas, palyginti su vieno trifluridino (35 mg/m² dozės) vartojimu.

Maisto įtaka

Trifluridino plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (AUC) vieną Lonsurf 35 mg/m² dozę po standartizuoto riebaus, labai kaloringo pavalgymo pavartojusių 14 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas solidinis navikas, organizme nepakito, bet trifluridino C_{max} , tipiracilo hidrochlorido C_{max} ir AUC sumažėjo maždaug 40 %, palyginti su rodmenimis nevalgius. Klinikinių tyrimų metu Lonsurf buvo vartojamas per 1 valandą po pavalgymo ryte ir vakare (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Daugiau kaip 96 % trifluridino prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų ir daugiausia trifluridino prisijungia prie žmogaus serumo albuminų. Prie plazmos baltymų prisijungia mažiau kaip 8 % tipiracilo hidrochlorido. Tariamasis trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido pasiskirstymo tūris vieną Lonsurf (35 mg/m²) dozę išgėrusių pacientų, turinčių solidinių navikų, organizme (Vd/F) buvo atitinkamai 21 l ir 333 l.

Biotransformacija

Daugiausia trifluridino eliminuojama iš plazmos metabolizmo būdu (veikiant TFazei, jis paverčiamas į neveiklųjį metabolitą FTY). Iš virškinimo trakto absorbuotas trifluridinas buvo metabolizuojamas ir šalinamas su šlapimu FTY ir trifluridino gliukuronido izomerų pavidalu. Buvo aptikti nedideli ir kitų metabolitų (5-karboksiuracilo ir 5-karboksi-2'-deoksiuridino) kiekiai, bet jų koncentracijos plazmoje ir šlapime buvo mažos arba aptinkami tik pėdsakai.

Tipiracilo hidrochloridas nebuvo metabolizuojamas žmogaus kepenų S9 ar šalčiu konservuotuose žmogaus hepatocituose. Žmogaus plazmoje, šlapime ir išmatose nuolat daugiausia aptinkama tipiracilo hidrochlorido, o pagrindinis metabolitas yra 6-hidroksimetiluracilas.

Eliminacija

Vartojant kartotines rekomenduojamas Lonsurf dozes pagal rekomenduojamą gydymo planą, vidutinis trifluridino pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) pirmąją pirmojo ciklo parą ir 12-ąją pirmojo ciklo parą truko atitinkamai 1,4 ir 2,1 valandos. Vidutinis tipiracilo hidrochlorido $t_{1/2}$ pirmąją pirmojo ciklo parą ir 12-ąją pirmojo ciklo parą truko atitinkamai 2,1 ir 2,4 valandos.

Per burną pavartotų trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido klirensas (CL/F) iš vieną Lonsurf (35 mg/m^2) dozę išgėrusių pacientų, turinčių išplitusių solidinių navikų, organizmo buvo atitinkamai 10,5 l/val. ir 109 l/val.

Išgėrus vieną Lonsurf su sudėtyje esančiu [^{14}C] trifluridinu dozę, bendra sukauptos radioaktyvios medžiagos ekskrecija sudarė 60 % pavartotos dozės. Didžiausia radioaktyvios medžiagos dalis pasišalino su šlapimu (55 % dozės) per 24 valandas, o su išmatomis ir iškvepiamu oru – mažiau kaip 3 % dozės. Išgėrus vieną Lonsurf su sudėtyje esančiu [^{14}C] tipiracilo hidrochloridu dozę, iš organizmo pasišalinusi medžiaga sudarė 77 % dozės, kurios 27 % sudarė ekskrecija su šlapimu ir 50 % ekskrecija su išmatomis.

Tiesinis ar netiesinis pobūdis

Remiantis dozės nustatymo tyrimo duomenimis (nuo 15 iki 35 mg/m^2 du kartus per parą), buvo stebėtos trifluridino AUC per laikotarpį nuo 0 iki 10 valandų (AUC_{0-10}) didėjimo daugiau nei tikėtasi, atsižvelgiant į dozės padidinimą, tendencijos. Vis dėlto, išgerto trifluridino klirensas (CL/F) ir tariamas pasiskirstymo tūris (Vd/F) dažniausiai atitiko dozę $20\text{-}35 \text{ mg/m}^2$ dozių ribose. Atrodo, kad šie rodmenys, kaip ir kiti trifluridino bei tipiracilo hidrochlorido ekspozicijos rodmenys, yra proporcingi dozei.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Amžius, lytis ir rasė

Remiantis FK duomenų populiacijoje analize, kliniškai reikšmingos amžiaus, lyties ar rasės įtakos trifluridino ar tipiracilo hidrochlorido FK nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Trijų šimtų šešių (306) iš 533 pacientų (57 %), kurie vartojo Lonsurf *RECOURSE* tyrimo metu, inkstų funkcija buvo normali ($KrKl \geq 90 \text{ ml/min.}$), 178 (33 %) pacientams buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl 60\text{-}89 \text{ ml/min.}$), 47 (9 %) pacientams buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl 30\text{-}59 \text{ ml/min.}$), o nėra duomenų apie 2 pacientus. Pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nebuvo priimti dalyvauti tyrime.

Remiantis FK duomenų populiacijoje analize, Lonsurf ekspozicija pacientų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl 60\text{-}89 \text{ ml/min.}$), organizme buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali ($KrKl \geq 90 \text{ ml/min.}$). Buvo stebėta didesnė Lonsurf ekspozicija pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($KrKl = 30\text{-}59 \text{ ml/min.}$), organizme. Apskaičiuotasis rodmuo ($KrKl$) buvo reikšmingas kintamasis apskaičiuojant CL/F ir trifluridino, ir tipiracilo hidrochlorido galutinius rodmenis. Pacientų, kuriems yra lengvas ($n = 38$) ar vidutinio sunkumo ($n = 16$) inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali ($n = 84$), trifluridino AUC rodmenų vidutinis santykinis rodiklis buvo atitinkamai 1,31 ir 1,43, o tipiracilo hidrochlorido – atitinkamai 1,34 ir 1,65.

Specialiame tyrime buvo įvertinta trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido farmakokinetika vėžiu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali ($KrKl \geq 90 \text{ ml/min.}$, $N = 12$), esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui ($KrKl = 60\text{-}89 \text{ ml/min.}$, $N = 12$), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui ($KrKl = 30\text{-}59 \text{ ml/min.}$, $N = 11$) arba sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui ($KrKl = 15\text{-}29 \text{ ml/min.}$, $N = 8$). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo skirta koreguota pradinė 20 mg/m^2 dozė du kartus per parą (sumažinta iki 15 mg/m^2 du kartus per parą, atsižvelgiant į individualų saugumą ir toleravimą). Inkstų funkcijos sutrikimas, pacientams, kuriems yra vidutinio

sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, pakartotinai pavartojus, padidino bendrą trifluridino ekspoziciją atitinkamai 1,6 ir 1,4 karto, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija normali; C_{max} išliko panaši. Bendra tipiracilo hidrochlorido ekspozicija pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, po pakartotinio vartojimo buvo atitinkamai 2,3 ir 4,1 karto didesnė, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija normali; tai buvo susieta su didesniu klirensu sumažėjimu didėjant inkstų funkcijos sutrikimui. Trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido FK pacientų, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga (KrKl <15 ml/min. arba reikalinga dializė), organizme netirta (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis FK duomenų populiacijoje analize, kepenų funkcijos rodmenys, įskaitant šarminę fosfatazę (ŠF, 36-2 322 V/l), aspartataminotransferazę (AST, 11-197 V/l), alaninaminotransferazę (ALT, 5 182 V/l) ir bendrąją bilirubino koncentraciją (0,17-3,20 mg/dl) nebuvo reikšmingi kintamieji, įvertinant trifluridino ar tipiracilo hidrochlorido FK rodmenis. Nustatyta, kad albumino koncentracija serume reikšmingai veikia trifluridino klirensą (neigiama koreliacija). Esant mažoms nuo 2,2 iki 3,5 g/dl albumino koncentracijoms, klirensas buvo atitinkamai nuo 4,2 iki 3,1 l/val.

Specialiai tam skirto FK tyrimo metu buvo įvertintos trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido savybės piktybiniais navikais sergančių pacientų, kuriems yra diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C klasės pagal NCI [angl. *the National Cancer Institute* – Nacionalinio vėžio instituto] kriterijus), ir pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali, organizme. Remiantis ribotais, dideliu kintamumu pasižyminčiais duomenimis, statistiškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali, palyginti su pacientais, kuriems diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nepastebėta. Nei trifluridino, nei tipiracilo hidrochlorido FK rodmenys nekoreliavo su AST ir (arba) bendrojo bilirubino rodmenimis. Trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido pusinis periodas (t_{1/2}) ir kaupimosi koeficientas pacientų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo arba lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, arba pacientų, kurių kepenų funkcija buvo normali, organizme buvo panašūs.

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Pašalintas skrandis

Analizuojant populiacijos FK duomenis, skrandžio pašalinimo įtakos FK rodmenims įvertinti nebuvo galima, nes skrandis buvo pašalintas tik keliems pacientams (iš viso 1 % tiriamųjų).

Sąveikos tyrimai *in vitro*

Trifluridinas yra TFazės substratas, bet nemetabolizuojamas veikiant citochromo P450 (CYP) izofermentams. Tipiracilo hidrochloridas nemetabolizuojamas nei žmogaus kepenų S9, nei šalčiu konservuotuose žmogaus hepatocituose.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad trifluridinas, tipiracilo hidrochloridas ir FTY (neaktyvus trifluridino metabolitas) neslopina tirtų CYP izofermentų (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A4/5). Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad trifluridinas, tipiracilo hidrochloridas ir FTY nesužadina žmogaus CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4/5. Taigi, nesitikima, kad trifluridinas ir tipiracilo hidrochloridas lemtų reikšmingą vaistinių preparatų sąveiką ar pats būtų reikšmingai veikiamas sąveikos su kitais vaistiniais preparatais dėl poveikio CYP.

Buvo atlikti trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido tyrimai *in vitro*, naudojant žmogaus pasisavinimo ir šalinimo iš ląstelės nešiklius (trifluridino tyrimai su *MDR1*, *OATP1B1*, *OATP1B3* ir *BCRP*; tipiracilo hidrochlorido tyrimai su *OAT1*, *OAT3*, *OCT2*, *MATE1*, *MDR1* ir *BCRP*). Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, trifluridinas ar tipiracilo hidrochloridas žmogaus organizme nėra pasisavinimo ir šalinimo iš ląstelės nešiklių inhibitoriai ar substratai, išskyrus *OCT2* ir *MATE1*. Nustatyta, kad tipiracilo hidrochloridas yra *OCT2* ir *MATE1* inhibitorius *in vitro*, bet esant žymiai didesnėms

koncentracijoms už C_{max} žmogaus plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis. Todėl nesitikima, kad vartojant rekomenduojamas dozes, pasireikštų sąveika su kitais vaistiniais preparatais dėl *OCT2* ir *MATE1* slopinimo. Tipiracilo hidrochlorido pernašą *OCT2* ir *MATE1* gali paveikti Lonsurf vartojimas kartu su *OCT2* ir *MATE1* inhibitoriais.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Buvo palyginti Lonsurf veiksmingumas ir saugumas esant gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiui didelės ekspozicijos grupėje (> medianos) su mažos ekspozicijos grupe (\leq medianos), atsižvelgiant į trifluridino *AUC* rodmenų medianą. Pastebėta, kad BI yra palankesnis didelės *AUC* grupėje, palyginti su mažos *AUC* grupe (BI mediana atitinkamai 9,3, palyginti su 8,1 mėnesio). Visų *AUC* grupių veiklumas buvo geresnis už placebo per visą stebėjimo laikotarpį. ≥ 3 -čiojo sunkumo laipsnio neutropenijų dažnis buvo didesnis didelės trifluridino *AUC* grupėje (47,8 %), palyginti su mažos trifluridino *AUC* grupe (30,4 %).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksinis poveikis

Trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido toksinio poveikio tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis, šunimis ir pelėmis. Nustatyti organai taikiniai: limfos ir kraujodaros sistemos bei virškinimo traktas. Visi pokyčiai, t. y. leukopenija, anemija, kaulų čiulpų hipoplazija, limfinio ir kraujodaros audinių bei virškinimo trakto atrofiniai pokyčiai buvo grįžtami ir išnyko per 9 savaites po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo. Buvo stebėti trifluridinu ir tipiracilo hidrochloridu gydytų žiurkių dantų išbalimas, lūžimas ir netaisyklingas sąkandis, bet toks poveikis yra laikomas specifiniu rūšiai ir neturi reikšmės žmogui.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, kuriais būtų įvertintas trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido kancerogeninis potencialas, neatlikta. Grįžtamųjų mutacijų tyrimai su bakterijomis, chromosomų aberacijų tyrimai su žinduolių ląstelių kultūromis ir mikrobranduolių tyrimai su pelėmis parodė, kad trifluridinas sukelia genotoksinį poveikį. Todėl Lonsurf turi būti laikomas galimu kancerogenu.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Tyrimai su gyvūnais nerodo trifluridino ar tipiracilo hidrochlorido poveikio žiurkių patinų ar patelių vislumui. Buvo stebėtas geltonkūnių ir implantuotų embrionų skaičiaus padaugėjimas žiurkių patelėms vartojant didesnes vaistinio preparato dozes, kurios, kaip manoma, nesukelia nepageidaujamo poveikio (žr. 4.6 skyrių). Pastebėta, kad Lonsurf lėmė besiveisiančių žiurkių embrionų ir vaisių žūtis bei sukėlė toksinį poveikį embrionams ir vaisiams, kai koncentracijos buvo mažesnės už tas, kurios būna, esant klinikinei ekspozicijai. Toksinio poveikio perinataliniam ar postnataliniam vystymuisi tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Pregelifikuotas (kukurūzų) krakmolos
Stearino rūgšis

Tabletės plėvelė

Lonsurf 15 mg/6,14 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė

Makrogolis (8000)

Titano dioksidas (E171)

Magnio stearatas

Lonsurf 20 mg/8,19 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė

Makrogolis (8000)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Magnio stearatas

Spausdinimo rašalas

Šelakas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Titano dioksidas (E171)

Indigokarminas (E132)

Karnaubo vaškas

Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio lizdinė plokštelė su laminuotu sausikliu (kalcio oksidu), kurioje yra 10 tablečių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 20, 40 ar 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikia nusiplauti rankas po sąlyčio su tabletėmis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex

Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1096/001-006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. balandžio 25 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2020 m. gruodžio 14 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg plėvele dengtos tabletės
trifluridinas / tipiracilas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg trifluridino ir 6,14 mg tipiracilo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
40 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1096/001 20 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1096/002 40 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1096/003 60 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg tabletės
trifluridinas / tipiracilas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Les Laboratoires Servier

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lonsurf 20 mg/8,19 mg plėvele dengtos tabletės
trifluridinas / tipiracilas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg trifluridino ir 8,19 mg tipiracilo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato (daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

20 plėvele dengtų tablečių
40 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1096/004 20 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1096/005 40 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1096/006 60 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lonsurf 20 mg/8,19 mg tabletės
trifluridinas / tipiracilas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Les Laboratoires Servier

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA