

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 kartu su bevacizumabu skirtas gydyti suaugusiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu (GTV) sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytos dvi vėžio gydymo schemos, įskaitant chemoterapiją, kurios pagrindą sudaro fluoropirimidinas, oksaliplatina ir irinotekanas, ir gydymą vaistiniaisiais preparatais prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) bei (arba) vaistiniaisiais preparatais prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR).

Lonsurf skirtas gydyti monoterapija suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, 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 suaugusiems 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 taikant monoterapiją arba kombinuotąjį gydymą su bevacizumabu suaugusiesiems 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 pasireiškia ligos progresavimas arba nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Kai Lonsurf vartojamas kartu su bevacizumabu metastazavusiam GTV gydyti, kartą kas dvi savaites skiriama 5 mg/kg kūno svorio bevacizumabo dozė. Žr. išsamią bevacizumabo preparato charakteristikų santrauką.

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 vaistinėmis preparatais, arba viduriavimas, kuris reaguoja į gydymą viduriavimą slopinančiais vaistinėmis 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 pradedant 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 stimuliuojančių faktorių (G-KSF). Remiantis *RECOURSE*, *TAGS* ir *SUNLIGHT* tyrimų duomenimis, atitinkamai 9,4 %, 17,3 % ir 19,5 % Lonsurf grupės pacientų buvo gydyti G-KSF. *SUNLIGHT* tyrimo metu 29,3 % Lonsurf ir bevacizumabo grupės pacientų buvo skirtas G-KSF, įskaitant 16,3 % pacientų, kuriems šis vaistinis preparatas buvo skirtas gydymo tikslais.

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 pogrūpiuose. 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/m^2 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 pradėdant 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 pradėdant 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 hidrochloridas 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). Vaikų susilaukti norintiems pacientams turi būti patarta pasikonsultuoti su vaisingumo specialistais ir užšaldyti kiaušialąstes arba spermatozoidus prieš pradėdant gydymą Lonsurf.

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, kurios pasireiškė Lonsurf vartojantiems pacientams, buvo kaulų čiulpų slopinimas ir toksinis poveikis virškinimo traktui (žr. 4.4 skyrių).

Lonsurf monoterapija

Lonsurf monoterapijos saugumo savybės yra paremtos apibendrintais 1 114 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos arba skrandžio vėžys, duomenimis, gautais kontroliuotų III fazės klinikinių tyrimų metu.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 30\%$) yra neutropenija (53 % [34 % \geq 3-čiojo sunkumo laipsnio]), pykinimas (31 % [1 % \geq 3-čiojo sunkumo laipsnio]), nuovargis (31 % [4 % \geq 3-čiojo sunkumo laipsnio]) ir anemija (30 % [11 % \geq 3-čiojo sunkumo laipsnio]).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$), kurioms pasireiškus teko nutraukti gydymą, sumažinti dozę, atidėti dozės vartojimą arba gydymą pertraukti, buvo neutropenija, anemija, nuovargis, leukopenija, trombocitopenija, viduriavimas ir pykinimas.

Lonsurf kartu su bevacizumabu

Kartu su bevacizumabu vartojamo Lonsurf saugumo savybės yra paremtos 246 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas metastazavęs gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys, duomenimis, gautais kontroliuoto III fazės klinikinio tyrimo (*SUNLIGHT*) metu.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 30\%$) yra neutropenija (69% [48% \geq 3-čiojo sunkumo laipsnio]), nuovargis (35% [3% \geq 3-čiojo sunkumo laipsnio]) ir pykinimas (33% [1% \geq 3-čiojo sunkumo laipsnio]).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$), kurioms pasireiškus teko nutraukti gydymą kartu su bevacizumabu vartojamu Lonsurf, sumažinti dozę, atidėti dozės vartojimą arba gydymą pertraukti, buvo neutropenija, nuovargis, trombocitopenija, pykinimas ir anemija.

Kai Lonsurf vartojama kartu su bevacizumabu, toliau nurodytų nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis, palyginti su nustatytu Lonsurf monoterapijos metu: neutropenija (69%, palyginti su 53%), sunki neutropenija (48%, palyginti su 34%), trombocitopenija (24%, palyginti su 16%), stomatitas (11%, palyginti su 6%).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 533 pacientams, sergantiems metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu ir gydytiems placebo kontroliuojamojo III fazės (*RECOURSE*) klinikinio tyrimo metu, 335 pacientams, sergantiems metastazavusiu skrandžio vėžiu ir gydytiems placebo kontroliuojamojo III fazės (*TAGS*) klinikinio tyrimo metu, bei 246 pacientams, kuriems taikyta Lonsurf monoterapija, ir 246 pacientams, kurie buvo gydomi Lonsurf kartu su bevacizumabu nuo metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio kontroliuoto III fazės klinikinio tyrimo (*SUNLIGHT*) 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, kurios pasireiškia vartojant vien Lonsurf arba bevacizumabą, gali pasireikšti gydant šiais vaistiniais preparatais kartu, net jei klinikiniuose kombinuotojo gydymo tyrimuose apie šias reakcijas nebuvo pranešta.

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

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

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

Organų sistemų klasės (<i>MedDRA</i>) ^a	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis	
		Monoterapija	Derinys su bevacizumabu
Infekcijos ir infestacijos	Apatinių kvėpavimo takų infekcinė liga	Dažnas	-
	Neutropeninis sepsis	Nedažnas	-
	Tulžies pūslės ir latakų infekcinė liga	Nedažnas	-
	Infekcinė liga	Nedažnas	Dažnas
	Šlapimo takų infekcinė liga	Nedažnas	Nedažnas
	Bakterijų sukelta infekcinė liga	Nedažnas	-
	<i>Candida</i> infekcinė liga	Nedažnas	-
	Konjunktyvitas	Nedažnas	-

Organų sistemų klasės (MedDRA) ^a	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis	
		Monoterapija	Derinys su bevacizumabu
	Juosiančioji pūslelinė	Nedažnas	-
	Gripas	Nedažnas	-
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga	Nedažnas	-
	Infekcinis enteritas	Retas	-
	Sepsinis šokas ^b	Retas	-
	Gingivitas	Retas	Nedažnas
	Kojų grybelis	Retas	-
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Vėžio sukeltas skausmas	Nedažnas	-
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Labai dažnas	Labai dažnas
	Neutropenija	Labai dažnas	Labai dažnas
	Leukopenija	Labai dažnas	Dažnas
	Trombocitopenija	Labai dažnas	Labai dažnas
	Febrilioji neutropenija	Dažnas	Nedažnas
	Limfopenija	Dažnas	Dažnas
	Pancitopenija	Nedažnas	Nedažnas
	Eritropenija	Nedažnas	-
	Leukocitozė	Nedažnas	-
	Monocitopenija	Nedažnas	-
	Monocitozė	Nedažnas	-
	Granulocitopenija	Retas	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Hipoalbuminemija	Dažnas	Nedažnas
	Dehidracija	Nedažnas	-
	Hiperglikemija	Nedažnas	Nedažnas
	Hiperkalemija	Nedažnas	-
	Hipokalcemija	Nedažnas	-
	Hipokalemija	Nedažnas	-
	Hiponatremija	Nedažnas	-
	Hipofosfatemija	Nedažnas	-
	Podagra	Retas	-
	Hipernatremija	Retas	-
Psichikos sutrikimai	Nerimas	Nedažnas	-
	Nemiga	Nedažnas	-
Nervų sistemos sutrikimai	Skonio pojūčio sutrikimas	Dažnas	Dažnas
	Svaigulys	Nedažnas	Dažnas
	Galvos skausmas	Nedažnas	Dažnas
	Periferinė neuropatija	Nedažnas	Nedažnas
	Parestezija	Nedažnas	Nedažnas
	Letargija	Nedažnas	-
	Neurotoksinis poveikis	Nedažnas	-
	Deginimo pojūtis	Retas	-
	Dizestezija	Retas	-
	Hiperestezija	Retas	-

Organų sistemų klasės (MedDRA) ^a	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis	
		Monoterapija	Derinys su bevacizumabu
	Hipoestezija	Retas	-
	Apalpinimas	Retas	-
Akių sutrikimai	Katarakta	Retas	-
	Dvejinimasis akyse	Retas	-
	Sausasis keratokonjunktyvitas	Retas	-
	Miglotas matymas	Retas	-
	Regėjimo aštrumo sumažėjimas	Retas	-
Ausų ir labirintų sutrikimai	Svaigimas (<i>vertigo</i>)	Nedažnas	-
	Ausų diskomfortas	Retas	-
Širdies sutrikimai	Krūtinės angina	Nedažnas	-
	Aritmija	Nedažnas	-
	Palpitacijos	Nedažnas	-
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Nedažnas	Dažnas
	Paraudimas	Nedažnas	-
	Hipotenzija	Nedažnas	-
	Embolija	Retas	-
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	Dažnas	Dažnas
	Plaučių embolija ^b	Nedažnas	-
	Užkimimas	Nedažnas	Nedažnas
	Kosulys	Nedažnas	-
	Kraujavimas iš nosies	Nedažnas	-
	Skystos išskyros iš nosies	Retas	Nedažnas
	Burnos ir ryklės skausmas	Retas	-
	Skystis pleuros ertmėje	Retas	-
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Vėmimas	Labai dažnas	Labai dažnas
	Pilvo skausmas	Dažnas	Dažnas
	Stomatitas	Dažnas	Labai dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Dažnas	Dažnas
	Žarnų nepraeinamumas	Nedažnas	-
	Kraujavimas iš virškinimo trakto	Nedažnas	-
	Kolitas	Nedažnas	Nedažnas
	Burnos išopėjimas	Nedažnas	Dažnas
	Burnos ligos	Nedažnas	Dažnas
	Pilvo išsipūtimas	Nedažnas	Nedažnas
	Išangės uždegimas	Nedažnas	Nedažnas
	Dispepsija	Nedažnas	Nedažnas
	Dujų susikaupimas virškinimo trakte	Nedažnas	Nedažnas
	Gastritas	Nedažnas	-
	Gastroezofaginio reflukso liga	Nedažnas	-
	Glositas	Nedažnas	-
	Skrandžio turinio pasišalinimo sutrikimas	Nedažnas	-

Organų sistemų klasės (MedDRA) ^a	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis	
		Monoterapija	Derinys su bevacizumabu
	Raugėjimas	Nedažnas	-
	Dantų sutrikimas	Nedažnas	-
	Ascitas	Retas	-
	Ūminis pankreatitas	Retas	-
	Dalinis žarnų nepraeinamumas	Retas	-
	Blogas kvapas iš burnos	Retas	-
	Burnos polipas	Retas	-
	Hemoraginis enterokolitas	Retas	-
	Kraujavimas iš dantenu	Retas	-
	Ezofagitas	Retas	-
	Periodonto liga	Retas	-
	Proktalgija	Retas	-
	Refliuksinis gastritas	Retas	-
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Hiperbilirubinemija	Dažnas	Dažnas
	Hepatotoksinis poveikis	Nedažnas	-
	Tulžies pūslės ir latakų išsiplėtimas	Retas	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Dažnas	Dažnas
	Odos sausmė	Dažnas	Dažnas
	Niežėjimas	Dažnas	Nedažnas
	Išbėrimas	Dažnas	Nedažnas
	Nagų sutrikimas	Nedažnas	Nedažnas
	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas ^c	Nedažnas	Nedažnas
	Spuogai	Nedažnas	-
	Prakaitavimo sustiprėjimas	Nedažnas	-
	Dilgėlinė	Nedažnas	-
	Pūslės	Retas	-
	Eritema	Retas	-
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	Retas	-
	Odos lupimasis	Retas	-
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sąnarių skausmas	Nedažnas	Dažnas
	Raumenų skausmas	Nedažnas	Dažnas
	Raumenų silpnumas	Nedažnas	Nedažnas
	Galūnių skausmas	Nedažnas	Nedažnas
	Kaulų skausmas	Nedažnas	-
	Galūnių diskomfortas	Nedažnas	-
	Raumenų spazmai	Nedažnas	-
	Sąnario patinimas	Retas	-
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Proteinurija	Dažnas	Nedažnas
	Inkstų nepakankamumas	Nedažnas	-
	Hematurija	Nedažnas	-
	Šlapinimosi sutrikimas	Nedažnas	-
	Neinfekcinis cistitas	Retas	-

Organų sistemų klasės (MedDRA) ^a	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis	
		Monoterapija	Derinys su bevacizumabu
	Leukociturija	Retas	-
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Menstruacijų sutrikimas	Retas	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas	Labai dažnas
	Karščiavimas	Dažnas	Nedažnas
	Gleivinės uždegimas	Dažnas	Nedažnas
	Negalavimas	Dažnas	-
	Edema	Dažnas	-
	Bendrosios fizinės sveikatos pablogėjimas	Nedažnas	-
	Skausmas	Nedažnas	Nedažnas
	Juntamas kūno temperatūros pokytis	Nedažnas	-
	Odos sausmė	Retas	-
Tyrimai	Kūno masės sumažėjimas	Dažnas	Dažnas
	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Dažnas
	Kraujo šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas	Nedažnas
	Laktatdehidrogenazės aktyvumo padidėjimas kraujyje	Nedažnas	-
	C reaktyviojo baltymo koncentracijos kraujyje padidėjimas	Nedažnas	-
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Nedažnas	-
	Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	Nedažnas	-
	Hematokrito sumažėjimas	Nedažnas	-
	Tarptautinio normalizuotojo santykio padidėjimas	Nedažnas	-
	Aktyvintojo dalinio tromboplastino laiko pailgėjimas	Retas	-
	Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas	Retas	-
	Bendrojo baltymo koncentracijos kraujyje sumažėjimas	Retas	-

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

Senyvi pacientai

Skiriant Lonsurf monoterapiją, 65 metų ar vyresniems pacientams dažniau ($\geq 5\%$) nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams pasireiškė išvardyti su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: neutropenija (58,9 %, palyginti su 48,2 %), sunki neutropenija (41,3 %, palyginti su 27,9 %), anemija (36,5 %, palyginti su 25,2 %), sunki anemija (14,1 %, palyginti su 8,9 %), sumažėjęs apetitas (22,6 %, palyginti su 17,4 %) ir trombocitopenija (21,4 %, palyginti su 12,1 %). Skiriant Lonsurf kartu su bevacizumabu, 65 metų ar vyresniems pacientams dažniau ($\geq 5\%$) nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams pasireiškė išvardyti su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai: neutropenija (75,0 %, palyginti su 65,1 %), sunki neutropenija (57,0 %, palyginti su 41,8 %), nuovargis (39,0 %, palyginti su 32,2 %), trombocitopenija (28,0 %, palyginti su 20,5 %) ir stomatitas (14,0 %, palyginti su 8,9 %).

Infekcinės ligos

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

Vartojimo kartu su bevacizumabu klinikinio tyrimo metu su gydymu susijusios infekcinės ligos pasireiškė panašiu dažniu vartojant Lonsurf kartu su bevacizumabu (2,8 %), palyginti su vien Lonsurf gydytais pacientais (2,4 %).

Proteinurija

III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu 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).

Vartojimo kartu su bevacizumabu klinikinio tyrimo metu apie su gydymu susijusią proteinuriją (2-ojo sunkumo laipsnio) pranešė vienas Lonsurf kartu su bevacizumabu vartojęs pacientas (0,4 %) ir nepranešė nė vienas vien Lonsurf gydytas pacientas (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.

Vartojimo kartu su bevacizumabu klinikinio tyrimo metu bendrojo hematologinio toksinio poveikio ir su kaulų čiulpų slopinimu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnio padidėjimo pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta spindulinė terapija, palyginti su pacientais, kuriems spindulinė terapija anksčiau netaikyta, nepastebėta abiejose *SUNLIGHT* grupėse: vartojant Lonsurf kartu su bevacizumabu (73,7 %, palyginti su 77,4 %) ir gydant Lonsurf (64,7 %, palyginti su 67,7 %).

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 naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs 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 klinikines 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 hidrochlorido, kuris yra timidino fosforilazės (TFazės) inhibitorius, moliniu santykiu 1:0,5 (masių santykis 1:0,471).

Į vėžio ląsteles patekęs trifluridinas yra fosforilinas veikiant timidino kinazei ir dėl tolimesnio metabolizmo ląstelėje susidaro dezoksiribonukleino rūgštis (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 hidrochlorido.

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, trifluridino ir tipiracilo hidrochlorido 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

Atsitiktinių imčių III fazės Lorosurf monoterapijos ir placebo palyginimo tyrimas

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 % pasikliautinasis 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)
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirties atvejų skaičius, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
BI mediana (mėnesiais) ^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]	

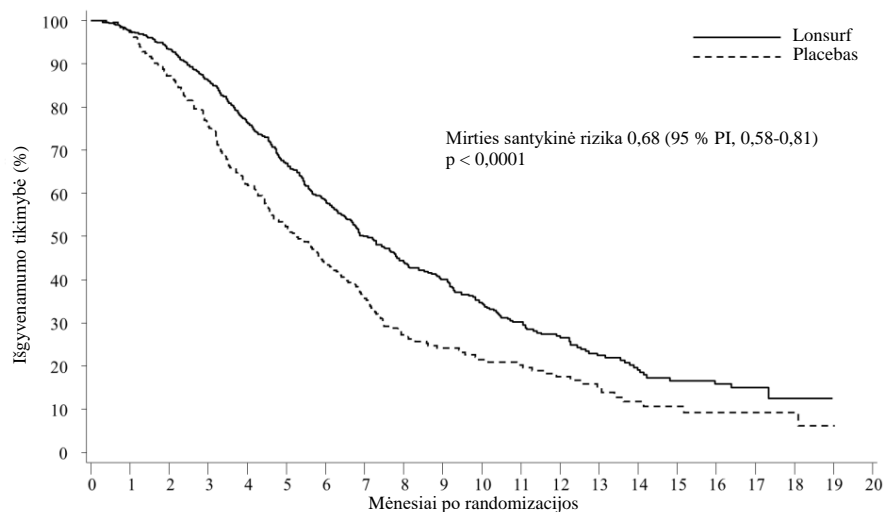
	Lonsurf kartu su GPP (N = 534)	Placebas kartu su GPP (N = 266)
p-reikšmė ^c	< 0,0001 (vienpusis ir dvipusis)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo		
Ligos progresavimo ar mirties atvejų skaičius, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
ILNP mediana (mėnesiai) ^a [95 % PI] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Santykinė rizika [95 % PI]	0,48 [0,41, 0,57]	
p-reikšmė ^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).

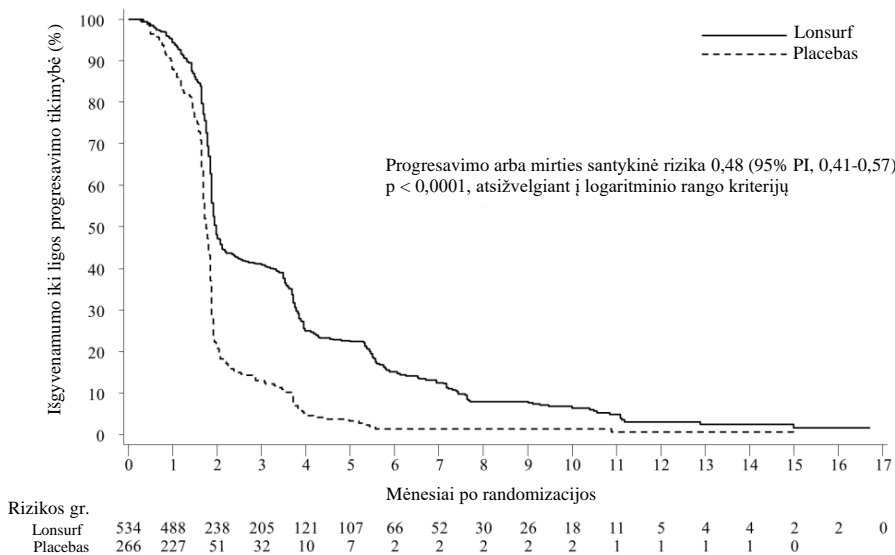
1 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, bendrojo išgyvenamumo *Kaplan ir Meier* kreivės (*RECOURSE*)



Rizikos gr.

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

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



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.

Atsitiktinių imčių III fazės Lonsurf vartojimo kartu su bevacizumabu ir gydymo vien Lonsurf palyginimo tyrimas

Lonsurf ir bevacizumabo derinio bei Lonsurf monoterapijos klinikinis veiksmingumas ir saugumas buvo palyginti tarptautinio, atsitiktinių imčių, nekoduoto, III fazės tyrimo (*SUNLIGHT*) su suaugusiais metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergančiais pacientais, kuriems anksčiau buvo taikytos ne daugiau kaip dvi sisteminio progresavusios ligos gydymo schemos, įskaitant gydymą fluoropirimidinu, irinotekanu, oksaliplatina, monokloniniu antikūnu prieš KEAF ir (arba) monokloniniu antikūnu prieš EAFR pacientams, kuriems buvo diagnozuotas laukinio tipo *RAS* navikas, metu. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), o svarbiausioji antrinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas iki ligos progresavimo (ILNP).

Iš viso 492 pacientams atsitiktiniu būdu (santykiu 1:1) buvo skirtas kombinuotasis gydymas Lonsurf ir bevacizumabu (N = 246) arba Lonsurf monoterapija (N = 246).

Pacientai Lonsurf (pradinė dozė 35 mg/m²) vartojo per burną du kartus per parą nuo 1-os iki 5-os ir nuo 8-os iki 12-os kiekvieno 28 dienų ciklo paros kaip monoterapiją arba kartu su bevacizumabu (5 mg/kg), kuris kiekvieno 4 savaičių ciklo metu buvo leidžiamas į veną kas 2 savaites (1-ą ir 15-ą dienomis).

Pacientai buvo gydyti tol, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė netoleruojamas toksinis poveikis (žr. 4.2 skyrių). Bevacizumabo monoterapija nebuvo leidžiama.

Pradinės charakteristikos abiejose grupėse buvo pasiskirstę tolygiai. Amžiaus mediana buvo 63 metai (ribos: 20-90 metų), 44 % pacientų buvo ≥ 65 metų ir 12 % – ≥ 75 metų amžiaus, 52 % pacientų buvo vyrai ir 95 % – baltaodžiai, 46 % VB pagal *ECOG* skalę buvo įvertina 0 ir 54 % VB pagal *ECOG* skalę buvo įvertina 1. Pagrindinė ligos pažeista vieta buvo gaubtinė žarna (73 %) arba tiesioji žarna (27%). Iš viso 71 % pacientų buvo nustatytas *RAS* mutavęs navikas. Gydymo trukmės mediana buvo 5 mėnesiai Lonsurf ir bevacizumabo grupėje bei 2 mėnesiai Lonsurf grupėje. Iš viso 92 % pacientų anksčiau jau buvo skirtos dvi progresavusio GTV antinavikinio gydymo schemos, 5 % – viena schema ir 3 % – daugiau kaip dvi schemos. Visi pacientai jau buvo gydyti fluoropirimidinu, irinotekanu ir oksaliplatina, 72 % anksčiau buvo skirtas monokloninis antikūnas prieš KEAF, 94 % pacientų, kuriems buvo diagnozuotas laukinio tipo *RAS* navikas – monokloninis antikūnas prieš EAFR.

Gydymas Lonsurf kartu su bevacizumabu, palyginti su Lonsurf monoterapija, sukėlė statistiškai reikšmingą BI ir ILNP pailgėjimą (žr. 8 lentelę ir 3 bei 4 paveikslėlius).

8 lentelė. III fazės (SUNLIGHT) klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo metastazavusių gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantys pacientai, veiksmingumo duomenys

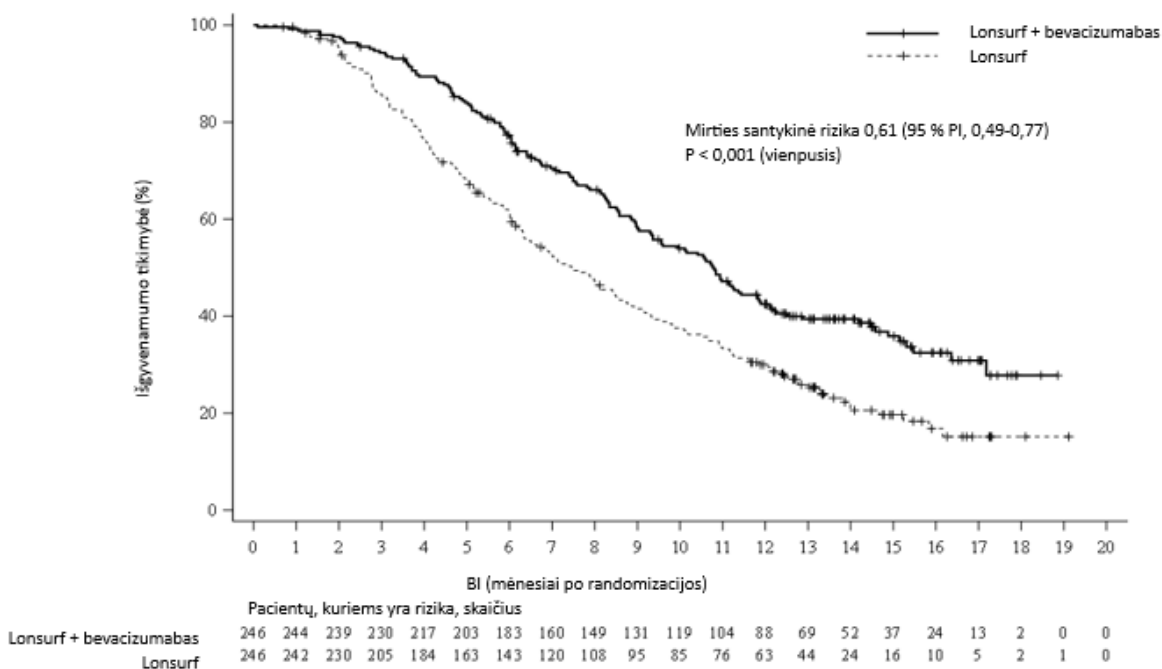
	Lonsurf ir bevacizumabas (N = 246)	Lonsurf (N = 246)
Bendrasis išgyvenamumas		
Mirties atvejų skaičius, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
BI mediana (mėnesiai) ^a [95 % PI] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Santykinė rizika [95% PI]	0,61 [0,49, 0,77]	
p-reiškė ^c	< 0,001 (vienpusis)	
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo (tyrėjo duomenimis)		
Ligos progresavimo ar mirties atvejų skaičius, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
ILNP mediana (mėnesiai) ^a [95% PI] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Santykinė rizika [95% PI]	0,44 [0,36, 0,54]	
p-reiškė ^c	< 0,001 (vienpusis)	

^a Kaplan ir Meier įvertinys

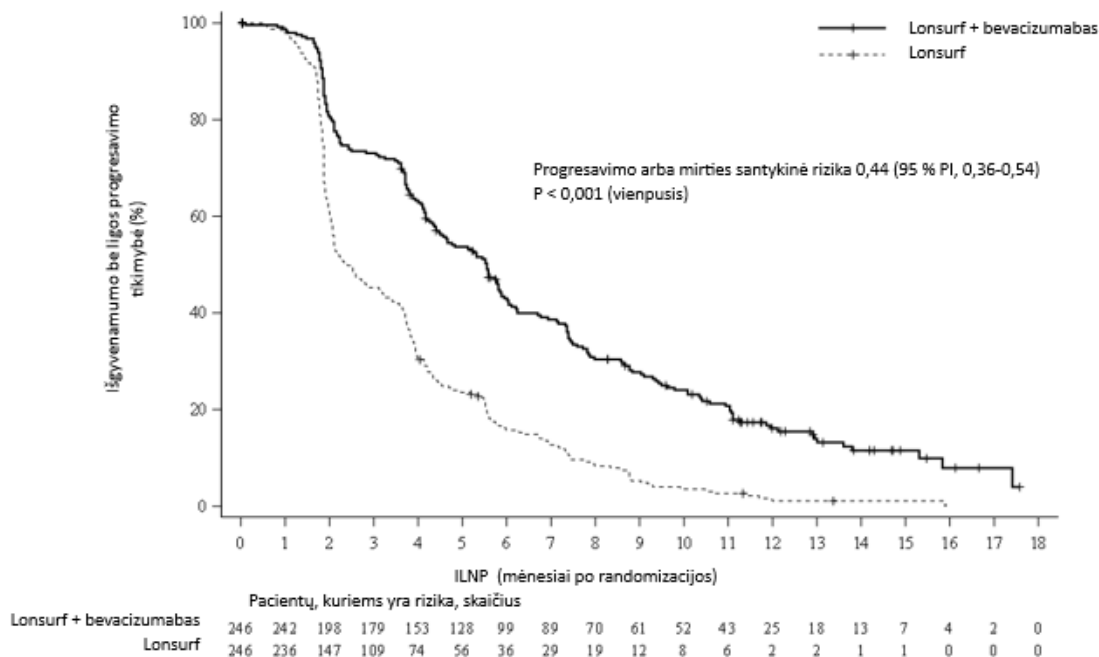
^b Brookmeyer ir Crowley metodologija

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

3 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusių gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, bendrojo išgyvenamumo Kaplan ir Meier kreivės (SUNLIGHT)



4 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, išgyvenamumo iki ligos progresavimo Kaplan ir Meier kreivės (SUNLIGHT)



Buvo nuolat stebimas palankus poveikis BI ir ILNP visuose atsitiktinių imčių sluoksniuose ir prieš tyrimą numatytuose pogrupiuose, įskaitant pagal lytį, amžių (< 65; ≥ 65 metai), pirminę ligos lokalizaciją (dešinė, kairė), veiksmingumo būklę pagal ECOG (0, ≥ 1), metastazių vietų skaičių (1-2, ≥ 3), chirurginių rezekcijų skaičių, neutrofilų ir limfocitų santykį (NLS < 3, NLS ≥ 3), ankstesnių metastazavusios ligos gydymo schemų skaičių (1, ≥ 2), BRAF būklę, MSI būklę, ankstesnį gydymą bevacizumabu ir po to regorafenibu.

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

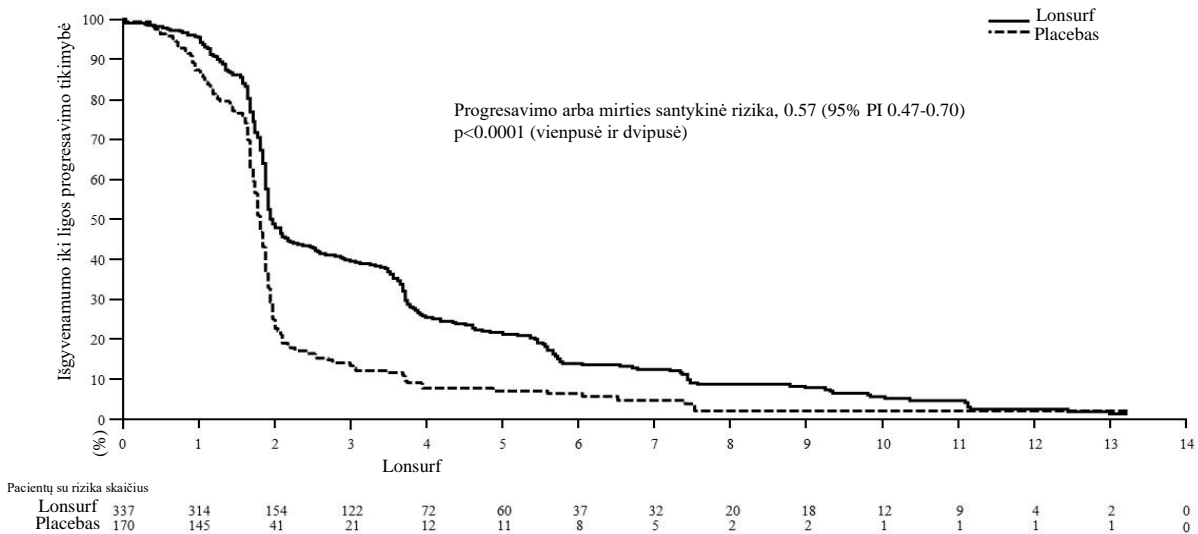
apskaičiuota pagal KPP, skiriant pradinę 35 mg/m² dozę. Tiriamasis vaistinis preparatas buvo vartotas per burną du kartus per parą po pusryčių ir vakarienės 5 dienas per savaitę, o 2 dienas gydymo neskiriant, taip gydyta 2 savaites, po kurių buvo daroma 14 dienų pertrauka be gydymo ir tokie ciklai kartojami 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. 9 lentelę, 5 ir 6 paveikslėlius).

6 paveikslėlis. Pacientų, sergančių metastazavusiu skrandžio vėžiu, išgyvenamumo iki ligos progresavimo Kaplan ir Meier kreivės (TAGS)



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*, pirmesnę gydymą ramucirumabu, pirmesnę 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.
- *SUNLIGHT* tyrime 58 pacientai (12 %) buvo 75 metų ar vyresni, iš jų 1 pacientas buvo 85 metų ar vyresnis. Kartu su bevacizumabu vartoto Lonsurf poveikis jaunesnių kaip 65 metų bei 65 metų ar vyresnių pacientų bendrajam išgyvenamumui buvo panašus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Per burną pavartojus Lonsurf su sudėtyje esančiu [¹⁴C] trifluridinu, buvo absorbuota ne mažiau kaip 57 % suvartoto trifluridino ir tik 3 % dozės pasišalino iš organizmo su išmatomis. Per burną pavartojus Lonsurf su sudėtyje esančiu [¹⁴C] tipiracilo hidrochloridu, buvo absorbuota ne mažiau kaip 27 % suvartoto 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 nevalgus. 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/m²) dozę išgėrusių pacientų, turinčių išplitusių solidinių navikų, organizmo buvo atitinkamai 10,5 l/val. ir 109 l/val.

Išgėrus vieną Lonsurf su sudėtyje esančiu [¹⁴C] 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 [¹⁴C] 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/m² 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 20-35 mg/m² 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 ml/min.), 178 (33 %) pacientams buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 60-89 ml/min.), 47 (9 %) pacientams buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30-59 ml/min.), o nėra duomenų apie 2 pacientus. Pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nebuvo priimti dalyvauti tyrimo.

Remiantis FK duomenų populiacijoje analize, Lonsurf ekspozicija pacientų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 60-89 ml/min.), organizme buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali (KrKl \geq 90 ml/min.). Buvo stebėta didesnė Lonsurf ekspozicija pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl = 30-59 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 ml/min., N = 12), esant lengvam inkstų funkcijos sutrikimui (KrKl = 60-89 ml/min., N = 12), vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui (KrKl = 30-59 ml/min., N = 11) arba sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (KrKl = 15-29 ml/min., N = 8). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo skirta koreguota pradinė 20 mg/m² dozė du kartus per parą (sumažinta iki 15 mg/m² 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 (≤ 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 dideles 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 2020 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2023/07

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