

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obložene tablete
Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg trifluridina i 6,14 mg tipiracila (u obliku tipiracilklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 90,735 mg laktoze hidrata.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg trifluridina i 8,19 mg tipiracila (u obliku tipiracilklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 120,980 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmom obložene tablete

Tableta je bijela, bikonveksna, okrugla filmom obložena tableta, promjera 7,1 mm i debljine 2,7 mm, s oznakom '15' na jednoj strani, i '102' i '15 mg' na drugoj, u sivoj tinti.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmom obložene tablete

Tableta je blijedo crvena, bikonveksna, okrugla filmom obložena tableta, promjera 7,6 mm i debljine 3,2 mm, s oznakom '20' na jednoj strani, i '102' i '20 mg' na drugoj, u sivoj tinti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kolorektalni karcinom

Lonsurf je u kombinaciji s bevacizumabom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (KRK) koji su prethodno primili dva antineoplastična protokola, uključujući kemoterapije utemeljene na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu, anti-VEGF lijekove i/ili anti-EGFR lijekove.

Lonsurf je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su prethodno liječeni, ili se ne smatraju kandidatima za liječenje dostupnim terapijama, uključujući kemoterapije koje se zasnivaju na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu, anti-VEGF lijekove i anti-EGFR lijekove.

Karcinom želuca

Lonsurf je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim karcinomom želuca uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja koji su prethodno bili liječeni s najmanje dva režima sistemskog liječenja uznapredovale bolesti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lonsurf mora propisati liječnik s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Doziranje

Preporučena početna doza Lonsurfa u odraslih, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s bevacizumabom, iznosi 35 mg/m² po dozi, a primjenjuje se peroralno dva puta dnevno od 1. do 5. dana i od 8. do 12. dana svakog 28-dnevnog ciklusa sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Kad se Lonsurf primjenjuje u kombinaciji s bevacizumabom za liječenje metastatskog KRK-a, doza bevacizumaba iznosi 5 mg/kg tjelesne težine, a primjenjuje se jedanput svaka 2 tjedna. Vidjeti cjelovite informacije o lijeku za bevacizumab.

Doza se izračunava prema površini tijela (vidjeti Tablicu 1). Doza ne smije biti veća od 80 mg po dozi.

Ako se propusti ili odgodi uzimanje doze lijeka, bolesnik ne smije nadoknaditi propuštene doze.

Tablica 1 – Izračun početne doze prema površini tijela

Početna doza	Površina tijela (m ²)	Doza u mg (2x dnevno)	Tablete po dozi (2x dnevno)		Ukupna dnevna doza (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	

Preporučene prilagodbe doze

Prilagodbe doze mogu biti potrebne zbog individualne sigurnosti i podnošljivosti.

Smanjenje doze dozvoljeno je najviše 3 puta do najmanje doze od 20 mg/m² dva puta dnevno. Povećanje doze nije dozvoljeno nakon što je smanjena.

U slučaju hematološke i/ili nehematološke toksičnosti kod bolesnika potrebno je pratiti kriterije za privremeni prekid primjene, nastavak primjene te smanjenje doze navedene u Tablici 2, Tablici 3 i Tablici 4.

Tablica 2: Kriteriji za privremeni prekid primjene i nastavak primjene u slučaju hematološke toksičnosti povezane s mijelosupresijom

Parametar	Kriterij za privremeni prekid primjene	Kriterij za nastavak primjene ^a
Broj neutrofila	$< 0,5 \times 10^9/L$	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Broj trombocita	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$

^a Kriteriji za nastavak primjene se primjenjuju na početku svakog idućeg ciklusa kod svih bolesnika bez obzira da li su imali prethodni prekid terapije.

Tablica 3 - Preporučene prilagodbe doze za lijek Lonsurf u slučaju hematoloških ili nehematoloških nuspojava

Nuspojava	Preporučene prilagodbe doze
<ul style="list-style-type: none"> • Febrilna neutropenija • CTCAE* 4. stupanj neutropenije ($< 0,5 \times 10^9/L$) ili trombocitopenije ($< 25 \times 10^9/L$) koji rezultira odgađanjem početka idućeg ciklusa za više od tjedan dana • CTCAE* 3. ili 4. stupanj nehematološke nuspojave; osim za 3. stupanj mučnine i/ili povraćanja kontroliranog terapijom antiemeticima ili proljeva koji odgovara na terapiju antidijaroicima 	<ul style="list-style-type: none"> • Privremeno prekinuti doziranje dok se toksičnost ne povuče na 1. stupanj ili početnu vrijednost. • Kod nastavka doziranja, smanjiti dozu za $5 \text{ mg/m}^2/\text{dozi}$ u odnosu na prethodnu dozu (Tablica 4). • Smanjenja doze su dozvoljena do minimalne doze od $20 \text{ mg/m}^2/\text{dozi}$ primijenjeno dva puta dnevno (ili $15 \text{ mg/m}^2/\text{dozi}$ primijenjeno dva puta dnevno kod teškog oštećenja bubrega). • Nemojte povećavati dozu lijeka nakon što je smanjena.

* Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)

Tablica 4 – Smanjenje doze lijeka prema površini tijela

Smanjena doza	Površina tijela (m ²)	Doza u mg (2x dnevno)	Tablete po dozi (2x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Stupanj 1 smanjenja doze: Sa 35 mg/m^2 na 30 mg/m^2					
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
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
Stupanj 2 smanjenja doze: Sa 30 mg/m^2 na 25 mg/m^2					

Smanjena doza	Površina tijela (m ²)	Doza u mg (2x dnevno)	Tablete po dozi (2x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
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
Stupanj 3 smanjenja doze: Sa 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 Kod ukupne dnevne doze od 50 mg, bolesnici trebaju uzeti jednu tabletu od 20 mg/8,19 mg ujutro i 2 tablete od 15/6,14 mg mg navečer.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

- *Blago oštećenje bubrega (CrCl 60 - 89 ml/min) ili umjereno oštećenje bubrega (CrCl 30 - 59 ml/min)*

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

- *Teško oštećenje bubrega (CrCl 15 do 29 ml/min)*

Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega preporučuje se početna doza od 20 mg / m² primijenjeno dva puta dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Dopušteno je jedno smanjivanje doze na minimalnu dozu od 15 mg / m² primijenjeno dva puta dnevno na temelju individualne sigurnosti i podnošljivosti (vidjeti Tablicu 5). Povećanje doze nije dopušteno nakon što je smanjena.

U slučaju hematološke i/ili nehematološke toksičnosti kod bolesnika potrebno je pratiti kriterije za privremeni prekid primjene, nastavak primjene te smanjenje doze navedene u Tablici 2, Tablici 3 i Tablici 5.

Tablica 5 – Početna doza i smanjenje doze lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega prema površini tijela

Smanjena doza	Površina tijela (m ²)	Doza u mg (2x dnevno)	Tablete po dozi (2x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Početna doza					
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
Smanjenje doze: Sa 20 mg/m² na 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 Kod ukupne dnevne doze od 50 mg, bolesnici trebaju uzeti jednu tabletu od 20 mg/8,19 mg ujutro i 2 tablete od 15/6,14 mg navečer.

- *Terminalna faza bubrežne bolesti (CrCl < 15 mL/min ili potrebna dijaliza)*

Primjena lijeka se ne preporučuje u bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti jer nema dostupnih podataka za ove bolesnike (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

- *Blago oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

- *Umjereno ili teško oštećenje jetre*

Primjena lijeka se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre na početku liječenja (skupina C i D prema kriterijima nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI] definirano ukupnim bilirubinom > 1,5 x gornja granica normale) budući da je zabilježena povećana incidencija hiperbilirubinemije 3. ili 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre na početku liječenja, iako se ovo temelji na vrlo ograničenim podacima (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu u bolesnika starih ≥ 65 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Ograničeni su podaci o djelotvornosti i sigurnosti u bolesnika starijih od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Lonsurfa u pedijatrijskoj populaciji za indikacije metastatskog kolorektalnog karcinoma ili metastatskog karcinoma želuca.

Rasa

Nije potrebno prilagoditi početnu dozu s obzirom na rasu bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Postoje ograničeni podaci o primjeni Lonsurfa u bolesnika crne rase/Afroamerikanaca, ali ne postoji biološka opravdanost za očekivanje razlike između ove skupine i ukupne populacije.

Način primjene

Lonsurf se primjenjuje peroralno. Tablete se moraju uzeti s čašom vode unutar 1 sata od završetka jutarnjeg i večernjeg obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Supresija koštane srži

Lonsurf je uzrokovao povećanu incidenciju mijelosupresije uključujući anemiju, neutropeniju, leukopeniju i trombocitopeniju.

Prije početka liječenja potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku te je ponoviti prema potrebi za praćenje toksičnosti, te kao minimum prije svakog idućeg ciklusa.

Liječenje se ne smije započeti ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) $< 1,5 \times 10^9/L$, ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$, ili ako bolesnik ima klinički značajnu neriješenu nehematološku toksičnost 3. ili 4. stupnja od prethodnih terapija.

Ozbiljne infekcije prijavljene su nakon primjene Lonsurfa (vidjeti dio 4.8). Budući da se većina slučajeva prijavila u smislu supresije koštane srži, bolesnika se treba pažljivo pratiti, te se trebaju poduzeti potrebne mjere u slučaju kliničke indikacije kao što su primjena antimikrobnih lijekova te stimulirajućeg faktora kolonija granulocita (G-CSF). U ispitivanjima RE COURSE, TAGS i SUNLIGHT, 9,4%, 17,3% odnosno 19,5% bolesnika liječenih Lonsurfom primilo je G-CSF, uglavnom u terapijske svrhe. U ispitivanju SUNLIGHT, G-CSF je primilo 29,3% bolesnika liječenih Lonsurfom u kombinaciji s bevacizumabom, od čega njih 16,3% u terapijske svrhe.

Gastrointestinalna toksičnost

Lonsurf uzrokuje povećanu incidenciju gastrointestinalne toksičnosti uključujući mučninu, povraćanje i proljev.

Bolesnici s mučninom, povraćanjem, proljevom i ostalim gastrointestinalnim toksičnim reakcijama trebaju se pažljivo pratiti te se trebaju poduzeti potrebne mjere u slučaju kliničke indikacije kao što su primjena antiemetika, antidijaroika i drugih mjera kao što su nadoknada tekućine/elektrolita. Prilagodbe doze (odgoda uzimanja i/ili smanjenje doze) se provode prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Primjena Lonsurfa se ne preporučuje kod bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti (klirens kreatinina $[CrCl] < 15$ ml/min ili potrebna dijaliza), jer Lonsurf nije ispitivan kod tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Ukupna incidencija štetnih događaja slična je u podskupinama s normalnom funkcijom bubrega ($CrCl \geq 90$ mL/min), blagim ($CrCl = 60$ to 89 mL/min) ili umjerenim ($CrCl = 30$ to 59 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, učestalost ozbiljnih, teških štetnih događaja i štetnih događaja koji dovode do prilagođavanja doze povećava se s povećanjem stupnja oštećenja bubrega. Nadalje, kod bolesnika s

umjerenim oštećenjem bubrega je primijećena veća izloženost trifluridinu i tipiracilkloridu u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega ili bolesnicima s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ($\text{CrCl} = 15$ do 29 ml/min) i prilagođenom početnom dozom od 20 mg/m^2 primijenjeno dva puta dnevno imali su sigurnosni profil koji je u skladu sa sigurnosnim profilom Lonsurfa u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem bubrega. Njihova izloženost trifluridinu bila je slična onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, a njihova je izloženost tipiracilkloridu povećana u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom, blagim i umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrega moraju se pažljivo pratiti tijekom primjene Lonsurfa, a bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega se moraju češće pratiti zbog hematološke toksičnosti.

Oštećenje jetre

Primjena Lonsurfa se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre na početku liječenja (skupina C i D prema kriterijima nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI] definirano ukupnim bilirubinom $> 1,5 \times$ gornja granica normale) budući da je zabilježena povećana incidencija hiperbilirubinemije 3. ili 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre na početku liječenja, iako se ovo temelji na vrlo ograničenim podacima (vidjeti dio 5.2).

Proteinurija

Preporučuje se praćenje proteinurije pomoću laboratorijskih trakica prije početka i tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8).

Intolerancija laktoze

Lonsurf sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja ukazuju da trifluridin, tipiracilklorid i 5-[trifluorometil] uracil (FTY) ne inhibiraju aktivnost ljudskih izoformi citokroma P450 (CYP). *In vitro* ispitivanja ukazuju da trifluridin, tipiracilklorid i FTY nemaju induksijski učinak na ljudske CYP izoforme (vidjeti dio 5.2).

In vitro ispitivanja ukazuju da je trifluridin supstrat za nukleozidne prijenosnike CNT1, ENT1 i ENT2. Shodno tome, preporučuje se oprez pri primjeni lijekova koji imaju interakcije s ovim prijenosnicima. Tipiracilklorid je supstrat za OCT2 i MATE1, i zbog toga može doći do povećanja koncentracije ako se Lonsurf primjenjuje istodobno s inhibitorima OCT2 ili MATE1.

Potreban je oprez kod primjene lijekova koji su supstrati ljudske timidin kinaze, npr. zidovudin. Takvi lijekovi se, ukoliko se primjenjuju istodobno s Lonsurfom, mogu natjecati s efektorom, trifluridinom, za aktivaciju putem timidin kinaze. Zbog toga, kod primjene antivirusnih lijekova koji su supstrati ljudske timidin kinaze, treba pratiti moguću smanjenu učinkovitost antivirusnog lijeka i treba razmisliti o prelasku na drugi antivirusni lijek koji nije supstrat ljudske timidin kinaze, kao što su lamivudin, didanozin i abakavir (vidjeti dio 5.1).

Nije poznato može li Lonsurf smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva. Zbog toga žene koje uzimaju hormonske kontraceptive moraju također koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Na temelju ispitivanja na životinjama, trifluridin može izazvati oštećenja fetusa kada se primjeni u trudnica. Žene trebaju izbjegavati trudnoću tijekom liječenja Lonsurfom kao i do 6 mjeseci nakon prekida liječenja. Shodno tome, žene u generativnoj dobi moraju koristiti visokoučinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Lonsurf te šest mjeseci nakon prekida liječenja. Za sada nije poznato smanjuje li Lonsurf učinkovitost hormonalne kontracepcije, pa žene koje uzimaju hormonske kontraceptive trebaju također koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

Muškarci s partnericama u generativnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te do šest mjeseci nakon prekida liječenja.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni Lonsurfa u trudnica. Na temelju mehanizma djelovanja, sumnja se da trifluridin može uzrokovati kongenitalne malformacije ako se primjeni tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lonsurf se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje s Lonsurfom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Lonsurf ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se trifluridin, tipiraciklorid i/ili njihovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Lonsurfom.

Plodnost

Ne postoje dostupni podaci o utjecaju Lonsurfa na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinke Lonsurfa na plodnost u mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3). Bolesnicama i bolesnicima koji žele začeti dijete treba preporučiti savjetovanje o reprodukciji i zamrzavanje jajnih stanica ili spermija prije početka liječenja Lonsurfom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lonsurf malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor, omaglica ili malaksalost se mogu javiti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnije nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Lonsurf su supresija koštane srži i gastrointestinalna toksičnost (vidjeti dio 4.4).

Lonsurf u monoterapiji

Sigurnosni profil Lonsurfa u monoterapiji temelji se na objedinjenim podacima prikupljenima u 1114 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom ili karcinomom želuca u kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III.

Najčešće su nuspojave ($\geq 30\%$) neutropenija (53% [$34\% \geq 3.$ stupanj]), mučnina (31% [$1\% \geq 3.$ stupanj]), umor (31% [$4\% \geq 3.$ stupanj]) i anemija (30% [$11\% \geq 3.$ stupanj]). Najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su imale za posljedicu prekid liječenja, smanjenje doze, odgodu uzimanja doze ili privremeni prekid uzimanja bile su neutropenija, anemija, umor, leukopenija, trombocitopenija, proljev i mučnina.

Lonsurf u kombinaciji s bevacizumabom

Sigurnosni profil Lonsurfa u kombinaciji s bevacizumabom temelji se na podacima prikupljenima u 246 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom u kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (SUNLIGHT).

Najčešće su nuspojave ($\geq 30\%$) neutropenija (69% [$48\% \geq 3.$ stupanj]), umor (35% [$3\% \geq 3.$ stupanj]) i mučnina (33% [$1\% \geq 3.$ stupanj]).

Najčešće nuspojave ($\geq 2\%$) koje su imale za posljedicu prekid liječenja, smanjenje doze, odgodu uzimanja doze ili privremeni prekid uzimanja Lonsurfa kada je primjenjivan u kombinaciji s bevacizumabom bile su neutropenija, umor, trombocitopenija, mučnina i anemija.

Sljedeće su se nuspojave javljale češće kad se Lonsurf primjenjivao u kombinaciji s bevacizumabom nego kad se primjenjivao u monoterapiji: neutropenija (69% naspram 53%), teška neutropenija (48% naspram 34%), trombocitopenija (24% naspram 16%), stomatitis (11% naspram 6%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u 533 liječena bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (RECURSE), 335 liječenih bolesnika s metastatskim karcinomom želuca u placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (TAGS), 246 bolesnika liječenih Lonsurfom u monoterapiji te 246 bolesnika liječenih Lonsurfom u kombinaciji s bevacizumabom za metastatski kolorektalni karcinom u kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (SUNLIGHT) prikazane su u Tablici 6. Razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava (SOC, od engl. *System Organ Class*), a prikladan MedDRA (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) pojam koristio se za opis određene nuspojave te njenih sinonima i srodnih stanja.

Nuspojave za koje se zna da se javljaju kod liječenja Lonsurfom ili bevacizumabom mogu se javiti i kod liječenja tim lijekovima u kombinaciji, čak i ako te nuspojave nisu prijavljene u kliničkim ispitivanjima kombinirane terapije.

Nuspojave su grupirane prema učestalosti. Skupine prema učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); i rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 6 – Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih Lonsurfom u kliničkim ispitivanjima

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA) ^a	Nuspojave	Učestalost	
		Monoterapija	Kombinacija s bevacizumabom
Infekcije i infestacije	infekcija donjih dišnih putova	često	-
	neutropenijska sepsa	manje često	-
	infekcija žučnog sustava	manje često	-
	infekcija	manje često	često
	infekcija mokraćnog sustava	manje često	manje često
	bakterijska infekcija	manje često	-
	infekcija kandidom	manje često	-
	konjunktivitis	manje često	-
	herpes zoster	manje često	-
	gripa	manje često	-
	infekcija gornjih dišnih putova	manje često	-
	infektivni enteritis	rijetko	-
	septički šok ^b	rijetko	-
	gingivitis	rijetko	manje često
	<i>tinea pedis</i>	rijetko	-
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	bol povezana s rakom	manje često	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	vrlo često	vrlo često
	neutropenija	vrlo često	vrlo često
	leukopenija	vrlo često	često
	trombocitopenija	vrlo često	vrlo često
	febrilna neutropenija	često	manje često
	limfopenija	često	često

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA) ^a	Nuspojave	Učestalost	
		Monoterapija	Kombinacija s bevacizumabom
	pancitopenija	manje često	manje često
	eritropenija	manje često	-
	leukocitoza	manje često	-
	monocitopenija	manje često	-
	monocitoza	manje često	-
	granulocitopenija	rijetko	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit	vrlo često	vrlo često
	hipoalbuminemija	često	manje često
	dehidracija	manje često	-
	hiperglikemija	manje često	manje često
	hiperkalijemija	manje često	-
	hipokalcijemija	manje često	-
	hipokalijemija	manje često	-
	hiponatrijemija	manje često	-
	hipofosfatemija	manje često	-
	giht	rijetko	-
	hipernatrijemija	rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	-
	nesanica	manje često	-
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija	često	često
	omaglica	manje često	često
	glavobolja	manje često	često
	periferna neuropatija	manje često	manje često
	parestezija	manje često	manje često
	letargija	manje često	-
	neurotoksičnost	manje često	-
	osjećaj žarenja	rijetko	-
	dizestezija	rijetko	-
	hiperestezija	rijetko	-
	hipoestezija	rijetko	-
	sinkopa	rijetko	-
Poremećaji oka	katarakta	rijetko	-
	diplopija	rijetko	-
	suho oko	rijetko	-
	zamagljen vid	rijetko	-
	smanjena oštrina vida	rijetko	-
Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica	manje često	-
	nelagoda u uhu	rijetko	-
Srčani poremećaji	angina pektoris	manje često	-
	aritmija	manje često	-
	palpitacije	manje često	-
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	manje često	često
	navale vrućine	manje često	-
	hipotenzija	manje često	-
	embolija	rijetko	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	često	često
	plućna embolija ^b	manje često	-
	disfonija	manje često	manje često
	kašalj	manje često	-
	epistaksa	manje često	-
	rinoreja	rijetko	manje često
	orofaringealna bol	rijetko	-

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA) ^a	Nuspojave	Učestalost	
		Monoterapija	Kombinacija s bevacizumabom
	pleuralni izljev	rijetko	-
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	vrlo često	vrlo često
	povraćanje	vrlo često	vrlo često
	mučnina	vrlo često	vrlo često
	bol u abdomenu	često	često
	stomatitis	često	vrlo često
	konstipacija	često	često
	ileus	manje često	-
	krvarenje u probavnom sustavu	manje često	-
	kolitis	manje često	manje često
	ulceracija u ustima	manje često	često
	poremećaj usne šupljine	manje često	često
	distenzija abdomena	manje često	manje često
	analna upala	manje često	manje često
	dispepsija	manje često	manje često
	flatulencija	manje često	manje često
	gastritis	manje često	-
	gastroezofagealna refluksna bolest	manje često	-
	glositis	manje često	-
	poremećaj pražnjenja želuca	manje često	-
	nagon na povraćanje	manje često	-
	poremećaj zubi	manje često	-
	ascites	rijetko	-
	akutni pankreatitis	rijetko	-
	subileus	rijetko	-
	zadah	rijetko	-
	polip na bukalnoj sluznici	rijetko	-
	hemoragijski enterokolitis	rijetko	-
krvarenje iz desni	rijetko	-	
ezofagitis	rijetko	-	
periodontalna bolest	rijetko	-	
proktalgija	rijetko	-	
refluksni gastritis	rijetko	-	
Poremećaji jetre i žuči	hiperbilirubinemija	često	često
	hepatotoksičnost	manje često	-
	dilatacija žučnih vodova	rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	često	često
	suha koža	često	često
	pruritus	često	manje često
	osip	često	manje često
	poremećaj noktiju	manje često	manje često
	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije ^c	manje često	manje često
	akne	manje često	-
	hiperhidroza	manje često	-
	urtikarija	manje često	-
	mjhurić	rijetko	-
	eritem	rijetko	-
	reakcija fotoosjetljivosti	rijetko	-
	ljuštenje kože	rijetko	-
	Poremećaji mišićno-koštanog	artralgija	manje često

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA) ^a	Nuspojave	Učestalost	
		Monoterapija	Kombinacija s bevacizumabom
sustava i vezivnog tkiva	mialgija	manje često	često
	mišićna slabost	manje često	manje često
	bol u ekstremitetu	manje često	manje često
	koštana bol	manje često	-
	nelagoda u udovima	manje često	-
	mišićni spazmi	manje često	-
	oticanje zglobova	rijetko	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	proteinurija	često	manje često
	zatajivanje bubrega	manje često	-
	hematurija	manje često	-
	poremećaj mokrenja	manje često	-
	neinfektivni cistitis	rijetko	-
	leukociturija	rijetko	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	menstrualni poremećaj	rijetko	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	vrlo često	vrlo često
	vrućica	često	manje često
	upala sluznice	često	manje često
	malaksalost	često	-
	edem	često	-
	pogoršanje općeg tjelesnog zdravlja	manje često	-
	bol	manje često	manje često
	osjećaj promjene tjelesne temperature	manje često	-
	kseroza	rijetko	-
Pretrage	smanjenje tjelesne težine	često	često
	povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	često
	povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	manje često
	povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	manje često	-
	povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina	manje često	-
	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	manje često	-
	povišene vrijednosti ureje u krvi	manje često	-
	snižene vrijednosti hematokrita	manje često	-
	povišen Međunarodni normalizirani omjer (od engl. <i>International normalised ratio</i> , INR)	manje često	-
	produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme	rijetko	-
	produljen QT interval na elektrokardiogramu	rijetko	-
	snižene vrijednosti ukupnih proteina	rijetko	-

- a. Različiti MedDRA preporučeni pojmovi koji su smatrani klinički sličnim svedeni su pod jedan pojam.
- b. Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom.
- c. Kožna reakcija šaka-stopalo.

Starije osobe

U usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina, bolesnici u dobi od 65 ili više godina koji su uzimali Lonsurf u monoterapiji imali su veću incidenciju ($\geq 5\%$) sljedećih nuspojava povezanih s liječenjem: neutropenije (58,9% naspram 48,2%), teške neutropenije (41,3% naspram 27,9%), anemije (36,5% naspram 25,2%), teške anemije (14,1% naspram 8,9%), smanjenog apetita (22,6% naspram 17,4%) i trombocitopenije (21,4% naspram 12,1%). U usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina, bolesnici u dobi od 65 ili više godina koji su uzimali Lonsurf u kombinaciji s bevacizumabom imali su veću incidenciju ($\geq 5\%$) sljedećih nuspojava povezanih s liječenjem: neutropenije (75,0% naspram 65,1%), teške neutropenije (57,0% naspram 41,8%), umora (39,0% naspram 32,2%), trombocitopenije (28,0% naspram 20,5%) i stomatitisa (14,0% naspram 8,9%).

Infekcije

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III infekcije povezane s liječenjem češće su zabilježene kod bolesnika liječenih Lonsurfom (5,8%) u usporedbi s placebom (1,8%).

U kliničkom ispitivanju kombinacije s bevacizumabom, infekcije povezane s liječenjem javljale su se podjednako u bolesnika koji su primali Lonsurf u kombinaciji s bevacizumabom (2,8%) i onih koji su liječeni samo Lonsurfom (2,4%).

Proteinurija

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III, proteinurija povezana s liječenjem češće je zabilježena kod bolesnika liječenih Lonsurfom (1,8%) u usporedbi s placebom (0,9%), a po težini su sve bile 1. ili 2. stupnja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkom ispitivanju kombinacije s bevacizumabom, jedan bolesnik liječen Lonsurfom u kombinaciji s bevacizumabom (0,4%) prijavio je proteinuriju 2. stupnja povezanu s liječenjem, dok među bolesnicima koji su liječeni Lonsurfom nije prijavljen nijedan takav slučaj (vidjeti dio 4.4).

Radioterapija

U kliničkom ispitivanju RECURSE zabilježena je blago povećana incidencija hematoloških i mijelosupresivnih nuspojava u bolesnika koji su prethodno liječeni radioterapijom u usporedbi s bolesnicima koji nisu prethodno liječeni radioterapijom (54,6% u usporedbi s 49,2%), a incidencija značajnih febrilnih neutropenija veća je u bolesnika liječenih Lonsurfom nakon radioterapije u usporedbi s onima koji prethodno nisu liječeni radioterapijom.

U kliničkom ispitivanju kombinacije s bevacizumabom (SUNLIGHT), ni u jednoj od liječenih skupina nije opažen porast ukupne incidencije hematoloških i mijelosupresivnih nuspojava u bolesnika prethodno liječenih radioterapijom u odnosu na one koji nisu prethodno liječeni radioterapijom: incidencija je iznosila 73,7% naspram 77,4% u skupini koja je primala Lonsurf u kombinaciji s bevacizumabom te 64,7% naspram 67,7% u onoj koja se liječila samo Lonsurfom.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka na tržište u bolesnika s neresektabilnim uznapredovalim ili rekurentnim kolorektalnim karcinomom

Zabilježeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su uzimali Lonsurf nakon što je lijek stavljen na tržište.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Najviša doza Lonsurfa koja se primjenjivala u kliničkim ispitivanjima bila je 180 mg/m² na dan.

Opažene nuspojave povezane s predoziranjem u skladu su sa utvrđenim sigurnosnim profilom lijeka.

Glavna očekivana komplikacija predoziranja je supresija koštane srži.

Nema specifičnog antidota za predoziranje Lonsurfom.

Liječenje predoziranja treba uključivati uobičajene terapijske i suportivne medicinske mjere s ciljem korekcije nastalih kliničkih manifestacija i sprečavanja njihovih mogućih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, antimetaboliti, ATK oznaka: L01BC59

Mehanizam djelovanja

Lonsurf je sastavljen od trifluridina, nukleozidnog analoga koji se zasniva na timidinu a ima antineoplastični učinak, i tipiraciklorida, inhibitora timidin fosforilaze (TPaze), u molarnom omjeru 1:0,5 (maseni omjer 1:0,471).

Trifluridin se, nakon ulaska u tumorsku stanicu, fosforilira timidin kinazom, nadalje se metabolizira u stanicama u substrat za sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i ugrađuje se izravno u DNA te na taj način interferira s ulogom DNA kako bi spriječio staničnu proliferaciju.

Međutim, trifluridin se brzo degradira TPazom i odmah metabolizira prvim prolaskom kroz jetru nakon oralne primjene, te je stoga u kombinaciji sa inhibitorom TPaze, tipiracikloridom.

U nekliničkim je ispitivanjima trifluridin/tipiraciklorid pokazao antitumorsku aktivnost i na staničnim linijama kolorektalnog karcinoma koje su osjetljive na 5-fluorouracil (5-FU) i na onim rezistentnim.

Citotoksična aktivnost trifluridina/tipiraciklorida kod nekoliko ljudskih tumorskih ksenograftova visoko korelira s količinom ugrađenog trifluridina u DNA, sugerirajući to kao primarni mehanizam djelovanja.

Farmakodinamički učinci

U otvorenom ispitivanju u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima Lonsurf nije imao klinički relevantan učinak na produljenje QT/QTc intervala u usporedbi s placebom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Metastatski kolorektalni karcinom

Randomizirano ispitivanje faze III u kojem se ispitivao Lonsurf u monoterapiji u odnosu na placebo

Klinička djelotvornost i sigurnost Lonsurfa je ispitivana u internacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (RECOURSE) u bolesnika s prethodno liječenim metastatskim kolorektalnim karcinomom. Primarna mjera ishoda djelotvornosti

bilo je ukupno preživljenje (eng. *overall survival*, OS), a dodatne mjere ishoda djelotvornosti bili su preživljenje bez progresije (eng. *progression free survival*, PFS), ukupna stopa odgovora (eng. *overall response rate*, ORR) i stopa kontrole bolesti (eng. *disease control rate*, DCR).

Ukupno je 800 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 2:1 ili u skupinu koja je primala Lonsurf (N=534) uz najbolju potpornu njegu (eng. *best supportive care*, BSC) ili u skupinu koja je primala placebo uz BSC. Doziranje Lonsurfa se temeljilo na površini tijela s početnom dozom 35 mg/m²/dozi. Lijek se u ispitivanju uzimao peroralno dva puta dnevno, poslije jutarnjeg i večernjeg obroka tijekom 5 dana u tjednu s 2 dana pauze. Primjena je trajala 2 tjedna, nakon čega je slijedila pauza od 14 dana. Ciklus se ponavljao svaka 4 tjedna. Bolesnici su nastavili s liječenjem do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

U 800 randomiziranih bolesnika medijan dobi bio je 63 godine, 61% su bili muškarci, 58% bijelci, 35% Azijati, 1% crnci/Afroamerikanci, te su svi bolesnici imali početni ECOG PS (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0 ili 1. Primarno sijelo tumora je bio kolon (62%) ili rektum (38%). Na početku ispitivanja status gena KRAS bio je divlji tip (49%) ili mutacija (51%). Medijan prijašnjeg broja linija liječenja metastatskog karcinoma je bio 3. Svi bolesnici su ranije primili kemoterapiju na bazi fluoropirimidina, oksaliplatine i irinotekana. Svi osim 1 bolesnika su primili bevacizumab, te svi osim 2 bolesnika s KRAS divlji tipom tumora su primili panitumumab ili cetuksimab. Obje skupine bolesnika su bile usporedive s obzirom na demografske i početne karakteristike bolesti.

Analiza ukupnog preživljenja (OS), provedena kako je planirana, za 72% (N=574) događaja, pokazala je klinički i statistički značajnu korist u smislu preživljenja kod primjene Lonsurfa uz BSC u usporedbi sa primjenom placeba uz BSC (omjer hazarda 0,68%, 95% interval pouzdanosti [CI] [0,58 do 0,81]; p < 0,0001) te medijan OS iznosi 7,1 mjesec u usporedbi sa 5,3 mjeseca kod placeba; sa stopom jednogodišnjeg preživljenja od 26,6% u usporedbi sa 17,6% kod placeba. Preživljenje bez progresije (PFS) je značajno bolje u bolesnika koji su primali Lonsurf uz BSC (omjer hazarda 0,48 %; 95% CI [0,41 do 0,57]; p < 0,0001 (vidjeti Tablicu 7, Sliku 1 i Sliku 2).

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti iz kliničkog ispitivanja faze III (RECOURSE) u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom

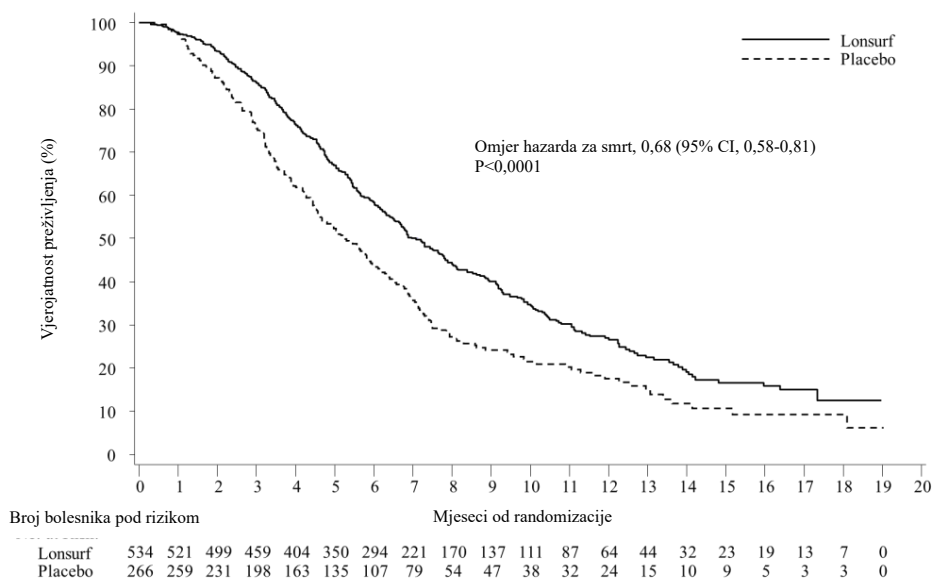
	Lonsurf uz BSC (N=534)	Placebo uz BSC (N=266)
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj smrtnih slučajeva, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Medijan OS (mjeseci) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Omjer hazarda [95% CI]	0,68 [0,58; 0,81]	
P-vrijednost ^c	< 0,0001 (1-strano i 2-strano)	
Preživljenje bez progresije (PFS)		
Broj slučajeva progresije bolesti ili smrtnih slučajeva, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Medijan PFS-a (mjeseci) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Omjer hazarda [95% CI]	0,48 [0,41; 0,57]	
P-vrijednost ^c	<0,0001 (1-strano i 2-strano)	

^a Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode

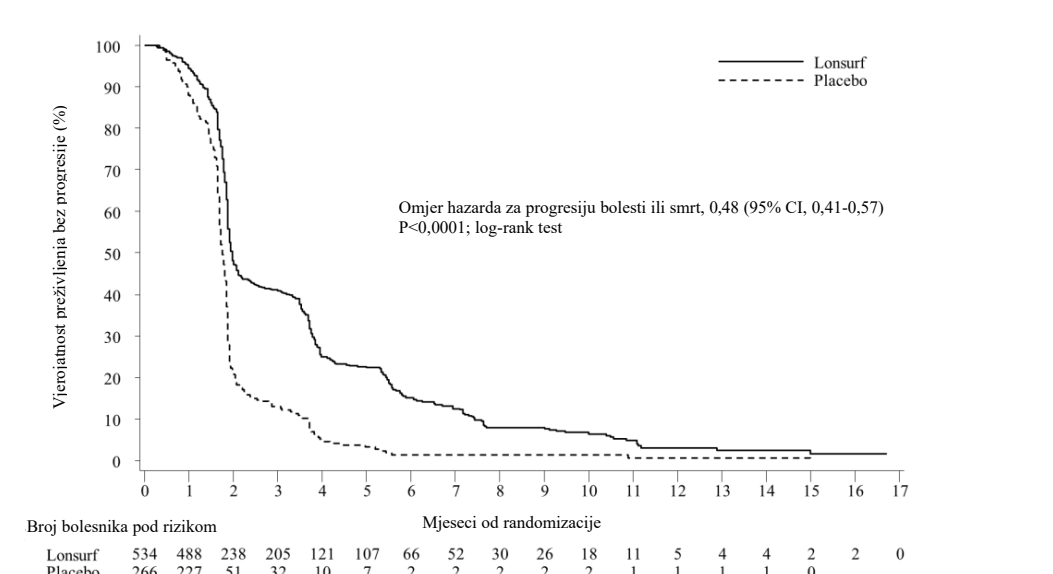
^b Brookmeyerovom i Crowleyjevom metodom

^c Stratificirani log-rank test (stratifikacija: KRAS status, vrijeme od dijagnoze prve metastaze, regija)

Slika 1 - Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (RECOURSE)



Slika 2 - Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (RECOURSE)



Ažurirana analiza OS u ispitivanju provedena je za 89% (N=712) događaja, te je potvrdila kliničku i statistički značajnu korist u smislu preživljenja kod primjene Lonsurfa uz BSC u usporedbi sa primjenom placeba uz BSC (omjer hazarda 0,69%, 95% [CI] [0,59 do 0,81]; $p < 0,0001$) te medijan OS koji iznosi 7,2 mjeseca u usporedbi sa 5,2 mjeseca kod placeba; sa stopom jednogodišnjeg preživljenja od 27,1% u usporedbi sa 16,6% kod placeba.

Korist u smislu OS i PFS je konzistentno zabilježena u svih relevantnih, prethodno specificiranih, podskupina, uključujući rasu, geografsku regiju, starost (< 65 ; ≥ 65), spol, ECOG PS, KRAS status, vrijeme od dijagnoze prve metastaze, broj metastatskih sjela i mjesto primarnog tumora. Korist u smislu preživljenja uz primjenu Lonsurfa je održana i nakon prilagodbe za sve prognostički značajne čimbenike, i to vrijeme od dijagnoze prve metastaze, ECOG PS i broj metastatskih sjela (omjer hazarda 0,69; 95% CI [0,58 do 0,81]).

Šezdeset i jedan posto (61%, N=485) svih randomiziranih bolesnika je primilo fluoropirimidin u sklopu njihovog zadnjeg režima liječenja prije randomizacije, od kojih je 455 (94%) bilo refraktorno na fluoropirimidin u tom času. U toj skupini bolesnika, korist u smislu OS uz primjenu Lonsurfa je bila održana (omjer hazarda 0,75; 95% CI [0,59 do 0,94]).

Osamnaest posto (18%, N=144) svih randomiziranih bolesnika je primilo regorafenib prije randomizacije. U toj skupini bolesnika, korist u smislu OS uz primjenu Lonsurfa je bila održana (omjer hazarda 0,69; 95% CI [0,45 do 1,05]). Učinak je bio također održan i kod bolesnika koji nisu prije primili regorafenib (omjer hazarda 0,69; 95% CI [0,57 do 0,83]).

Stopa kontrole bolesti (DCR, bolesnici s potpunim odgovorom, djelomičnim odgovorom ili stabilnom bolesti) je bila značajno viša u bolesnika liječenih Lonsurfom (44% naspram 16%, $p < 0,0001$).

Liječenje Lonsurfom uz BSC rezultiralo je statistički značajnim produljenjem PS-a < 2 u usporedbi s placebom uz BSC. Medijan vremena do PS ≥ 2 u skupini liječenoj Lonsurfom bio je 5,7 mjeseci, a u placebo skupini 4,0 mjeseci s omjerom hazarda 0,66 (95% CI [0,56; 0,78]), $p < 0,0001$.

Randomizirano ispitivanje faze III u kojem se ispitivao Lonsurf u kombinaciji s bevacizumabom u odnosu na Lonsurf u monoterapiji

Klinička djelotvornost i sigurnost Lonsurfa u kombinaciji s bevacizumabom u odnosu na Lonsurf u monoterapiji ocjenjivale su se u međunarodnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III (SUNLIGHT) u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom prethodno liječenih najviše dvama sistemskim protokolima za liječenje uznapredovale bolesti, uključujući fluoropirimidin, irinotekan, oksaliplatin, monoklonsko protutijelo na VEGF i/ili monoklonsko protutijelo na EGFR za bolesnike čiji tumor sadrži divlji tip gena *RAS*. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bilo je ukupno preživljenje (OS), dok je ključna sekundarna mjera ishoda djelotvornosti bilo preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

Ukupno su 492 bolesnika bila randomizirana (1:1) za primanje Lonsurfa u kombinaciji s bevacizumabom (N = 246) ili Lonsurfa u monoterapiji (N = 246).

Bolesnici su uzimali Lonsurf (početna doza od 35 mg/m²) peroralno dvaput na dan od 1. do 5. dana i od 8. do 12. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Lonsurf se uzimao sam ili u kombinaciji s bevacizumabom (5 mg/kg) primijenjenim intravenski svaka 2 tjedna (1. i 15. dana) svakog 4-tjednog ciklusa. Bolesnici su nastavili liječenje do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.2). Monoterapija bevacizumabom nije bila dopuštena.

Početne značajke općenito su bile ujednačene između dviju skupina. Medijan dobi iznosio je 63 godine (raspon: 20 - 90), s time da je 44% bolesnika imalo ≥ 65 godina, dok je njih 12% imalo ≥ 75 godina, 52% bolesnika bili su muškarci, 95% njih bili su bijelci, ECOG PS je u 46% bolesnika iznosio 0, dok je u njih 54% iznosio 1. Primarno sijelo bolesti bio je kolon (73%) ili rektum (27%). Sveukupno je 71% bolesnika imalo tumor s mutacijom u genu *RAS*. Medijan trajanja liječenja iznosio je 5 mjeseci u skupini liječenoj Lonsurfom i bevacizumabom te 2 mjeseca u onoj liječenoj samo Lonsurfom. Ukupno je 92% bolesnika prethodno primilo dva antineoplastična protokola za liječenje uznapredovalog KRK-a, 5% bolesnika primilo je jedan, a njih 3% više od dva. Svi su bolesnici prethodno primali fluoropirimidin, irinotekan i oksaliplatin, njih 72% prethodno je primalo monoklonsko protutijelo na VEGF, dok je 94% bolesnika čiji je tumor imao divlji tip gena *RAS* prethodno primalo monoklonsko protutijelo na EGFR.

Lonsurf je u kombinaciji s bevacizumabom statistički značajno produljio OS i PFS u odnosu na monoterapiju Lonsurfom (vidjeti Tablicu 8 te Slike 3 i 4).

Tablica 8 – Rezultati djelotvornosti iz kliničkog ispitivanja faze III (SUNLIGHT) u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom

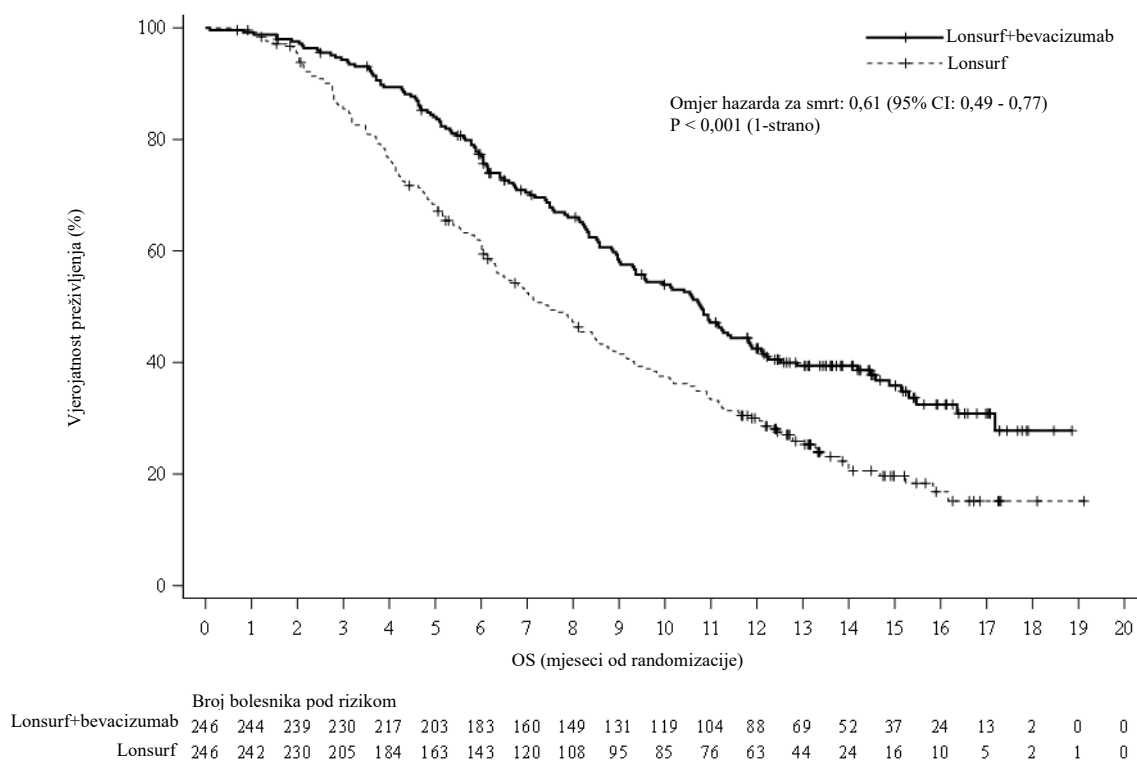
	Lonsurf plus bevacizumab (N=246)	Lonsurf (N=246)
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj smrtnih slučajeva, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Medijan OS-a (mjeseci) ^a [95% CI] ^b	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Omjer hazarda [95% CI]	0,61 [0,49; 0,77]	
P-vrijednost ^c	< 0,001 (1-strano)	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (prema ocjeni ispitivača)		
Broj slučajeva progresije bolesti ili smrtnih slučajeva, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Medijan PFS-a (mjeseci) ^a [95% CI] ^b	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Omjer hazarda [95% CI]	0,44 [0,36; 0,54]	
P-vrijednost ^c	< 0,001 (1-strano)	

^a Procijenjeno Kaplan-Meierovom metodom

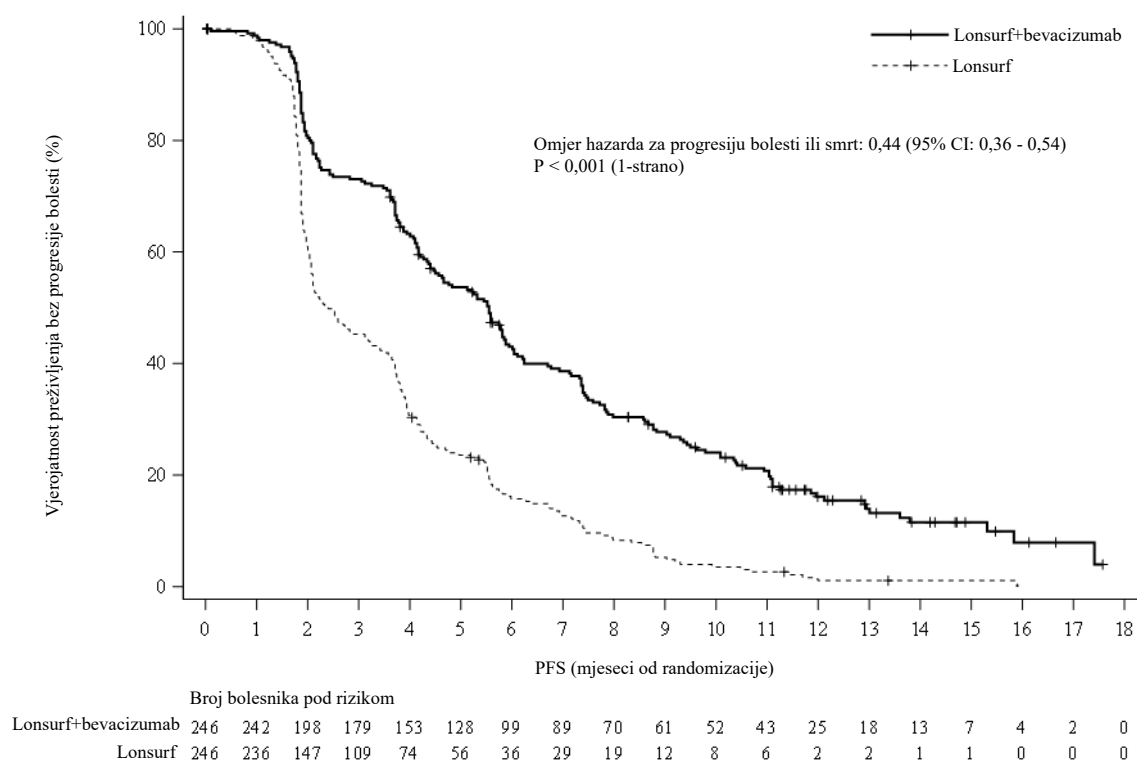
^b Brookmeyerova i Crowleyjeva metoda

^c Stratificirani log-rang test (stratifikacija prema regiji, vremenu od dijagnoze prvih metastaza i statusu gena *RAS*)

Slika 3 – Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (SUNLIGHT)



Slika 4 - Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (SUNLIGHT)



Povoljan učinak na OS i PFS dosljedno je opažen u svim randomizacijskim stratifikacijama i unaprijed specificiranim podskupinama, uključujući spol, dob (< 65 godina, ≥ 65 godina), sjelo primarne bolesti (desno, lijevo), ECOG funkcionalni status (0, ≥ 1), prethodna kirurška resekcija, broj metastatskih sjela (1 - 2, ≥ 3), omjer neutrofila i limfocita (engl. *neutrophils to lymphocytes ratio*, NLR) (NLR < 3, NLR ≥ 3), broj prethodnih protokola za liječenje metastatske bolesti (1, ≥ 2), status gena *BRAF*, status mikrosatelitske nestabilnosti (engl. *microsatellite instability*, MSI) te prethodno liječenje bevacizumabom i zatim regorafenibom.

Metastatski karcinom želuca

Klinička djelotvornost i sigurnost Lonsurfa ispitivane su u internacionalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (TAGS) u bolesnika s prethodno liječenim metastatskim karcinomom želuca (uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja) koji su prethodno bili liječeni s najmanje dva režima sistemskog liječenja uznapredovale bolesti, uključujući kemoterapije na bazi fluoropirimidina, platine, taksana ili irinotekana te, ukoliko je bilo prikladno, ciljanu terapiju receptora humanog epidermalnog čimbenika rasta 2 (HER2). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (eng. *overall survival*, OS), a dodatne mjere ishoda za djelotvornost su bili preživljenje bez progresije (eng. *progression-free survival*, PFS), ukupna stopa odgovora (eng. *overall response rate*, ORR), stopa kontrole bolesti (eng. *disease control rate*, DCR), vrijeme do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa ≥ 2 i kvaliteta života (eng. *Quality of Life*, QoL). Procjene tumora, prema Kriterijima procjene odgovora kod čvrstih tumora (RECIST), verzija 1.1, provodio je istraživač / lokalni radiolog svakih 8 tjedana.

Ukupno je 507 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 2:1 ili u skupinu koja je primala Lonsurf (N=337) uz najbolju potpurnu njegu (eng. *best supportive care*, BSC) ili u skupinu koja je primala placebo (N = 170) uz BSC. Doziranje Lonsurfa se temeljilo na površini tijela s početnom dozom 35 mg/m²/dozi. Lijek se u ispitivanju uzimao peroralno dva puta dnevno, poslije jutarnjeg i večernjeg obroka tijekom 5 dana u tjednu s 2 dana pauze tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila pauza od 14 dana, što se ponavljalo svaka 4 tjedna. Bolesnici su nastavili s liječenjem sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

U 507 randomiziranih bolesnika medijan dobi bio je 63 godine, 73% su bili muškarci, 70% bijelci, 16% Azijati, <1% crnci/Afroamerikanci, te su svi bolesnici imali početni ECOG PS (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) 0 ili 1. Primarno sjelo tumora je bio želudac (71,0%) ili gastroezofagealni spoj (28,6%) ili oboje (0,4%). Medijan prijašnjeg broja linija liječenja metastatskog karcinoma je bio 3. Skoro svi bolesnici (99,8%) su ranije primili kemoterapiju na bazi fluoropirimidina, 100% ih je primilo kemoterapiju na bazi platine, a 90,5% je ranije primilo kemoterapiju na bazi taksana. Približno polovica (55,4%) bolesnika primila je ranije irinotekan, 33,3% ranije je primalo ramucirumab, a 16,6% primalo je prethodno ciljanu terapiju HER2. Obje skupine bolesnika su bile usporedive s obzirom na demografske i početne karakteristike bolesti.

Analiza ukupnog preživljenja (OS), provedena kako je planirana za 76% (N=384) događaja, pokazala je klinički i statistički značajnu korist u smislu ukupnog preživljenja kod primjene Lonsurfa uz BSC u usporedbi sa primjenom placeba uz BSC uz omjer hazarda 0,69 (95% interval pouzdanosti [CI]: 0,56; 0,85; jedno- i dvostrane p vrijednosti iznosile su 0,0003, odnosno 0,0006) što je odgovaralo 31% smanjenju rizika od smrti u skupini koja je primala Lonsurf. Medijan OS iznosio je 5,7 mjeseci (95% CI: 4,8; 6,2) u usporedbi sa 3,6 mjeseci kod placeba (95% CI: 3,1; 4,1); sa stopom jednogodišnjeg preživljenja od 21,2% u usporedbi sa 13,0% kod placeba. Preživljenje bez progresije (PFS) je značajno bolje u bolesnika koji su primali Lonsurf uz BSC u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo uz BSC (omjer hazarda 0,57; 95% CI [0,47 do 0,70]; p < 0,0001 (vidjeti Tablicu 9, Sliku 5 i Sliku 6).

Tablica 9 - Rezultati djelotvornosti iz kliničkog ispitivanja faze III (TAGS) u bolesnika s metastatskim karcinomom želuca

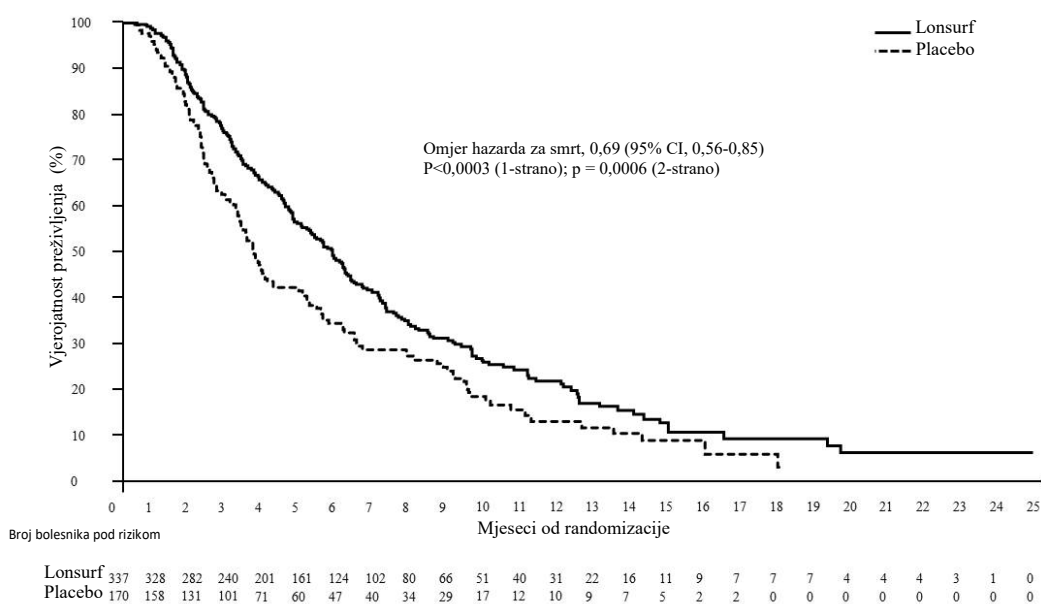
	Lonsurf uz BSC (N=337)	Placebo uz BSC (N=170)
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj smrtnih slučajeva, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Medijan OS (mjeseci) ^a [95% CI] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Omjer hazarda [95% CI]	0,69 [0,56; 0,85]	
P-vrijednost ^c	0,0003 (1-strano), 0,0006 (2-strano)	
Preživljenje bez progresije (PFS)		
Broj progresija ili smrtnih slučajeva, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Medijan PFS (mjeseci) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Omjer hazarda [95% CI]	0,57 [0,47; 0,70]	
P-vrijednost ^c	< 0,0001 (1-strano i 2-strano)	

^a Procijenjeno pomoću Kaplan-Meierove metode

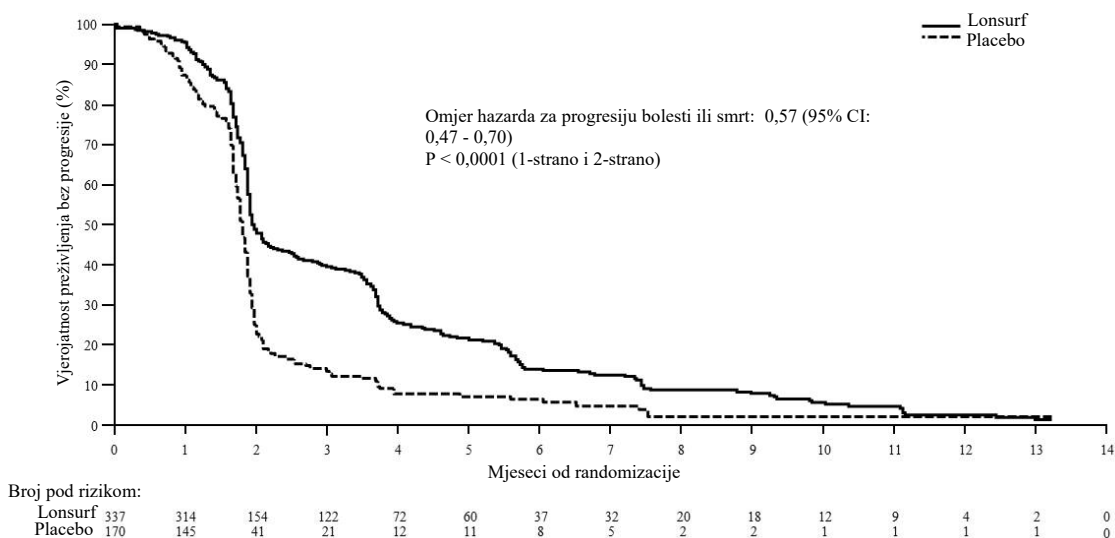
^b Brookmeyerovom i Crowleyjevom metodom

^c Stratificirani log-rang test (strata: regija, ECOG status na početku, ranije liječenje ramucirumabom)

Slika 5 - Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja bolesnika s metastatskim karcinomom želuca (TAGS)



Slika 6 - Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u bolesnika s metastatskim karcinomom želuca (TAGS)



Korist u smislu OS i PFS je konzistentno zabilježena u svim slojevima randomizacije i u većini prethodno specificiranih podskupina, uključujući spol, starost (< 65; ≥ 65), rasu, ECOG PS, prethodno liječenje ramucirumabom, prethodno liječenje irinotekanom, broj prethodnih ciklusa liječenja (2; 3; ≥ 4), prethodnu gastrektomiju, mjesto primarnog tumora (želudac; gastroezofagealna spojnica) i HER2 status.

Ukupna stopa odgovora (eng. *overall response rate*, ORR) (potpuni odgovor + djelomični odgovor) nije bio značajno veći u bolesnika liječenih Lonsurfom (4,5% naspram 2,1%, p-vrijednost = 0,2833), ali je DCR (potpuni odgovor ili djelomični odgovor ili stabilna bolest) bio značajno veći u bolesnika liječenih Lonsurfom (44,1% naspram 14,5%, p < 0,0001).

Medijan vremena do pogoršanja ECOG izvedbenog statusa na ≥2 bio je 4,3 mjeseca za skupinu koja je primala Lonsurf u odnosu na 2,3 mjeseca za placebo skupinu s omjerom hazarda od 0,69 (95% CI: 0,562; 0,854), p vrijednost = 0,0005.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Lonsurfa u svim podskupinama pedijatrijske populacije s refraktornim metastatskim kolorektalnim karcinomom i s refraktornim metastatskim karcinomom želuca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Starije osobe

Ograničeni su podaci u bolesnika liječenih Lonsurfom u dobi od 75 i više godina starosti:
- 87 bolesnika (10%) u objedinjenim podacima iz istraživanja RECURSE i TAGS, od čega su 2 bolesnika imala 85 ili više godina. Učinak lijeka Lonsurf na ukupno preživljenje bio je sličan u bolesnika koji su imali < 65 godina i onih u dobi od \geq 65 godina.
- 58 bolesnika (12%) u ispitivanju SUNLIGHT imalo je 75 ili više godina, od čega je 1 bolesnik imao 85 ili više godina. Učinak Lonsurfa u kombinaciji s bevacizumabom na ukupno preživljenje bio je sličan u bolesnika koji su imali < 65 godina i onih u dobi od \geq 65 godina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene Lonsurfa s [¹⁴C]-trifluridinom, najmanje 57% primijenjenog trifluridina je bilo apsorbirano i samo je 3% doze izlučeno fecesom. Nakon peroralne primjene Lonsurfa s [¹⁴C]-tipiracilkloridom, najmanje je 27% primijenjenog tipiracilklorida apsorbirano i 50% ukupne radioaktivno obilježene doze određeno u fecesu, što upućuje na umjerenu gastrointestinalnu apsorpciju tipiracilklorida.

Nakon primjene jedne doze Lonsurfa (35 mg/m²) u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorom, srednja vrijednost vremena postizanja vršne koncentracije u plazmi (t_{max}) trifluridina je iznosila oko 2 sata, a tipiracilklorida oko 3 sata.

U farmakokinetičkoj (PK) analizi višestruko primijenjenih doza Lonsurfa (35 mg/m²/dozi, dva puta dnevno tijekom 5 dana u tjednu s 2 dana pauze. Primjena je trajala 2 tjedna, a nakon toga je slijedila pauza od 14 dana. Ciklus se ponovljao svaka 4 tjedna), površina ispod krivulje koncentracija vrijeme za trifluridin je od vremena 0 do zadnje mjerljive koncentracije (AUC_{0-zadnje}) bila oko 3 puta veća, a maksimalna koncentracija (C_{max}) je bila oko 2 puta veća nakon višekratne primjene (12. dan, 1. ciklus) Lonsurfa u usporedbi s vrijednostima nakon jedne doze (1. dan, 1. ciklus).

Međutim, nije došlo do akumulacije tipiracilklorida niti daljnje akumulacije trifluridina sa sljedećim ciklusima (12. dan ciklusa 2. i 3.) primjene Lonsurfa. Nakon višekratnih doza lijeka Lonsurf (35 mg/m²/dozi, dva puta dnevno) u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorom, srednja vrijednost vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (t_{max}) trifluridina je iznosilo oko 2 sata, a tipiracilklorida oko 3 sata.

Doprinos tipiracilklorida

Primjena jedne doze Lonsurfa (35 mg/m²/dozi) povećava srednju vrijednost AUC_{0-zadnje} trifluridina za 37 puta i C_{max} za 22 puta sa smanjenom varijabilnošću u usporedbi sa samim trifluridinom (35 mg/m²/dozi).

Djelovanje hrane

Kada je primijenjena jedna doza Lonsurfa od 35 mg/m²/dozi u 14 bolesnika sa solidnim tumorima nakon standardiziranog punomasnog, visokokaloričnog obroka, površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) za trifluridin se nije promijenila, ali su C_{max} trifluridina i C_{max} tipiracilklorida kao i AUC smanjene za oko 40% u usporedbi s vrijednostima na tašte. U kliničkim ispitivanjima Lonsurf je primjenjivan unutar 1 sata nakon završetka jutarnjih i večernjih obroka (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Trifluridin se vezao više od 96% za proteine u ljudskoj plazmi, i to uglavnom za albumin. Tipiraciklorid se vezao manje od 8% za proteine plazme. Nakon jedne doze Lonsurfa (35 mg/m²) u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, prividni volumen distribucije (Vd/F) za trifluridin iznosio je 21 L, a za tipiraciklorid 333 L.

Biotransformacija

Trifluridin se većinom eliminirao metabolizmom putem TPaze u inaktivni metabolit FTY. Apsorbirani trifluridin se metabolizirao i izlučivao urinom kao FTY i izomeri trifluridin glukuronida. Ostali manji metaboliti, 5-karboksiuracil i 5-karboksi-2'-deoksiuridin, su otkriveni, ali njihove razine u plazmi i urinu su niske ili u tragovima.

Tipiraciklorid se nije metabolizirao u ljudskoj jetri S9 niti u zamrznutim ljudskim hepatocitima. Tipiraciklorid je bio glavna komponenta a 6-hidroksimetiluracil je bio glavni metabolit koji se dosljedno nalazio u ljudskoj plazmi, urinu i fecesu.

Eliminacija

Nakon višekratno primijenjenih doza Lonsurfa u preporučenoj dozi i režimu, srednja vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) trifluridina na 1. dan, 1. ciklusa je bila 1,4 sata, a na 12. dan, 1. ciklusa 2,1 sat. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) tipiraciklorida na 1. dan, 1. ciklusa je bila 2,1 sata, a na 12. dan, 1. ciklusa 2,4 sat.

Nakon primjene jedne doze Lonsurfa (35 mg/m²) u bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorom, klirens nakon peroralne primjene (CL/F) za trifluridin je bio 10,5 L/h, a za tipiraciklorid 109 L/h. Nakon peroralne primjene jedne doze Lonsurfa s [¹⁴C]-trifluridinom, ukupno kumulativno izlučivanje radioaktivnosti je iznosilo 60% primijenjene doze. Većina radioaktivnosti je bila eliminirana urinom (55% doze) unutar 24 sata, a izlučivanje fecesom i izdahnutim zrakom je bilo manje od 3% za oba načina. Nakon peroralne primjene jedne doze Lonsurfa s [¹⁴C]-tipiracikloridom, eliminirana radioaktivnost je iznosila 77% doze, pri čemu je 27% izlučeno urinom, a 50% fecesom.

Linearnost/nelinearnost

U ispitivanju doziranja (15 do 35 mg/m² dva puta dnevno), AUC trifluridina od vremena 0 do 10 sati (AUC₀₋₁₀) je naginjala većem povećanju od onog očekivanog na temelju povećanja doze; ipak, klirens (CL/F) i prividni volumen distribucije (Vd/F) trifluridina su bili generalno konstantni kod raspona doze od 20 do 35 mg/m². Kao i kod drugih parametara izloženosti trifluridinu i tipiracikloridu i ovi su čini se proporcionalni dozi.

Farmakokinetika u posebnim skupinama

Dob, spol i rasa

Temeljem analize populacijske PK, ne postoji klinički bitan utjecaj dobi, spola ili rase na PK trifluridina niti tipiraciklorida.

Oštećenje funkcije bubrega

Od 533 bolesnika uključenih u REOURSE ispitivanje koji su primili Lonsurf, 306 (57%) bolesnika je imalo normalnu funkciju bubrega (CrCl \geq 90 mL/min), 178 (33%) bolesnika je imalo blago oštećenu funkciju bubrega (CrCl 60 - 89 mL/min), a 47 (9%) bolesnika umjereno oštećenu funkciju bubrega (CrCl 30 - 59 mL/min), podaci su nedostajali za 2 bolesnika. Bolesnici s ozbiljno oštećenom funkcijom bubrega nisu uključeni u ispitivanje.

Temeljem analize populacijske PK, izloženost Lonsurfu u bolesnika s blago oštećenom funkcijom bubrega (CrCl 60 - 89 mL/min) je bila slična izloženosti u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl \geq 90 mL/min). Veća izloženost Lonsurfu je primijećena kod umjereno oštećene funkcije bubrega (CrCl 30 - 59 mL/min). Procjena klirensa (CrCl) je bila značajna kovarijanta za CL/F u oba finalna modela trifluridina i tipiraciklorida. Srednja vrijednost relativnog omjera AUC-a za trifluridin u bolesnika s blago (n=38) oštećenom funkcijom bubrega je bila 1,31 i umjereno (n=16) oštećenom funkcijom bubrega je iznosila 1,43 u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom (n=84); dok je srednji relativni omjer AUC za tipiraciklorid iznosio 1,34 i 1,65 u usporedbi istih skupina bolesnika.

U posebnom istraživanju procijenjena je farmakokinetika trifluridina i tipiraciklorida u bolesnika koji boluju od karcinoma s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl \geq 90 mL/min, N=12), blagim oštećenjem bubrega (CrCl = 60 do 89 mL/min, N=12) umjerenim oštećenjem bubrega (CrCl = 30 do 59 mL/min, N=11) ili ozbiljno oštećenom funkcijom bubrega (CrCl = 15 do 29 mL/min, N = 8). Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega primali su prilagođenu početnu dozu od 20 mg/m² primijenjeno dva puta dnevno (smanjenu na 15 mg/m² primijenjeno dva puta dnevno na temelju individualne sigurnosti i podnošljivosti). Učinak oštećenja bubrega nakon opetovane primjene bio je 1,6 i 1,4 puta povećanje ukupne izloženosti trifluridinu u bolesnika s umjerenim, odnosno teškim oštećenjem bubrega, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega; C_{max} je ostao sličan. Ukupna izloženost tipiracikloridu u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega nakon opetovane primjene bila je 2,3 odnosno 4,1 puta veća, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega; ovo je povezano sa smanjenim klirensom s povećanjem oštećenja bubrega. Farmakokinetika trifluridina i tipiraciklorida nije bila ispitivana u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (CrCl < 15 mL/min ili potrebna dijaliza) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Temeljem analize populacijske PK, parametri funkcije jetre uključujući alkalnu fosfatazu (ALP, 36-2322 U/L), aspartat aminotransferazu (AST, 11-197 U/L), alanin aminotransferazu (ALT, 5-182 U/L), i ukupni bilirubin (0,17-3,20 mg/dL), nisu bili značajne kovarijante za PK parametre niti za trifluridin niti tipiraciklorid. Potvrđeno je da vrijednost serumskog albumina značajno utječe na klirens trifluridina, s negativnom korelacijom. Za niske razine vrijednosti albumina od 2,2 do 3,5 g/dL, odgovarajuće vrijednosti klirensa iznose od 4,2 do 3,1 l/h.

U posebnom PK ispitivanju trifluridina i tipiraciklorida ocjenjivani su onkološki bolesnici s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (skupina B odnosno C prema kriterijima nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]) kao i bolesnici s normalnom jetrenom funkcijom. Temeljem ograničenih podataka sa značajnom varijabilnošću, nisu primijećene statistički značajne razlike u farmakokinetici bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom i bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nije dokazana povezanost između PK parametara i AST i/ili ukupnog bilirubina u krvi niti za trifluridin niti za tipiraciklorid. Poluvijek života (t_{1/2}) i udio akumulacije trifluridina i tipiraciklorida su bili slični kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre i kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Nije potrebno prilagođavati početnu dozu kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2).

Gastrektomija

Utjecaj gastrektomije na PK parametre se nije mogla ispitati u analizi populacijske PK jer je samo nekoliko bolesnika prošlo gastrektomiju (1% od ukupnog broja).

In vitro ispitivanje interakcije

Trifluridin je supstrat TPaze, ali se ne metabolizira putem citokroma P450 (CYP). Tipiraciklorid se ne metabolizira niti u ljudskoj jetri S9 niti smrznutim hepatocitima.

In vitro ispitivanja upućuju da ni trifluridin, ni tipiraciklorid niti FTY (neaktivni metabolit trifluridina) ne inhibiraju testirane izoforme CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). *In vitro* ispitivanja upućuju da ni trifluridin, ni tipiraciklorid niti FTY nemaju induktivno djelovanje na ljudske CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5. Prema tome za

trifluridin i tipiracilklorid se ne očekuje da uzrokuju ili da budu podložni značajnim interakcijama lijeka posredovanih CYP-om.

In vitro ispitivanja trifluridina i tipiracilklorida su provedena upotrebom ljudskih transportnih proteina za unos u stanice i efluks transportnih proteina (trifluridin s MDR1, OATP1B1, OATP1B3 i BCRP; tipiracilklorid s OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 i BCRP). Niti trifluridin niti tipiracilklorid ne inhibiraju ljudske transportne proteine za unos i efluks niti su njihovi supstrati, što se temelji na *in vitro* ispitivanjima, osim OCT2 i MATE1. Tipiracilklorid je bio inhibitor OCT2 i MATE1 *in vitro*, ali pri koncentracijama značajno većim nego je C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže. Prema tome, nije vjerojatno da će pri primjeni preporučenih doza uzrokovati interakciju s drugim lijekovima zbog inhibicije OCT2 i MATE1. Prijenos tipiracilklorida putem OCT2 i MATE1 može biti pod negativnim utjecajem ukoliko se Lonsurf primjenjuje istodobno s inhibitorima OCT2 i MATE1.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost i sigurnost Lonsurfa u metastatskom kolorektalnom karcinomu uspoređena je između skupine s visokom izloženosti (> medijana) i skupine s niskom izloženosti (≤ medijana) u odnosu na medijan AUC vrijenosti trifluridina. Ukupno preživljenje je bilo povoljnije u skupini s visokim AUC-om u usporedbi sa skupinom s niskim AUC-om (medijan OS je bio 9,3 u usporedbi s 8,1 mjeseci). Sve AUC skupine imali su bolje opće stanje nego placebo skupine tijekom praćenja. Incidencija neutropenije 3. stupnja ili više bila je veća u AUC skupini s visokim trifluridinom (47,8%) u usporedbi sa skupinom s niskim trifluridinom (30,4%).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Ispitivanje toksičnosti trifluridina i tipiracilklorida je napravljeno u štakora, pasa i majmuna. Ciljno su se pratili limfatički i hematopoetski sustav te gastrointestinalni sustav. Sve promjene, npr. leukopenija, anemija, hipoplazija koštane srži, atrofičke promjene na limfatičkom, hematopoetskom i gastrointestinalnom sustavu, su bile reverzibilne unutar 9 tjedana od prestanka davanja lijeka. Kod zubiju štakora kojima je davan trifluridin/tipiracilklorid je primjećeno izbjeljivanje, lomljivost te malokluzija, no to se smatra specifičnim za glodavce te nevažnim za ljude.

Kancerogeneza i mutogeneza

Na životinjama nisu provedena dugoročna ispitivanja kancerogenosti trifluridin/tipiracilklorida. Trifluridin je pokazao genotoksičnost ispitivanjem reverzne mutacije na bakterijama, ispitivanjem kromosomskih aberacija na kulturama stanica sisavaca i testu mikronukleusa u miša. Zbog toga se Lonsurf treba tretirati kako potencijalni kancerogen.

Reproduktivna toksičnost

Rezultati ispitivanja u životinja nisu ukazala utjecaj trifluridina ni tipiracilklorida na plodnost niti u mužjaka niti u ženki štakora. Povećanje broja žutih tijela i povećan broj implantiranih embrija primijećen u ženki štakora pri visokim dozama se nije smatralo nuspojavom (vidjeti dio 4.6). Doze Lonsurfa manje od onih koje su propisane su pokazale embrio-fetalnu smrtnost i embrio-fetalnu toksičnost u skotnih ženki štakora. Nisu provedena ispitivanja toksičnosti pre- i postnatalnog razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Škrob, prethodno geliran (kukuruzni)
Stearatna kiselina

Film ovojnica

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg filmom obložene tablete

Hipromeloza
Makrogol (8000)
Titanijev dioksid (E171)
Magnezijev stearat

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg mg filmom obložene tablete

Hipromeloza
Makrogol (8000)
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid crveni (E172)
Magnezijev stearat

Tinta za označavanje

Šelak
Željezov oksid crveni (E172)
Željezov oksid žuti (E172)
Titanijev dioksid (E171)
Boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)
Karnauba vosak
Talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister sa laminiranim sredstvom za sušenje (kalcijev oksid) koji sadrži 10 tableta.

Pakiranje sadrži 20, 40 ili 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ruke se trebaju oprati nakon rukovanja s tabletama.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier

50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1096/001-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. travnja 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. srpnja 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.