

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lonsurf 15 mg/6,14 mg potahované tablety
Lonsurf 20 mg/8,19 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lonsurf 15 mg/6,14 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 90,735 mg.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 120,980 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg potahované tablety

Bílá, bikonvexní, kulatá potahovaná tableta o průměru 7,1 mm a tloušťce 2,7 mm, s šedým potiskem „15“ na jedné straně a „102“ a „15 mg“ na druhé straně.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg potahované tablety

Světle červená, bikonvexní, kulatá potahovaná tableta o průměru 7,6 mm a tloušťce 3,2 mm, s šedým potiskem „20“ na jedné straně a „102“ a „20 mg“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lonsurf je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Lonsurf má být předepsán lékaři, kteří mají zkušenosti s podáváním protinádorové terapie.

Dávkování

Doporučená úvodní dávka přípravku Lonsurf u dospělých je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu tak dlouho, dokud je pozorován přínos léčby nebo dokud se nevyskytne nepřijatelná toxicita (viz bod 4.4).

Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla (BSA) (viz tabulka 1). Dávkování nesmí překročit 80 mg v 1 dávce.

Pokud jsou dávky zapomenuty nebo odloženy, pacient nesmí vynechané dávky nahrazovat.

Tabulka 1 - Výpočet úvodní dávky podle plochy povrchu těla (BSA)

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

Doporučené úpravy dávkování

Úpravy dávkování mohou být zapotřebí podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti.

Jsou povoleny maximálně 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně. Zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena.

V případě hematologické a/nebo nehematologické toxicity mají pacienti dodržovat kritéria pro přerušení dávkování, opětovné zahájení léčby a snížení dávky uvedené v tabulce 2, tabulce 3 a tabulce 4.

Tabulka 2 - Kritéria pro přerušení a opětovné zahájení dávkování pro hematologické toxicity související s myelosupresí

Parametr	Kritéria pro přerušení léčby	Kritéria pro opětovné zahájení léčby ^a
Neutrofilly	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombocyty	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^a Kritéria pro opětovné zahájení léčby platí pro začátek dalšího cyklu u všech pacientů bez ohledu na to, jestli byla splněna kritéria pro přerušení léčby nebo nikoli.

Tabulka 3 - Doporučené úpravy dávkování přípravku Lonsurf v případě hematologických a nehematologických nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Doporučené úpravy dávkování
<ul style="list-style-type: none"> • Febrilní neutropenie • CTCAE* neutropenie stupně 4 (< 0,5 x 10⁹/l) nebo trombocytopenie stupně 4 (< 25 x 10⁹/l), která způsobí zpoždění zahájení dalšího cyklu o více než 1 týden • CTCAE* nehematologické nežádoucí účinky stupně 3 nebo stupně 4, kromě nauzey a/nebo zvracení stupně 3 kontrolovaného antiemetickou terapií nebo průjmu odpovídajícího na léky proti průjmu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Přerušete dávkování do zlepšení na stupeň 1 nebo do obnovení základního stavu. • Při opětovném zahájení léčby snižte dávku o 5 mg/m² na dávku proti předchozímu dávkování (tabulka 4). • Je povoleno snížení dávky na minimální dávku 20 mg/m² v jedné dávce podávané dvakrát denně. • Nezvyšujte dávku poté, co byla snížena.

* Standardní terminologická kritéria pro nežádoucí příhody

Tabulka 4 - Snižování dávky podle plochy povrchu těla (BSA)

Snižovaná dávka	BSA (m ²)	Dávka v mg (2x denně)	Počet tablet na dávku (2x denně)		Celková denní dávka (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
První stupeň snížení dávky: z 35 mg/m² na 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
Druhý stupeň snížení dávky: z 30 mg/m² na 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
Třetí stupeň snížení dávky: z 25 mg/m² na 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 Při celkové denní dávce 50 mg má pacient užívat jednu 20 mg/8,19 mg tabletu ráno a dvě 15 mg/6,14 mg tablety večer.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

- *Lehká porucha funkce ledvin (CrCl 60 až 89 ml/min) nebo středně těžká porucha funkce ledvin (CrCl 30 až 59 ml/min)*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava úvodní dávky (viz body 4.4 a 5.2).

- *Těžká porucha funkce ledvin (CrCl nižší než 30 ml/min) nebo terminální stadium renálního onemocnění*

Podávání přípravku se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem renálního onemocnění nedoporučuje, neboť pro tyto pacienty nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

- *Lehká porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava úvodní dávky (viz bod 5.2).

- *Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater*

Podávání přípravku se nedoporučuje u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (skupina C a D dle kritérií Národního institutu pro onkologická onemocnění [National Cancer Institute – NCI] definována celkovým bilirubinem > 1,5 x ULN [horní hranice normálních hodnot]), vzhledem k vyšší incidenci hyperbilirubinemie stupně 3 nebo 4 pozorované u pacientů s výchozí středně těžkou poruchou funkce jater, i když je toto podloženo velmi omezenými daty (viz body 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). U pacientů starších 75 let jsou údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku omezené.

Pediatrická populace

Použití přípravku Lonsurf u pediatrické populace není při indikaci metastazujícího kolorektálního karcinomu relevantní.

Rasa

Není nutná úprava úvodní dávky na základě rasové příslušnosti pacienta (viz body 5.1 a 5.2).

K dispozici jsou jen omezené údaje o přípravku Lonsurf u černošské populace/Afroameričanů, nicméně z biologického hlediska není důvod očekávat jakékoli rozdíly mezi touto podskupinou a celkovou populací.

Způsob podání

Přípravek Lonsurf je určen k perorálnímu podání. Tablety se musí užít se sklenicí vody do 1 hodiny po ranním a večerním jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Útlum kostní dřeně

Přípravek Lonsurf zvyšoval incidenci myelosuprese včetně anemie, neutropenie, leukopenie a trombocytopenie.

Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem.

Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $< 75 \times 10^9/l$, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby.

Po léčbě přípravkem Lonsurf byly hlášeny závažné infekce (viz bod 4.8). Vzhledem k tomu, že většina případů byla hlášena v souvislosti s myelosupresí, stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření, jako antimikrobiální látky a faktor stimulující růst kolonie granulocytů (G-CSF). Ve studii RE COURSE dostávalo G-CSF 9,4 % pacientů ve skupině léčené přípravkem Lonsurf především k léčebnému užití.

Gastrointestinální toxicita

Přípravek Lonsurf způsobuje zvýšení incidence gastrointestinální toxicity včetně nauzey, zvracení a průjmu.

Pacienti s nauzeou, zvracením, průjmem a dalšími projevy gastrointestinální toxicity mají být pečlivě sledováni a, je-li to klinicky indikováno, mají u nich být nasazena antiemetika, léky proti průjmu a další opatření, jako substitute tekutin/elektrolytů. Úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin (s clearance kreatininu [CrCl] < 30 ml/min nebo vyžadujících dialýzu), jelikož přípravek Lonsurf nebyl u těchto pacientů hodnocen (viz bod 5.2).

Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl = 30 až 59 ml/min) mají vyšší incidenci (definovanou jako rozdíl o nejméně 5 %) nežádoucích příhod (AE) stupně ≥ 3 , závažných AE a odložení a snížení dávky ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (CrCl ≥ 90 ml/min) nebo lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl = 60 až 89 ml/min). Kromě toho byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin pozorována vyšší expozice trifluridinu a tipiracilu ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin nebo s pacienty s lehkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě.

Porucha funkce jater

Přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (skupina C a D dle kritérií Národního institutu pro onkologická onemocnění [National Cancer Institute - NCI] definována celkovým bilirubinem $> 1,5 \times$ ULN [horní hranice normálních hodnot]) vzhledem k vyšší incidenci hyperbilirubinemie stupně 3 nebo 4 pozorované u pacientů s výchozí středně těžkou poruchou funkce jater, i když je toto podloženo velmi omezenými daty (viz bod 5.2).

Proteinurie

Doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby (viz bod 4.8)

Intolerance laktosy

Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

In vitro studie ukázaly, že trifluridin, tipiracil-hydrochlorid a 5-[trifluoromethyl]uracil (FTY) neinhibuje aktivitu isoformem lidského cytochromu P450 (CYP). Hodnocení *in vitro* ukazuje, že trifluridin, tipiracil-hydrochlorid a FTY nemají induktivní účinek na lidské CYP izoformy (viz bod 5.2).

In vitro studie ukázaly, že trifluridin je substrát pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2. Proto je vyžadována opatrnost, pokud se užívají léky, které tyto transportéry ovlivňují. Tipiracil-hydrochlorid byl substrátem pro OCT2 a MATE1, proto při souběžném podávání přípravku Lonsurf s inhibitory OCT2 nebo MATE1 může dojít ke zvýšení jeho koncentrace.

Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty lidské thymidin-kinázy, např. zidovudinu. Při souběžném podávání s přípravkem Lonsurf mohou tyto léčivé přípravky soutěžit s efektozem, trifluridinem, při aktivaci prostřednictvím thymidin-kináz. Proto je třeba při používání antivirotik, které jsou substráty lidské thymidin-kinázy, sledovat, jestli nedochází ke snížení účinnosti antivirotika, a zvážit přechod na jiné antivirotikum, které není substrátem pro lidskou thymidin-kinázu, např. lamivudin, zalcitabin, didanosin a abakavir (viz bod 5.1).

Není známo, jestli přípravek Lonsurf může snížit účinnost hormonálních kontraceptiv. Ženy používající hormonální kontraceptiva proto musí také používat bariérovou antikoncepční metodu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Na základě výsledků zjištěných u zvířat, trifluridin může způsobovat poškození plodu, pokud je podán těhotným ženám. Ženy by se měly chránit před otěhotněním v průběhu léčby přípravkem Lonsurf a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. Proto ženy ve fertilním věku musí používat vysoce účinné antikoncepční metody, pokud užívají přípravek Lonsurf a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. V současné době není známo, zda přípravek Lonsurf může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, proto by ženy užívající hormonální antikoncepci měly přidat bariérovou antikoncepční metodu.

Muži, kteří mají partnerku ve fertilním věku, musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Lonsurf těhotným ženám nejsou k dispozici. Na základě mechanismu účinku trifluridinu je podezření, že způsobuje vrozené vady, pokud je podáván v těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Lonsurf lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu přípravkem Lonsurf.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Lonsurf nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly vylučování trifluridinu, tipiracil-hydrochloridu a/nebo jejich metabolitů do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit, proto by mělo být kojení během užívání přípravku Lonsurf přerušeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu přípravku Lonsurf na lidskou fertilitu. Výsledky studií na zvířatech neprokázaly účinek přípravku Lonsurf na ženskou ani mužskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lonsurf má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Během léčby může být pozorována únava, závratě nebo malátnost (viz bod 4.8.).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejzávažnějšími zaznamenanými nežádoucími účinky u pacientů užívajících přípravek Lonsurf jsou myelosuprese a gastrointestinální toxicita (viz bod 4.4).

Nejčastějšími zaznamenanými nežádoucími účinky ($\geq 30\%$) u pacientů užívajících přípravek Lonsurf jsou neutropenie (54 % [35 % \geq stupeň 3]), nauzea (39 % [1 % \geq stupeň 3]), únava (35 % [4 % \geq stupeň 3]), anemie (32 % [13 % \geq stupeň 3]) a leukopenie (31 % [12 % \geq stupeň 3]).

Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů užívajících přípravek Lonsurf, které vedly k ukončení léčby, snížení dávky, odložení dávky nebo přerušení léčby byly neutropenie, celkové zhoršení zdravotního stavu, anemie, febrilní neutropenie, únava, průjem a dušnost.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zaznamenané u 533 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli léčeni úvodní dávkou 35 mg/m²/dávku přípravku Lonsurf v placebem kontrolované klinické studii III. fáze (RECOURSE), ukazuje tabulka 5. Jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů (Systém Organ Class - SOC) a k popisu určitého účinku, jeho synonym a přidružených stavů se používá nejvhodnější termín MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory).

Nežádoucí účinky jsou seskupeny dle četnosti výskytu. Skupiny četnosti jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčených přípravkem Lonsurf v klinické studii III. fáze (RECOURSE)

Třídy orgánových systémů (MedDRA)^a	Velmi časté	Časté	Méně časté
--	--------------------	--------------	-------------------

Třídy orgánových systémů (MedDRA) ^a	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Infekce dolních cest dýchacích Infekce horních cest dýchacích	Septický šok ^b Střevní infekce Plicní infekce Infekce žlučových cest Chřipka Infekce močových cest Infekce dásní Herpes zoster Tinea pedis Kandidóza Bakteriální infekce Infekce
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)			Nádorová bolest
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie Leukopenie Anemie Trombocytopenie	Febrilní neutropenie Lymfopenie Monocytóza	Pancytopenie Granulocytopenie Monocytopenie Erytropenie Leukocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Hypalbuminemie	Dehydratace Hyperglykemie Hyperkalemie Hypokalemie Hypofosfatemie Hypernatremie Hyponatremie Hypokalcemie Dna
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Úzkost
Poruchy nervového systému		Dysgeuzie Periferní neuropatie Závrať Bolest hlavy	Neurotoxická Dysestezie Hyperstezie Hypestezie Synkopa Parestezie Pocit pálení Letargie
Poruchy oka			Snížení zrakové ostrosti Rozostřené vidění Diplopie Katarakta Konjunktivitida Suché oči
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo Ušní dyskomfort
Srdeční poruchy			Angina pectoris Arytmie Palpitace

Třídy orgánových systémů (MedDRA) ^a	Velmi časté	Časté	Méně časté
Cévní poruchy		Zčervenání	Embolie Hypertenze Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost Kašel	Plicní embolie Pleurální výpotek Rinorea Dysfonie Orofaryngeální bolest Epistaxe
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea Zvracení	Bolest břicha Zácpa Stomatitida Orální poruchy	Hemoragická enterokolitida Gastrointestinální krvácení Akutní pankreatitida Ascites Ileus Subileus Kolitida Gastritida Refluxní gastritida Ezofagitida Porucha vyprazdňování žaludku Abdominální distenze Anální zánět Ulcerace v ústech Dyspepsie Gastroesofageální refluxní nemoc Proktalgie Bukální polyp Krvácení dásní Glositida Periodontální nemoc Onemocnění zubu Říhání Flatulence Zápach z úst
Poruchy jater a žlučových cest		Hyperbilirubinemie	Hepatotoxicita Biliární dilatace
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Syndrom palmoplantární erytrodysestezie ^c Vyrážka Alopecie Pruritus Suchá kůže	Olupování kůže Kopřivka Fotosenzitivní reakce Erytém Akné Hyperhidróza Puchýře Porucha nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Otok kloubů Artralgie Bolest kostí Myalgie Svalová a kosterní bolest Svalová slabost Svalové křeče Bolest končetin Pocit tíhy

Třídy orgánových systémů (MedDRA) ^a	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest		Proteinurie	Renální selhání Neinfekční cystitida Porucha mikce Hematurie Leukocyturie
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Menstruační porucha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Pyrexie Edém Zánět sliznic Malátnost	Zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu Bolest Pocit změn tělesné teploty Xeróza
Vyšetření		Zvýšená hladina jaterních enzymů Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Snížení tělesné hmotnosti	Zvýšená hladina kreatininu v krvi Elektrokardiogram: prodloužený interval QT Zvýšení Mezinárodního normalizačního poměru (INR) Prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času Zvýšená hladina urey v krvi Zvýšená hladina laktát-dehydrogenázy v krvi Pokles celkové hladiny proteinů Vzestup C-reaktivního proteinu Pokles hematokritu

- Různé MedDRA preferované termíny, které byly považovány za klinicky podobné, byly sdruženy do jednoho termínu.
- Hlášeny byly i fatální případy.
- Kožní reakce na rukou a nohou.

Starší pacienti

Pacienti ve věku 65 let a starší, kteří užívali přípravek Lonsurf, měli vyšší incidenci následujících příhod ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let: neutropenie stupně 3 nebo 4 (48 % vs. 30 %), anemie stupně 3 (26 % vs. 12 %), leukopenie stupně 3 nebo 4 (26 % vs. 18 %) a trombocytopenie stupně 3 nebo 4 (9 % vs. 2 %).

Infekce

V klinické studii III. fáze (RECOURSE) se infekce související s léčbou vyskytla častěji u pacientů léčených přípravkem Lonsurf (5,6 %), v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo (1,9 %).

Proteinurie

V klinické studii RECOURSE se proteinurie související s léčbou vyskytla častěji u pacientů léčených přípravkem Lonsurf (2,8 %), v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo (1,5 %), u všech se vyskytl 1. nebo 2. stupeň závažnosti proteinurie (viz bod 4.4.).

Radioterapie

U pacientů, kteří dostávali předchozí radioterapii, byl mírně vyšší výskyt celkových hematologických nežádoucích účinků a nežádoucích účinků spojených s myelosupresí ve srovnání s pacienty bez

předchozí radioterapie ve studii RECOURSE (54,6 % vs. 49,2 %), významná febrilní neutropenie byla vyšší u pacientů užívajících přípravku Lonsurf, kteří dostali předchozí radioterapii ve srovnání s pacienty bez předchozí radioterapie.

Zkušenosti po uvedení na trh u pacientů s neresekovatelným pokročilým nebo rekurentním kolorektálním karcinomem

V Japonsku byly po registraci hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů užívajících přípravku Lonsurf.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka přípravku Lonsurf podávaná v klinických studiích byla 180 mg/m² denně.

Nežádoucí účinky hlášené ve spojitosti s předávkováním přípravku odpovídaly známému profilu bezpečnosti.

Primární očekávanou komplikací předávkování je útlum kostní dřeně.

Neexistuje známé antidotum při předávkování přípravkem Lonsurf.

Léčba předávkování má zahrnovat standardní terapeutická a podpůrná lékařská opatření zaměřená na korekci přítomných klinických projevů a prevenci jejich možných komplikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, antimetabolity, ATC kód: L01BC59

Mechanismus účinku

Přípravek Lonsurf obsahuje antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu, trifluridin a inhibitor thymidin-fosforylázy (TPáza), tipiracil-hydrochlorid, v molárním poměru 1:0,5 (hmotnostní poměr, 1:0,471).

Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk.

Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid.

V neklinických studiích prokázal trifluridin/tipiracil-hydrochlorid protinádorovou aktivitu proti buněčným liniím kolorektálního karcinomu citlivým i rezistentním vůči 5-fluorouracilu (5-FU).

Cytotoxická aktivita kombinace trifluridin/tipiracil-hydrochlorid proti několika humánním nádorovým xenograftům vysoce korelovala s množstvím trifluridinu inkorporovaným do DNA, to naznačuje, že se jedná o primární mechanismus účinku.

Farmakodynamické účinky

Přípravek Lonsurf neměl žádný klinicky relevantní účinek na prodloužení QT/QTc v porovnání s placebem v otevřené studii u pacientů s pokročilými solidními nádory.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku Lonsurf byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii III. fáze (RECOURSE) u pacientů s dříve léčeným metastazujícím kolorektálním karcinomem. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS) a podpůrným cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS), celková míra odpovědí (ORR) a míra kontroly onemocnění (DCR).

Celkem bylo randomizováno 800 pacientů v poměru 2:1 k léčbě přípravkem Lonsurf (N = 534) současně s nejlepší podpůrnou péčí (BSC) nebo k podání placeba (N = 266) současně s BSC. Dávkování přípravku Lonsurf bylo založeno na BSA s úvodní dávkou 35 mg/m²/dávkou. Léčba ve studii byla podávána perorálně dvakrát denně po ranním a večerním jídle po dobu 5 dnů v týdnu s 2denní přestávkou bez léčby po dobu 2 týdnů, následovaných 14 dny bez léčby, což se opakovalo každé 4 týdny. Pacienti pokračovali v léčbě až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 4.2).

Z 800 randomizovaných pacientů s mediánem věku 63 let bylo 61 % mužů, 58 % představovala evropská/bělošská populace, 35 % bylo Asiatů/Orientálců a 1 % černochoů/Afroameričanů a všichni pacienti měli výchozí výkonnostní stav (PS) dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 nebo 1. Primárním místem nemoci bylo tlusté střevo (62 %) nebo rektum (38 %). Stav genu KRAS byl nemutovaný (wild type) (49 %) nebo mutovaný (51 %) při vstupu do studie. Medián počtu předchozích linií léčby metastazujícího onemocnění byl 3. Všichni pacienti byli v minulosti léčeni chemoterapií založenou na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu. Všichni pacienti kromě jednoho dostávali bevacizumab a všichni pacienti kromě dvou s nádory nemutovaného (wild type) onkogenu KRAS dostávali panitumumab nebo cetuximab. Obě léčebné skupiny byly srovnatelné z hlediska demografických a vstupních charakteristik onemocnění.

Analýza celkového přežití (OS) ve studii provedená dle plánu u 72 % (N = 574) příhod prokázala klinicky významný a statisticky signifikantní přínos pro přežití u přípravku Lonsurf plus BSC ve srovnání s placebem plus BSC (poměr rizik: 0,68; 95% interval spolehlivosti [CI] [0,58 až 0,81]; $p < 0,0001$) s mediánem celkového přežití (OS) 7,1 měsíce vs. 5,3 měsíce a přežitím po jednom roce 26,6 % vs. 17,6 %. PFS se signifikantně zlepšilo u pacientů léčených přípravkem Lonsurf plus BSC (poměr rizik: 0,48; 95% CI [0,41 až 0,57]; $p < 0,0001$) (viz tabulka 6, obr. 1 a obr. 2).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti z klinické studie III. fáze (RECOURSE)

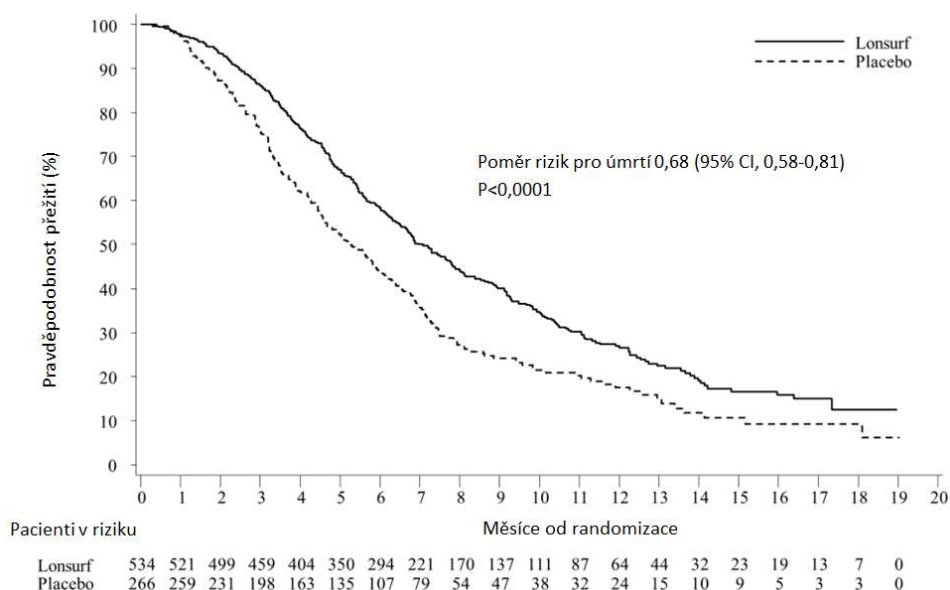
	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Celkové přežití		
Počet úmrtí, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Medián OS (měsíců) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Poměr rizik [95% CI]	0,68 [0,58, 0,81]	
P-hodnota ^c	< 0,0001 (jednostranná a dvoustranná)	
Přežití bez progresse		
Počet progresí nebo úmrtí, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Medián PFS (měsíců) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Poměr rizik [95% CI]	0,48 [0,41, 0,57]	
P-hodnota ^c	< 0,0001 (jednostranná a dvoustranná)	

^a Kaplan-Meierovy odhady

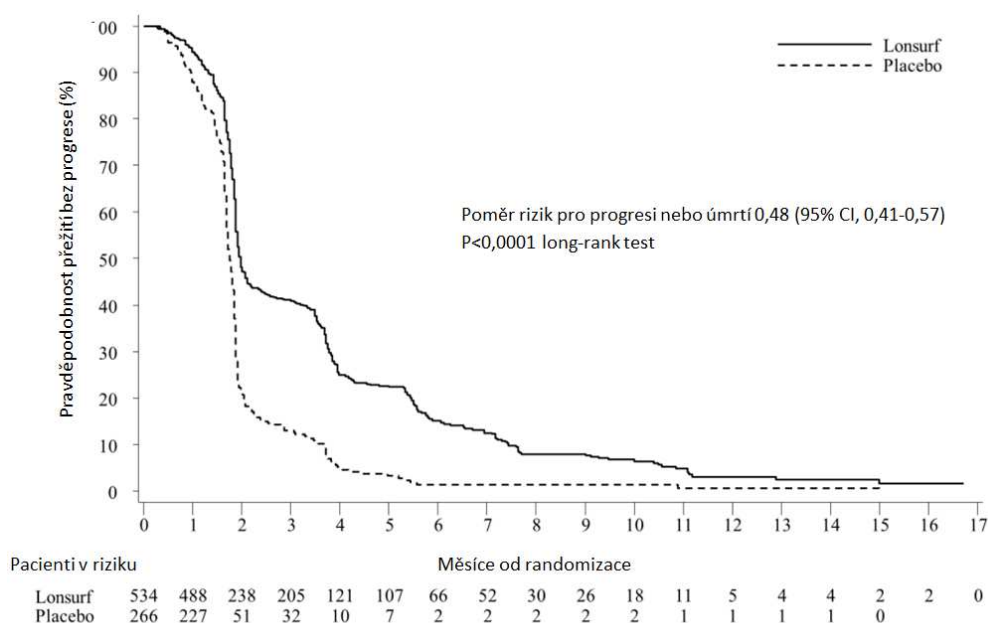
^b Metodika Brookmeyera a Crowleyho

^c Stratifikovaný log-rank test (strata: KRAS status, čas od diagnózy do první metastázy, region)

Obr. 1- Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití



Obr. 2 - Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresse



Aktualizovaná analýza celkového přežití provedená u 89 % (N = 712) příhod potvrdila klinicky významný a statisticky signifikantní přínos pro přežití u přípravku Lonsurf plus BSC ve srovnání s placebem plus BSC (poměr rizik: 0,69; 95% CI [0,59 až 0,81]; p < 0,0001) a medián OS 7,2 měsíce vs. 5,2 měsíce; procento přežití po 1 roce 27,1 % a 16,6 %.

Přínos pro OS a PFS byl pozorován konzistentně u všech relevantních, předem specifikovaných podskupin, včetně rasy, geografického regionu a věku (< 65; ≥ 65), pohlaví, ECOG PS, KRAS statusu, času od diagnózy do první metastázy, počtu metastazujících míst a primárního místa nádoru. Přínos přípravku Lonsurf pro přežití se uchoval po úpravě na všechny signifikantní prognostické faktory, zejména času od diagnózy do první metastázy, ECOG PS a počtu metastazujících míst (poměr rizik: 0,69; 95% CI [0,58 až 0,81]).

Šedesát jedna procent (61 %, N = 485) ze všech randomizovaných pacientů dostávalo fluoropyrimidin jako součást posledního léčebného režimu před randomizací, a z nich 455 (94 %) bylo v této době rezistentních vůči fluoropyrimidinu. U těchto pacientů se přínos přípravku Lonsurf pro OS uchoval (poměr rizik: 0,75, 95% CI [0,59 až 0,94]).

Osmnáct procent (18 %, N = 144) ze všech randomizovaných pacientů dostávalo regorafenib před randomizací. Přínos přípravku Lonsurf pro OS byl u těchto pacientů zachován (poměr rizik: 0,69, 95% CI [0,45 až 1,05]). Účinek se udržel i u pacientů dříve neléčených regorafenibem (poměr rizik: 0,69, 95% CI [0,57 až 0,83]).

DCR (kompletní odpověď nebo částečná odpověď nebo stabilizace onemocnění) byla signifikantně vyšší u pacientů léčených přípravkem Lonsurf (44 % vs. 16 %, p < 0,0001).

Léčba přípravkem Lonsurf plus BSC vedla ke statisticky signifikantnímu prodloužení PS <2 ve srovnání s placebem plus BSC. Střední doba do PS ≥ 2 ve skupině léčené přípravkem Lonsurf byla 5,7 měsíce a ve skupině léčené placebem 4,0 měsíce, s poměrem rizik 0,66 (95% CI: [0,56, 0,78]), p < 0,0001.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lonsurf u všech podskupin pediatriké populace v indikaci refrakterního metastazujícího kolorektálního karcinomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Starší pacienti

Existují omezené údaje u pacientů mezi 75-84 lety (N = 60). Pacienti starší 85 let se studie RECURSE ani II. fáze japonské studie neúčastnili. Účinek přípravku Lonsurf na celkové přežití byl podobný u pacientů < 65 let a ≥ 65 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Lonsurf s [¹⁴C]-trifluridinem se absorbovalo nejméně 57 % podaného trifluridinu a pouze 3 % dávky se vyloučila stolicí. Po perorálním podání přípravku Lonsurf s [¹⁴C]-tipiracil-hydrochloridem se absorbovalo nejméně 27 % podaného tipiracil-hydrochloridu a 50 % dávky celkové radioaktivity bylo zjištěno ve stolici, což nasvědčuje střední míře gastrointestinální absorpce tipiracil-hydrochloridu.

Po jednorázové dávce přípravku Lonsurf (35 mg/m²) u pacientů s pokročilými solidními nádory byla průměrná doba do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (t_{max}) asi 2 hodiny u trifluridinu a asi 3 hodiny u tipiracil-hydrochloridu.

Ve farmakokinetických (FK) analýzách podávání opakovaných dávek přípravku Lonsurf (35 mg/m²/dávku, dvakrát denně po dobu 5 dnů s 2denní přestávkou v léčbě během 2 týdnů, následovaných 14denním obdobím bez léčby, s opakováním každé 4 týdny) byla plocha pod křivkou koncentrace a času trifluridinu od času 0 do poslední měřitelné koncentrace (AUC_{0-last}) přibližně 3× vyšší a maximální koncentrace (C_{max}) byla přibližně 2× vyšší po podání opakovaných dávek (12. den 1. cyklu) přípravku Lonsurf než po jednorázové dávce (1. den 1. cyklu).

Nedocházelo však ke kumulaci tipiracil-hydrochloridu a další kumulaci trifluridinu v následných cyklech (12. den 2. a 3. cyklu) po podání přípravku Lonsurf. Po opakovaných dávkách přípravku Lonsurf (35 mg/m²/dávku dvakrát denně) u pacientů s pokročilými solidními nádory byla průměrná doba do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (t_{max}) asi 2 hodiny u trifluridinu a 3 hodiny u tipiracil-hydrochloridu.

Podíl tipiracil-hydrochloridu

Podání jednorázové dávky přípravku Lonsurf (35 mg/m²/dávku) zvýšilo průměrnou AUC_{0-last} trifluridinu 37× a C_{max} 22× při snížení variability v porovnání se samotným trifluridinem (35 mg/m²/dávku).

Vliv jídla

Po podání přípravku Lonsurf v jednorázové dávce 35 mg/m² 14 pacientům se solidními nádory po standardizovaném jídle s vysokým obsahem tuku a vysokým kalorickým obsahem se plocha pod křivkou koncentrace a času (AUC) trifluridinu nezměnila, ale došlo ke snížení C_{max} a AUC tipiracil-hydrochloridu přibližně o 40 % v porovnání s podáváním nalačno. V klinických studiích byl přípravek Lonsurf podáván do 1 hodiny po ranním a večerním jídle (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba trifluridinu na proteiny lidské krevní plazmy dosahovala více než 96 % a vázal se zejména na lidský sérový albumin. Vazba tipiracil-hydrochloridu na proteiny lidské krevní plazmy byla méně než 8 %. Po jednorázové dávce přípravku Lonsurf (35 mg/m²) u pacientů s pokročilými solidními nádory byl zdánlivý distribuční objem (Vd/F) trifluridinu 21 litrů a tipiracil-hydrochloridu 333 litrů.

Biotransformace

Trifluridin byl eliminován metabolismem prostřednictvím TPázy za vzniku inaktivního metabolitu, FTY. Absorbovaný trifluridin byl metabolizován a vyloučen močí jako FTY a glukuronidy

trifluridinu. Zjištěny byly i další metabolity, a to 5-karboxyuracil a 5-karboxy-2'-deoxyuridin, ale jejich množství v plazmě a moči dosahovalo nízkých nebo stopových hladin.

Tipiracil-hydrochlorid nebyl metabolizován v lidských jaterních S9 nebo kryonizovaných lidských hepatocytech. Tipiracil-hydrochlorid byl hlavní složkou a 6-hydroxymethyluracil byl hlavním metabolitem v lidské plazmě, moči i stolici.

Eliminace

Po podání opakovaných dávek přípravku Lonsurf v doporučeném dávkovém režimu byl průměrný eliminační poločas ($t_{1/2}$) trifluridinu 1. den prvního cyklu 1,4 hodiny a 12. den prvního cyklu 2,1 hodiny. Průměrné hodnoty $t_{1/2}$ tipiracil-hydrochloridu byly 1. den prvního cyklu 2,1 hodiny a 12. den prvního cyklu 2,4 hodiny.

Po jednorázové dávce přípravku Lonsurf (35 mg/m²) u pacientů s pokročilými solidními nádory byla perorální clearance (CL/F) trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu 10,5 l/hod a 109 l/hod, v daném pořadí. Po jednorázovém perorálním podání přípravku Lonsurf s [¹⁴C]-trifluridinem byla celková kumulativní exkrece radioaktivity 60 % podané dávky. Většina získané radioaktivity byla eliminována močí (55 % dávky) během 24 hodin a exkrece stolicí a vydechovaným vzduchem byla méně než 3 % u obou. Po jednorázovém perorálním podání přípravku Lonsurf s [¹⁴C]-tipiracil-hydrochloridem byla získaná radioaktivita 77 % dávky a sestávala se z 27% exkrece močí a 50% exkrece stolicí.

Linearita/nelinearita

Ve studii zjišťující dávku (15 až 35 mg/m² dvakrát denně) měla AUC od času 0 do 10 hodin (AUC₀₋₁₀) trifluridinu tendence k výraznějšímu vzestupu, než by bylo očekáváno na základě zvýšení dávky, nicméně perorální clearance (CL/F) a zdánlivý distribuční objem (Vd/F) trifluridinu byly obecně konstantní v dávkovém rozmezí 20 až 35 mg/m². Ostatní expoziční parametry trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu se zdály být úměrné dávce.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Věk, pohlaví a rasa

Na základě populační FK analýzy nemá věk, pohlaví nebo rasa klinicky relevantní vliv na FK trifluridinu nebo tipiracil-hydrochloridu.

Porucha funkce ledvin

Z 533 pacientů ve studii RECOURSE, kteří dostávali přípravek Lonsurf, mělo 306 (57 %) pacientů normální renální funkci (CrCl \geq 90 ml/min), 178 (33 %) pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin (CrCl 60 až 89 ml/min) a 47 (9 %) mělo středně těžkou poruchu funkce ledvin (CrCl 30 až 59 ml/min), údaje chyběly od dvou pacientů. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli do studie zařazováni.

Na základě populační FK analýzy byla expozice přípravku Lonsurf u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CrCl = 60 až 89 ml/min) podobná jako u pacientů s normální funkcí ledvin (CrCl \geq 90ml/min). Vyšší expozice přípravku Lonsurf byla pozorována u středně těžké poruchy funkce ledvin (CrCl = 30 až 59 ml/min). Odhadovaná clearance kreatininu (CrCl) byla signifikantním kovariátem pro CL/F u obou finálních modelů trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu. Průměrný relativní poměr AUC u pacientů s lehkou (n=38) a středně těžkou (n=16) poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin (n=84) byl 1,31 a 1,43 pro trifluridin, a 1,34 a 1,65 pro tipiracil-hydrochlorid. FK trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem renálního onemocnění (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Na základě populační FK analýzy nebyly parametry funkce jater včetně alkalické fosfatázy (ALP, 36-2322 U/l), aspartátaminotransferázy (AST, 11-197 U/l), alaninaminotransferázy (ALT, 5-182 U/l) a celkového bilirubinu (0,17-3,20 mg/dl) signifikantními kovariáty pro FK parametry trifluridinu nebo tipiracil-hydrochloridu. Bylo zjištěno, že sérový albumin významně ovlivní clearance trifluridinu s negativní korelací. Pro nízké hodnoty albuminu v rozmezí od 2,2 do 3,5 g/dl, odpovídají hodnoty clearance v rozmezí od 4,2 do 3,1 l/h.

Ve studii byla hodnocena FK trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu u pacientů s karcinomem s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (skupina B a C v uvedeném pořadí dle kritérií Národního institutu pro onkologická onemocnění) (National Cancer Institute - NCI) a u pacientů s normální funkcí jater. Na základě omezených dat se značnou variabilitou nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly ve farmakokinetice u pacientů s normální funkcí jater oproti pacientům s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater. Nebyla pozorována žádná korelace u trifluridinu ani tipiracil-hydrochloridu mezi PK parametry a AST a/nebo celkovou hladinou bilirubinu v krvi. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) a poměr akumulace trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu byly podobné jak u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater, tak u pacientů s normální jaterní funkcí. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není třeba upravovat úvodní dávku (viz bod 4.2).

Gastrektomie

Vliv gastrektomie na FK parametry nebylo možné vyšetřit v populační FK analýze, protože gastrektomií podstoupilo jen málo pacientů (celkem 1 %).

Studie interakcí in vitro

Trifluridin je substrátem TPázy, není však metabolizován cytochromem P450 (CYP). Tipiracil-hydrochlorid není metabolizován lidskými jaterními S9 nebo kryonizovanými hepatocyty.

In vitro studie ukázaly, že trifluridin, tipiracil-hydrochlorid a FTY (inaktivní metabolit trifluridinu) neinhiboval testované isoformy CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5). *In vitro* hodnocení ukázalo, že trifluridin, tipiracil-hydrochlorid a FTY neměly indukční účinek na lidský CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4/5. Tudíž se neočekává, že by trifluridin a tipiracil-hydrochlorid způsobovaly nebo podléhaly signifikantním interakcím s léčivými přípravky zprostředkované CYP.

In vitro hodnocení trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu bylo prováděno za použití lidských transportérů vychytávání a efluxu (trifluridin s MDR1, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP; tipiracil-hydrochlorid s OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 a BCRP). Trifluridin ani tipiracil-hydrochlorid nebyly inhibitory nebo substráty pro lidské transportéry vychytávání a efluxu v *in vitro* studiích, kromě OCT2 a MATE1. Tipiracil-hydrochlorid byl inhibítoem OCT2 a MATE1 *in vitro*, ale při koncentracích významně vyšších než C_{max} v lidské plazmě v ustáleném stavu. Je proto nepravděpodobné, že by docházelo k interakcím s jinými léčivými přípravky v doporučených dávkách z důvodu inhibice OCT2 a MATE1. Transport tipiracil-hydrochloridu prostřednictvím OCT2 a MATE1 může být ovlivněn, je-li přípravek Lonsurf podáván souběžně s inhibitory OCT2 a MATE1.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinnost a bezpečnost přípravku Lonsurf byla porovnána mezi skupinou s vysokou expozicí (>medián) a skupinou s nízkou expozicí (≤medián) na základě hodnoty mediánu AUC trifluridinu. Více příznivý OS se objevil ve skupině s vysokou hodnotou AUC v porovnání se skupinou s nízkou hodnotou AUC (medián OS z 9,3 vs. 8,1 měsíce). Všechny AUC skupiny dosahovaly lepších výsledků než placebo po celou dobu sledovaného období. Incidence neutropenie stupně ≥ 3 byla vyšší u skupiny s vysokou hodnotou AUC trifluridinu (47,8 %) v porovnání se skupinou s nízkou hodnotou AUC trifluridinu (30,4 %).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita opakovaných dávek

Toxikologické hodnocení trifluridinu/tipiracil-hydrochloridu bylo provedeno na potkanech, psech a opicích. Zjištěnými cílovými orgány byly lymfatický a hematopoetický systém a gastrointestinální trakt. Všechny změny, tj. leukopenie, anemie, hypoplazie kostní dřeně a atrofické změny v lymfatické a hematopoetické tkáni a gastrointestinálním traktu byly reverzibilní během 9 týdnů po vysazení léčby. Na zubech potkanů léčených kombinací trifluridinu/tipiracil-hydrochlorid bylo pozorováno zbělení, lámání a malokluze, tyto účinky jsou považovány za typické pro daný druh a nerelevantní pro člověka.

Kancerogeneze a mutageneze

Dlouhodobé studie hodnotící kancerogenní potenciál trifluridinu/tipiracil-hydrochloridu u zvířat nebyly provedeny. Při testu reverzních mutací u bakterií, testu chromozomálních aberací na kulturách savčích buněk a mikronukleárním testu u myší bylo zjištěno, že trifluridin je genotoxický. Proto je s přípravkem Lonsurf třeba nakládat jako s potenciálním kancerogenem.

Reprodukční toxicita

Výsledky studií na zvířatech neukázaly vliv trifluridinu a tipiracil-hydrochloridu na fertilitu samců a samic potkanů. Zvýšení počtu žlutého tělíska a počtu implantovaných embryí pozorované u samic potkanů ve vysokých dávkách nebylo považováno za nežádoucí (viz bod 4.6). Bylo zjištěno, že přípravek Lonsurf způsobuje embryofetální letalitu a embryofetální toxicitu u březích potkanů při podávání v dávkách nižších než při klinické expozici. Studie peri/postnatální vývojové toxicity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kyselina stearová

Potahová vrstva

Lonsurf 15 mg/6,14 mg potahované tablety

Hypromelosa
Makrogol 8000
Oxid titaničitý (E171)
Magnesium-stearát

Lonsurf 20 mg/8,19 mg potahované tablety

Hypromelosa
Makrogol 8000
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)
Magnesium-stearát

Inkoust na potisku

Šelak
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Karnaubský vosk

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aluminium/Aluminium blister s vrstvou vysoušedla (oxid vápenatý) obsahující 10 tablet.

Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Po manipulaci s tabletami je nutno umýt si ruce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1096/001-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. dubna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2017

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>