

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO
LONSURF 24.5.2019

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg trifluridiinia sekä tipirasiilihydrokloridia määrän, joka vastaa 6,14 mg tipirasiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 90,735 mg laktoosimonohydraattia.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg trifluridiinia sekä tipirasiilihydrokloridia määrän, joka vastaa 8,19 mg tipirasiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120,980 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on valkoinen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,1 mm ja paksuus on 2,7 mm ja jonka toiselle puolelle on painettu harmaalla musteella ”15” ja vastakkaiselle puolelle ”102” ja ”15 mg”.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletti on vaalean punainen, kaksoiskupera, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 7,6 mm ja paksuus on 3,2 mm ja jonka toiselle puolelle on painettu harmaalla musteella ”20” ja vastakkaiselle puolelle ”102” ja ”20 mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lonsurf on tarkoitettu metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa käytettävissä olevilla lääkevalmisteilla, kuten fluoropyrimidiinejä, oksaliplatiinia ja irinotekaa sisältävillä solunsalpaajahoidoilla, VEGF-vasta-aineilla ja EGFR-vasta-aineilla, tai joille tällaisen hoidon ei katsota sopivan.

4.2 Annostus ja antotapa

Lonsurf-hoidon määrää syövän hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Lonsurf-hoidon suositeltu aloitusannos aikuisille on 35 mg/m²/annos suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden pituisen hoitosyklin päivinä 1–5 ja päivinä 8–12 niin kauan kuin potilas hyötyy hoidosta tai kunnes ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä (ks. kohta 4.4).

Annostus lasketaan kehon pinta-alan mukaan (ks. taulukko 1). Annostusta 80 mg/annos ei saa ylittää.

Jos annoksia jää tai jätetään ottamatta, potilas ei saa korvata ottamatta jääneitä annoksia.

Taulukko 1 - Aloitusannoksen laskeminen kehon pinta-alan perusteella

Aloitusannos	Kehon pinta-ala (m ²)	Annos mg (2x vuorokaudessa)	Tablettia/annos (2x vuorokaudessa)		Kokonaisvuorokausiannos (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

Suosittelut annosmuutokset

Annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden mukaan.

Annosta saa pienentää enintään kolme kertaa pienimpään annokseen 20 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa saakka. Annosta ei saa enää suurentaa sen jälkeen, kun sitä on pienennetty.

Jos potilaalla on hematologista ja/tai muuta kuin hematologista toksisuutta, on noudatettava taulukossa 2, taulukossa 3 ja taulukossa 4 annettuja ohjeita hoidon keskeyttämisestä ja jatkamisesta sekä annoksen pienentämisestä.

Taulukko 2 - Hoidon keskeyttäminen ja jatkaminen, jos potilaalla on luuydinlamaan liittyvää hematologista toksisuutta

Parametri	Hoidon keskeyttämisen kriteerit	Hoidon jatkamisen kriteerit ^a
Neutrofiilit	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Trombosyytit	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^a Hoidon jatkamisen kriteerejä noudatetaan kaikilla potilailla seuraavaa hoitosykliä aloitettaessa riippumatta siitä, täytyivätkö hoidon keskeyttämisen kriteerit.

**Taulukko 3 - Lonsurf-annoksen suositellut muutokset,
jos potilaalla on hematologisia ja muita kuin hematologisia haittavaikutuksia**

Haittavaikutus	Suosittelut annosmuutokset
<ul style="list-style-type: none"> • Kuumeinen neutropenia • CTCAE*-kriteerien mukainen graduksen 4 neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) tai trombosytopenia ($< 25 \times 10^9/l$), jonka vuoksi seuraavan hoitosyklin alku viivästyy yli yhden viikon • CTCAE*-kriteerien mukainen graduksen 3 tai graduksen 4 muu kuin hematologinen haittavaikutus, lukuun ottamatta graduksen 3 pahoinvointia ja/tai oksentelua, joka saadaan hoidetuksi pahoinvointilääkkeillä, ja lukuun ottamatta ripulia, joka saadaan hoidetuksi ripulilääkkeillä. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keskeytä hoito, kunnes toksisuus lievenee graduksen 1 tai hoitoa edeltäneeseen tilanteeseen. • Hoitoa jatkettaessa annosta pienennetään 5 mg/m^2/annos aiempaan annokseen verrattuna (taulukko 4). • Annos voidaan pienentää annokseen 20 mg/m^2/annos kaksi kertaa vuorokaudessa saakka. • Kun annosta on pienennetty, sitä ei saa enää suurentaa.

* Common terminology criteria for adverse events

Taulukko 4 - Annoksen pienentäminen kehon pinta-alan perusteella

Pienennetty annos	Kehon pinta-ala (m^2)	Annos mg (2x vuorokaudessa)	Tablettia/annos (2x vuorokaudessa)		Kokonaisvuorokausiannos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
1. annoksen pienentäminen: Annoksesta 35 mg/m^2 annokseen 30 mg/m^2					
30 mg/m^2	$< 1,09$	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	
2. annoksen pienentäminen: Annoksesta 30 mg/m^2 annokseen 25 mg/m^2					
25 mg/m^2	$< 1,10$	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
	$\geq 2,30$	60	0	3	120

Pienennetty annos	Kehon pinta-ala (m ²)	Annos mg (2x vuorokaudessa)	Tablettia/annos (2x vuorokaudessa)		Kokonaisvuorokausiannos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
3. annoksen pienentäminen: Annoksesta 25 mg/m² annokseen 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 Jos kokonaisvuorokausiannos on 50 mg, potilaan pitää ottaa 1 x 20 mg:n/8,19 mg:n tabletti aamulla ja 2 x 15 mg:n/6,14 mg:n tablettia illalla.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

- *Lievä munuaisten vajaatoiminta (CrCl 60–89 ml/min) tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30–59 ml/min)*

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannoksen muuttamista ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

- *Vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl alle 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus*
Valmisteen antamista vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille ei suositella, koska tästä potilasryhmästä ei ole tietoja saatavilla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

- *Lievä maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

- *Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta*

Valmisteen antamista keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (National Cancer Institute [NCI] -kriteerien ryhmä C ja D kokonaisbilirubiinipitoisuuden > 1,5 x ULN perusteella määriteltynä) lähtötilanteessa sairastaville potilaille ei suositella, koska graduksen 3 tai 4 hyperbilirubinemian ilmaantuvuuden on havaittu olevan suurempi, jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Tämä perustuu kuitenkin hyvin suppeisiin tietoihin (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Tehosta ja turvallisuudesta yli 75-vuotiaille potilaille on vähän tietoja.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Lonsurf-valmistetta pediatrien potilaiden metastatoituneen kolorektaalisyövän hoitoon.

Rotu

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaan rodun perusteella (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Lonsurf-valmisteen käytöstä mustaihoisten/afroamerikkalaisten potilaiden hoitoon on vähän tietoja, mutta sellaisia biologisia perusteita ei ole, että tämän potilasjoukon ja koko potilasjoukon välillä voisi olettaa olevan eroja.

Antotapa

Lonsurf otetaan suun kautta. Tabletit pitää ottaa vesilasillisen kanssa yhden tunnin kuluessa aamupalan ja ilta-aterian syömisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinlaman

Lonsurf lisäsi luuydinlaman, anemia, neutropenia, leukopenia ja trombosytopenia mukaan lukien, ilmaantuvuutta.

Potilaan täydellinen verenkuvat pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja tarvittaessa toksisuuden seuraamiseksi, mutta kuitenkin vähintään ennen jokaista hoitosykliä.

Hoitoa ei saa aloittaa, jos absoluuttinen neutrofiilimäärä (*absolute neutrophil count*, ANC) on $< 1,5 \times 10^9/l$, jos trombosyyttimäärä on $< 75 \times 10^9/l$, tai jos potilaalla on aiemmista hoidoista aiheutunutta kliinisesti oleellista graduksen 3 tai 4 muuta kuin hematologista toksisuutta, joka ei ole korjautunut.

Lonsurf-hoidon jälkeen on raportoitu vakavia infektioita (ks. kohta 4.8). Suurin osa tapauksista raportoitiin luuydinlaman yhteydessä, joten potilaan vointia pitää seurata tarkoin, ja kliinisen tarpeen mukaan pitää ryhtyä asianmukaisiin toimenpiteisiin, kuten aloittaa hoito mikrobilääkkeillä ja granulosityyriä stimuloivilla kasvutekijöillä (C-GSF). RECOURSE-tutkimuksessa 9,4 % Lonsurf-ryhmän potilaista sai granulosityyriä stimuloivia kasvutekijöitä lähinnä hoitotarkoitukseen.

Maha-suolikanavan toksisuus

Lonsurf lisäsi maha-suolikanavan toksisuuden, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli mukaan lukien, ilmaantuvuutta.

Jos potilaalla esiintyy pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja muuta maha-suolikanavan toksisuutta, potilasta pitää seurata tarkoin ja antaa kliinisen tarpeen mukaan hoitoa pahoinvointilääkkeillä, ripulilääkkeillä ja muilla hoitomenetelmillä, kuten nesteytystä/elektrolyyttikorvaushoitoa. Annosta pitää tarvittaessa muuttaa (siirtää antoajankohtaa myöhemmäksi ja/tai pienentää annosta) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Lonsurf-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma [CrCl] < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (potilas tarvitsee dialyysihoitoa), sillä Lonsurf-valmistetta ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä (ks. kohta 5.2). Keskipaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl = 30–59 ml/min) sairastavilla potilailla graduksen ≥ 3 haittavaikutukset, vakavat haittavaikutukset, annosten siirtäminen myöhempään ajankohtaan ja

annoksen pienentäminen olivat yleisempiä (eroksi määritelty vähintään 5 %) verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl \geq 90 ml/min) tai joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl = 60–89 ml/min). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaittiin lisäksi suurempi trifluridiini- ja tipirasiilialtistus verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali tai joilla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2). Potilaita, joilla on keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, pitää seurata tiheämmin hematologisen toksisuuden havaitsemiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Lonsurf-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (National Cancer Institute [NCI] -kriteerien ryhmä C ja D kokonaisbilirubiinipitoisuuden $> 1,5 \times$ ULN perusteella määriteltynä), koska graduksen 3 tai 4 hyperbilirubinemian ilmaantuvuuden on havaittu olevan suurempi, jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Tämä perustuu kuitenkin hyvin suppeisiin tietoihin (ks. kohta 5.2).

Proteinuria

Proteinuriaa suositellaan seuraamaan virtsan liuskakokeella ennen hoidon aloittamista ja sen aikana (ks. kohta 4.8).

Laktoosi-intoleranssi

Lonsurf sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset osoittivat, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja 5-(trifluorimetyyli)urasiili (FTY) eivät estäneet ihmisen sytokromi P450 (CYP) -isoformien aktiivisuutta. *In vitro* -selvitys osoitti, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja 5-(trifluorimetyyli)urasiili eivät indusoi ihmisen CYP-isoformeja (ks. kohta 5.2).

In vitro -tutkimukset osoittivat, että trifluridiini on nukleosidikuljettajien CNT1, ENT1 ja ENT2 substraatti. Siksi sellaisten lääkevalmisteiden käytössä, joilla on yhteisvaikutuksia näiden kuljettajien kanssa, on tarpeen noudattaa varovaisuutta. Tipirasiilihydrokloridi oli OCT2:n ja MATE1:n substraatti, joten sen pitoisuudet saattavat suurentua, jos Lonsurf-valmistetta otetaan samanaikaisesti OCT2:n ja MATE1:n estäjien kanssa.

Ihmisen tymidiinikinaasin substraattien, esim. tsidovudiinin, käytössä pitää olla varovainen. Jos tällaisia lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Lonsurf-valmisteen kanssa, ne saattavat kilpailla vaikuttavan aineen trifluridiinin kanssa tymidiinikinaasivälitteisestä aktivaatiosta. Siksi sellaisten viruslääkkeiden käytössä, jotka ovat ihmisen tymidiinikinaasin substraatteja, pitää seurata viruslääkkeen tehon mahdollista heikentymistä ja harkita hoidon vaihtamista vaihtoehtoiseen viruslääkkeeseen, joka ei ole ihmisen tymidiinikinaasin substraatti, kuten lamivudiini, tsalsitabiini, didanosiiini ja abakaviiri (ks. kohta 5.1).

Ei tiedetä, heikentääkö Lonsurf hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on siksi käytettävä ehkäisyä myös estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/Ehkäisy miehille ja naisille

Trifluridiini saattaa eläimillä todettujen löydösten perusteella raskauden aikana käytettynä vahingoittaa sikiötä. Naisten pitää välttää raskaaksi tulemista Lonsurf-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Lonsurf-hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Tällä hetkellä ei tiedetä, heikentääkö Lonsurf hormonaalisten ehkäisymenetelmien tehoa, joten hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten pitää sen lisäksi käyttää ehkäisynä estemenetelmää.

Miespotilaan, jonka kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Lonsurf-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Raskauden aikana käytetyn trifluridiinin epäillään sen vaikutusmekanismin perusteella aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Lonsurf-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä Lonsurf-hoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Lonsurf tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja/tai niiden metaboliitit erittyvät maitoon (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Lonsurf-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Lonsurf-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Lonsurf-valmisteella ei ole eläinkokeiden tuloksissa todettu vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lonsurf-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoidon aikana saattaa esiintyä uupumusta, heitehuimausta tai sairautentunnetta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavimmat Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset ovat luuydinlama ja maha-suolikanavan toksisuus (ks. kohta 4.4).

Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 30\%$) Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla ovat neutropenia (54 % [35 % gradus ≥ 3]), pahoinvointi (39 % [1 % gradus ≥ 3]), uupumus (35 % [4 % gradus ≥ 3]), anemia (32 % [13 % gradus ≥ 3]) ja leukopenia (31 % [12 % gradus ≥ 3]).

Yleisimpiä Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneitä haittavaikutuksia, jotka johtivat hoidon lopettamiseen, annoksen pienentämiseen, annoksen ottamisen siirtämiseen myöhempään ajankohtaan tai hoidon keskeyttämiseen olivat neutropenia, yleinen terveydentilan heikkeneminen, anemia, kuumeinen neutropenia, uupumus, ripuli ja hengenahdistus.

Haittavaikutustaulukko

533 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta sai lumekontrolloidussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (RECOURSE) Lonsurf-hoitoa aloitusannoksella 35 mg/m²/annos. Näillä potilailla havaitut haittavaikutukset esitetään taulukossa 5. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän mukaan (System Organ Class, SOC), ja tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymejä ja siihen liittyviä sairauksia kuvataan sopivalla MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory) -termillä.

Haittavaikutukset on ryhmitelty niiden esiintyvyyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5 – Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (RECOURSE) Lonsurf-hoitoa saaneilla metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRA) ^a	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Infektiot		Alahengitystieinfektio Ylähengitystieinfektio	Septinen sokki ^b Infektioosi enteriitti Keuhkoinfektio Sappitieinfektio Influenssa Virtsatieinfektio Ieninfektio <i>Herpes zoster</i> Jalkasilsa Kandidiaasi Bakteeri-infektio Infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Syöpäkipu
Veri ja imukudos	Neutropenia Leukopenia Anemia Trombosytopenia	Kuumeinen neutropenia Lymfopenia Monosytoosi	Pansytopenia Granulosytopenia Monosytopenia Erytropenia Leukosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Hypoalbuminemia	Dehydraatio Hyperglykemia Hyperkalemia Hypokalemia Hypofosfatemia Hypernatremia Hyponatremia Hypokalsemia Kihti
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistuneisuus

Elinjärjestelmä (MedDRA)^a	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Hermosto		Makuaistin häiriöt Perifeerinen neuropatia Heitehuimaus Päänsärky	Neurotoksisuus Dysestesia Hyperestesia Hypestesia Synkopoe Parestesiat Kirvelyn tunne Letargia
Silmät			Heikentynyt näöntarkkuus Näön sumeneminen Diplopia Kaihi Konjunktiviitti Kuivat silmät
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus Epämukava tunne korvassa
Sydän			Angina pectoris Sydämen rytmihäiriöt Sydämentykytys
Verisuonisto		Kasvojen ja kaulan punoitus	Embolia Hypertensio Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus Yskä	Keuhkoembolia Pleuraeffuusio Nuha Dysfonia Suun ja nielun kipu Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu Ummetus Stomatiitti Suun sairaudet	Hemorraginen enterokoliitti Maha-suolikanavan verenvuoto Akuutti haimatulehdus Askites Ileus Subileus Koliitti Gastriitti Refluksigastriitti Ruokatorvitulehdus Heikentynyt mahan tyhjeneminen Vatsan pingottuneisuus Peräaukon tulehdus Suun haavaumat Ruoansulatushäiriöt Ruokatorven refluksitauti Proktalgia Posken polyyppi Ienverenvuoto Kielitulehdus Periodontaalinen sairaus Hammassairaus Yökkäily Ilmavaihat Pahanhajuinen hengitys

Elinjärjestelmä (MedDRA)^a	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset
Maksa ja sappi		Hyperbilirubinemia	Maksatoksisuus Sappiteiden laajeneminen
Iho ja ihonalainen kudus		Käsi-jalkaoireyhtymä ^c Ihottuma Hiustenlähtö Kutina Kuiva iho	Ihon kesiminen Urtikaria Valoyliherkkyysreaktio Eryteema Akne Liikahikoilu Rakkulat Kynsien häiriöt
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelten turvotus Nivelkipu Luukipu Lihassärky Luusto- ja lihaskipu Lihasheikkous Lihaskrampit Raajakipu Painavuuden tunne
Munuaiset ja virtsatie		Proteinuria	Munuaisten vajaatoiminta Infektioon liittymätön virtsarakkotulehdus Virtsamishäiriöt Hematuria Leukosyturia
Sukupuolielimet ja rinnat			Kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume Turvotus Limakalvotulehdus Sairaudentunne	Yleisen fyysisen terveyden heikkeminen Kipu Kehon lämpötilamuutosten tunne Kseroosi
Tutkimukset		Maksaentsyymiarvojen suureneminen Suurentunut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus Painon lasku	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus EKG:ssä todettu pidentynyt QT-aika Suurentunut INR-arvo Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (aPTT) Suurentunut veren ureapitoisuus Suurentunut veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus Pientynyt kokonaisproteiinipitoisuus Suurentunut C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuus Pientynyt hematokriitti

- Kliinisesti samankaltaisiksi katsotut eri MedDRA preferred terms -termit on ryhmitelty yhdeksi termiksi.
- Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.
- Kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio

Läkkäät

Seuraavien tapahtumien ilmaantuvuus oli 65-vuotiailla ja vanhemmilla Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin alle 65-vuotiailla potilailla: gradus 3 tai 4 neutropenia (48 % vs 30 %), gradus 3 anemia (26 % vs 12 %), gradus 3 tai 4 leukopenia (26 % vs 18 %) ja gradus 3 tai 4 trombosytopenia (9 % vs 2 %).

Infektiot

Hoitoon liittyneitä infektioita esiintyi vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (RECOURSE) yleisemmin Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla (5,6 %) kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (1,9 %).

Proteinuria

Hoitoon liittyvää proteinuriaa esiintyi kliinisessä tutkimuksessa (RECOURSE) yleisemmin Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla (2,8 %) verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (1,5 %). Kaikkien proteinuriatapausten vaikeusaste oli gradus 1 tai 2 (ks. kohta 4.4).

Sädehoito

Kaikkien hematologisten ja luuydinlamaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus RECOURSE-tutkimuksessa oli sädehoitoa aiemmin saaneilla potilailla hieman suurempi kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin sädehoitoa (54,6 % versus 49,2 %). Huomioitavaa on myös, että kuumeista neutropeniaa esiintyi yleisemmin Lonsurf-potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet sädehoitoa, verrattuna niihin, jotka eivät olleet aiemmin saaneet sädehoitoa.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus potilaista, joilla on leikkaukseen soveltumaton pitkälle edennyt tai uusiutunut kolorektaalisyöpä

Lonsurf-valmistetta Japanissa valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu Lonsurf-annos oli 180 mg/m²/vrk.

Yliannosten yhteydessä raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Yliannoksen ensisijaisen komplikaation oletetaan olevan luuydinlama.

Lonsurf-yliannokselle ei tunneta vastalääkettä.

Yliannoksen lääkehoidon pitää koostua tavanomaisista hoito- ja tukitoimista, joilla pyritään korjaamaan kliiniset oireet ja estämään niiden mahdolliset komplikaatiot.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, antimetaboliitit, ATC-koodi: L01BC59

Vaikutusmekanismi

Lonsurf sisältää trifluridiinia, joka on tymidiinipohjainen nukleosidianalogisolunsalpaaja, ja tipirasiilihydrokloridia, joka on tymidiinifosforylaasin (TPaasin) estäjä. Se sisältää näitä vaikuttavia aineita molaarisessa suhteessa 1:0,5 (painosuhteessa 1:0,471).

Kun trifluridiini on päässyt syöpäsoluun, tymidiinikinaasi fosforyloi sen, minkä jälkeen se metaboloituu soluissa deoksiribonukleinihappo DNA:n substraatiksi ja inkorporoituu suoraan DNA:han. Se häiritsee siten DNA:n toimintaa ja estää solujen proliferaatiota.

TPaasi kuitenkin hajottaa trifluridiinin nopeasti, ja se metaboloituu suun kautta otettuna laajasti ensikierrossa. Tämän vuoksi valmisteeseen on yhdistetty TPaasin estäjä tipirasiilihydrokloridi.

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin yhdistelmällä osoitettiin nonkliinisissä tutkimuksissa olevan antituumoriaktiivisuutta sekä 5-fluorourasiilille (5-FU) herkissä että resistenteissä kolorektaalisyövän solulinjoissa.

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin sytotoksinen aktiivisuus useita ihmisen kasvaimen ksenografteja vastaan korreloi voimakkaasti DNA:han inkorporoituneen trifluridiinin määrän kanssa. Tämä viittaa siihen, että kyseessä on ensisijainen vaikutusmekanismi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Lonsurf-valmisteella ei ollut kliinisesti oleellista vaikutusta QT-/QTc-ajan pitenemiseen lumehoitoon verrattuna, mitä selvitettiin avoimessa tutkimuksessa potilailla, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lonsurf-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (RECOURSE), jossa oli mukana aiempaa hoitoa saaneita metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavia potilaita. Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaolo (overall survival, OS) ja sitä tukevia tehon päätetapahtumia olivat etenemättömyysaika (progression-free survival, PFS), kokonaisvasteluku (overall response rate, ORR) ja taudin hallinnassa pysymistä kuvaava luku (disease control rate, DCR).

Tutkimuksessa yhteensä 800 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan Lonsurf-hoitoa (N = 534) yhdistelmänä parhaan tukihoidon (best supportive care, BSC) kanssa tai kaltaistettua lumehoitoa (N = 266) yhdistelmänä parhaan tukihoidon kanssa. Lonsurf-annostus perustui potilaan kehon pinta-alaan, ja aloitusannos oli 35 mg/m²/annos. Tutkimushoito annettiin suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, aamu- ja ilta-aterioiden jälkeen, viitenä päivänä viikossa, mitä seurasi kahden päivän hoitotauko. Tätä hoitoa annettiin kahden viikon ajan, mitä seurasi 14 päivän hoitotauko, ja tätä toistettiin neljän viikon jaksoina. Potilaat jatkoivat hoitoa taudin etenemiseen saakka tai kunnes heille ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä (ks. kohta 4.2).

Näiden 800 satunnaistetun potilaan iän mediaani oli 63 vuotta, heistä 61 % oli miehiä, 58 % oli valkoihoisia, 35 % oli etniseltä taustaltaan aasialaisia ja 1 % oli mustaihoisia/afroamerikkalaisia. Kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka (Eastern Cooperative Oncology Group) oli lähtötilanteessa 0 tai 1. Kasvain sijaitsi pääasiassa koolonissa (62 %) tai peräsuolella (38 %) Tutkimukseen tullessa potilaiden KRAS-status oli villityyppi (49 %) tai mutatoitunut (51 %).

Metastasoituneeseen tautiin aiemmin annettujen hoitojen lukumäärän mediaani oli 3. Kaikki potilaat saivat aiempaan hoitona fluoropyrimidiini-, oksaliplatiini- tai irinotekaanipohjaista solunsalpaajahoitoa. Yhtä potilasta lukuun ottamatta kaikki saivat bevasitumabia, ja kahta potilasta lukuun ottamatta kaikki potilaat, joiden kasvaimen KRAS-status oli villityyppi, saivat panitumumabia tai setuksimabia. Nämä kaksi hoitoryhmää olivat demografisten ja taudin lähtötilanteen ominaisuuksien suhteen samankaltaiset.

Tutkimuksen kokonaiselossaoloanalyysi tehtiin suunnitellusti 72 %:sta (N = 574) tapahtumia. Analyysi osoitti potilaiden hyötynneen elossaolon suhteen kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmästä verrattuna lumehoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmään (riskisuhde: 0,68; 95 %:n luottamusväli [0,58–0,81]; p < 0,0001). Kokonaiselossaolon mediaani oli vastaavasti 7,1 kuukautta verrattuna 5,3 kuukauteen, ja 1 vuoden elossaoloprosentti oli vastaavasti 26,6 % ja 17,6 %. Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmää saaneiden potilaiden taudin etenemättömyysaika parani merkittävästi (riskisuhde: 0,48, 95 %:n luottamusväli [0,41–0,57]; p < 0,0001 (ks. taulukko 6, kuva 1 ja kuva 2).

Taulukko 6 - Vaiheen III kliinisen tutkimuksen (RECOURSE) hoidon tehoa koskevat tulokset

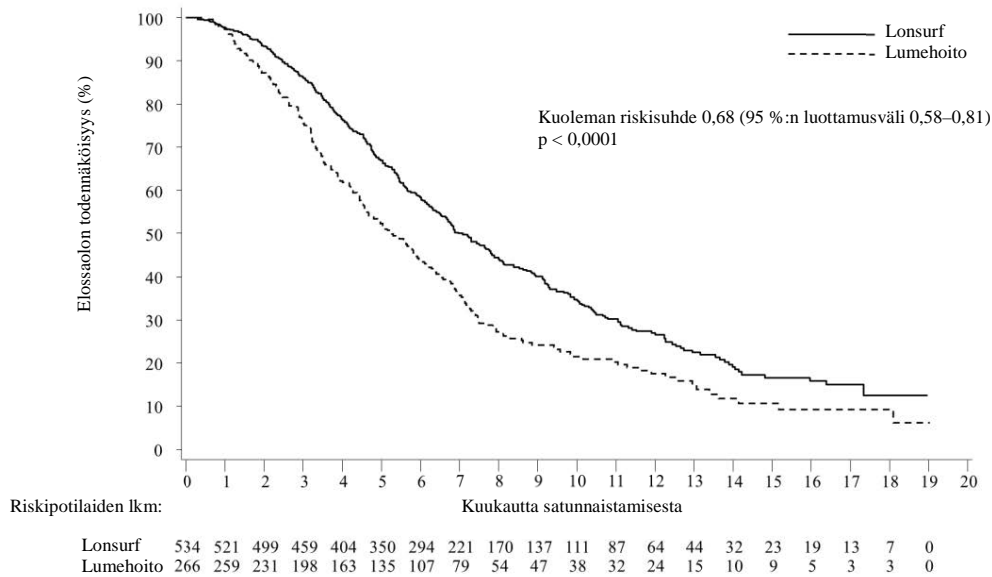
	Lonsurf + paras tukihoito (N = 534)	Lumehoito + paras tukihoito (N = 266)
Kokonaiselossaolo		
Kuolemien lukumäärä, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Kokonaiselossaolon mediaani (kk) ^a [95 %:n luottamusväli] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,68 [0,58, 0,81]	
P-arvo ^c	< 0,0001 (yksitahoinen ja kaksitahoinen)	
Etenemättömyysaika		
Taudin etenemisen tai kuolemien lukumäärä, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Etenemättömyysajan mediaani (kk) ^a [95 %:n luottamusväli] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	0,48 [0,41, 0,57]	
P-arvo ^c	< 0,0001 (yksitahoinen ja kaksitahoinen)	

^a Kaplan–Meierin estimaatit

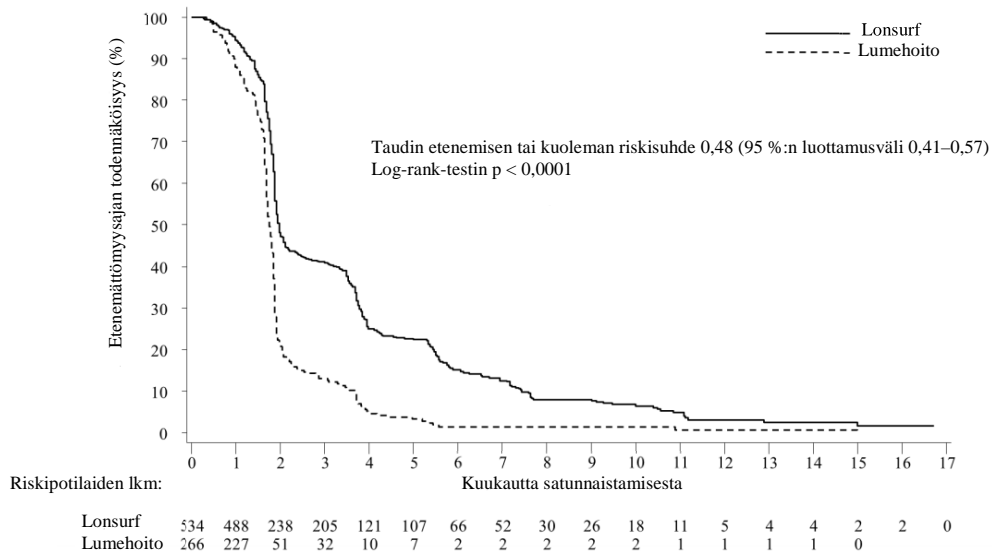
^b Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmä

^c Ositettu log-rank-testi (ositteet: KRAS-status, aika diagnoosista ensimmäiseen metastaasiin, kasvaimen sijainti)

Kuva 1- Kokonaiselossaolon Kaplan–Meierin käyrät



Kuva 2- Etenemättömyysajan Kaplan–Meierin käyrät



Tutkimuksen päivitetty kokonaiselossaoloanalyysi tehtiin 89 %:sta (N = 712) tapahtumia. Analyysi vahvisti potilaiden hyötynen elossaolon suhteen kliinisesti merkittävästi ja tilastollisesti merkitsevästi Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmästä verrattuna lumehoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmään (riskisuhde: 0,69; 95 %:n luottamusväli [0,59–0,81]; p < 0,0001). Kokonaiselossaolon mediaani oli vastaavasti 7,2 kuukautta verrattuna 5,2 kuukauteen, ja 1 vuoden elossaoloprosentti oli vastaavasti 27,1 % ja 16,6 %.

Kokonaiselossaoloa ja etenemättömyysaikaa koskeva hyöty havaittiin yhdenmukaisesti kaikissa oleellisissa ennalta määritellyissä potilaiden osajoukoissa, mukaan lukien rotu, maantieteellinen alue, ikä (< 65 vuotta; ≥ 65 vuotta), sukupuoli, ECOG-toimintakykyluoka, KRAS-status, aika diagnoosista ensimmäiseen metastaasiin, metastaasien sijaintikohtien lukumäärä ja primaarikasvaimen sijaintikohta. Lonsurf-hoidon hyöty elossaolon suhteen säilyi vielä sen jälkeen, kun kaikkia merkittäviä ennustetekijöitä korjattiin. Näitä ennustetekijöitä olivat aika diagnoosista ensimmäiseen

metastaasiin, ECOG-toimintakykyluokka ja metastaasien sijaintikohtien lukumäärä (riskisuhde; 0,69; 95 %:n luottamusväli [0,58–0,81]).

Kuusikymmentäyksi prosenttia (61 %, N = 485) kaikista satunnaistetuista potilaista sai fluoropyrimidiiniä osana viimeistä satunnaistamista edeltävää hoitoa, ja 455:llä (94 %) näistä potilaista tauti ei kyseisenä ajankohtana reagoinut fluoropyrimidiinihoitoon. Näiden potilaiden kokonaiselossaoloa koskeva hyöty säilyi Lonsurf-hoidossa (riskisuhde: 0,75, 95 %:n luottamusväli [0,59–0,94]).

Kahdeksantoista prosenttia (18 %, N = 144) kaikista satunnaistetuista potilaista sai ennen satunnaistamista regorafeniä. Näiden potilaiden kokonaiselossaoloa koskeva hyöty säilyi Lonsurf-hoidossa (riskisuhde: 0,69, 95 %:n luottamusväli [0,45–1,05]). Teho säilyi myös potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet regorafenihoitoa (riskisuhde: 0,69, 95 %:n luottamusväli [0,57–0,83]).

Taudin hallinnassa pysymistä kuvaava luku (täydellinen vaste tai osittainen vaste tai stabiili tauti) oli Lonsurf-hoitoa saaneilla potilailla merkitsevästi suurempi (44 % vs 16 %, $p < 0,0001$).

Lonsurf-hoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmä piti toimintakykyluokan alle 2:ssa tilastollisesti merkitsevästi pidempään verrattuna lumehoidon ja parhaan tukihoidon yhdistelmään. Ajan mediaani toimintakykyluokan huononemisessa ≥ 2 :een oli Lonsurf-ryhmässä 5,7 kuukautta ja lumeryhmässä 4,0 kuukautta, ja riskisuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: [0,56; 0,78]), $p < 0,0001$.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lonsurf-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoitoon reagoimattoman metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Iäkkäät

75–84-vuotiaista potilaista (N = 60) on vähän tietoja. RECURSE-tutkimuksessa ja japanilaisessa vaiheen 2 tutkimuksessa ei ollut mukana 85-vuotiaita tai vanhempia potilaita. Lonsurf-hoidon vaikutus kokonaiselossaoloon oli samankaltainen < 65 -vuotiailla ja ≥ 65 -vuotiailla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Lonsurf-valmisteen ja [^{14}C]-trifluridiinin yhdistelmää annettiin suun kautta, vähintään 57 % annetusta trifluridiinista imeytyi ja vain 3 % annoksesta erittyi ulosteisiin. Kun Lonsurf-valmisteen ja [^{14}C]-tipirasiilihydrokloridin yhdistelmää annettiin suun kautta, vähintään 27 % annetusta tipirasiilihydrokloridista imeytyi ja 50 % kokonaisradioaktiivisuusannoksesta mitattiin ulosteista. Tämä viittaa siihen, että tipirasiilihydrokloridi imeytyy kohtalaisesti maha-suolikanavasta. Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos (35 mg/m^2), huippupitoisuuden (t_{max}) saavuttamiseen kuluva keskimääräinen aika oli trifluridiinin osalta noin 2 tuntia ja tipirasiilihydrokloridin osalta noin 3 tuntia.

Useiden Lonsurf-annosten (35 mg/m^2 /annos kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan, minkä jälkeen kahden päivän hoitotauko; hoitoa annettiin näin kahden viikon ajan, minkä jälkeen oli 14 vuorokauden hoitotauko; tätä hoito-ohjelmaa toistettiin neljän viikon jaksoina) antamisen jälkeen tehdyssä farmakokineettisessä analyysissä trifluridiinin pitoisuus–aika-käyrän alle jäävä pinta-ala ajankohdasta 0 viimeisimpään mitattavissa olleeseen pitoisuuteen ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) oli noin kolminkertainen ja huippupitoisuus (C_{max}) oli noin kaksinkertainen, kun Lonsurf-valmisteen toistuvaa antoa (1. hoitosyklin päivänä 12) verrattiin kerta-annoksen antamiseen (1. hoitosyklin päivänä 1).

Tipirasiilihydrokloridi ei kuitenkaan kumuloitunut eikä trifluridiini kumuloitunut enää edelleen Lonsurf-hoidon seuraavissa hoitosykleissä (2. ja 3. hoitosyklin päivänä 12). Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin toistuvasti Lonsurf-annoksia (35 mg/m²/annos kaksi kertaa vuorokaudessa), huippupitoisuuden (t_{max}) saavuttamiseen kuluva keskimääräinen aika oli trifluridiinin osalta noin 2 tuntia ja tipirasiilihydrokloridin osalta noin 3 tuntia.

Tipirasiilihydrokloridin vaikutus

Lonsurf-kerta-annoksen (35 mg/m²/annos) antaminen suurensi trifluridiinin AUC_{0-last}-arvon keskimäärin 37-kertaiseksi ja C_{max}-arvon 22-kertaiseksi, missä vaihtelu oli pelkän trifluridiinin (35 mg/m²/annos) antamiseen verrattuna vähäistä.

Ruoan vaikutus

Kun 14 potilaalle, joilla oli kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos 35 mg/m² standardoidun runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian jälkeen, trifluridiinin pitoisuus–aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC-arvo) ei muuttunut, mutta trifluridiinin C_{max}-arvo, tipirasiilihydrokloridin C_{max}-arvo ja AUC-arvo pienenevät noin 40 % verrattuna paastotilassa olleisiin potilaisiin. Lonsurf-valmiste annettiin kliinisissä tutkimuksissa yhden tunnin kuluessa aamu- ja ilta-aterian päättymisestä (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Trifluridiinista sitoutui ihmisen plasman proteiineihin yli 96 %, ja trifluridiini sitoutui pääasiassa ihmisen seerumin albumiiniin. Tipirasiilihydrokloridista sitoutui plasman proteiineihin alle 8 %. Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos (35 mg/m²), trifluridiinin näennäinen jakautumistilavuus (Vd/F) oli 21 l ja tipirasiilihydrokloridin 333 l.

Biotransformaatio

Trifluridiini eliminoitui pääasiassa metaboloitumalla TPaasin välityksellä inaktiiviseksi metaboliitiksi FTY:ksi. Imeytynyt trifluridiini metaboloitui ja erittyi virtsaan FTY:nä ja trifluridiinin glukuronidisoimeereinä. Myös vähäisempiä metaboliitteja (5-karboksiurasiili ja 5-karboksi-2'-deoksiuridiini) havaittiin, mutta niiden pitoisuus plasmassa ja virtsassa on pieni tai niistä havaitaan vain jäämiä.

Tipirasiilihydrokloridi ei metaboloitunut ihmisen maksan S9-fraktiossa eikä pakastetuissa ihmisen maksasoluissa. Tipirasiilihydrokloridi oli tärkein komponentti ja 6-hydroksimetyyliurasiili oli tärkein metaboliitti, joita havaittiin johdonmukaisesti ihmisen plasmassa, virtsassa ja ulosteissa.

Eliminaatio

Kun Lonsurf-valmistetta annetaan suositusannoksina ja suositellun hoito-ohjelman mukaisesti, trifluridiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika (t_{1/2}) on 1,4 tuntia 1. hoitosyklin päivänä 1 ja 2,1 tuntia 1. hoitosyklin päivänä 12. Tipirasiilihydrokloridin keskimääräiset t_{1/2}-arvot ovat 2,1 tuntia 1. hoitosyklin päivänä 1 ja 2,4 tuntia 1. hoitosyklin päivänä 12.

Kun potilaille, joilla oli pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia, annettiin Lonsurf-kerta-annos (35 mg/m²), trifluridiinin oraalinen puhdistuma (CL/F) oli 10,5 l/h ja tipirasiilihydrokloridin 109 l/h. Kun Lonsurf-valmistetta ja [¹⁴C]-trifluridiinia annettiin kerta-annos suun kautta, annetusta radioaktiivisuusannoksesta erittyi kumulatiivisesti yhteensä 60 %. Suurin osa havaitusta radioaktiivisuudesta eliminoitui virtsaan (55 % annoksesta) 24 tunnin kuluessa, ja ulosteisiin ja uloshengitysilmaan erittyi kumpaankin alle 3 %. Kun Lonsurf-valmistetta ja [¹⁴C]-tipirasiilihydrokloridia annettiin kerta-annos suun kautta, annetusta radioaktiivisuusannoksesta havaittiin 77 %, mikä oli yhdenmukainen virtsaan erittyneen 27 %:n ja ulosteisiin erittyneen 50 %:n kanssa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoshakututkimuksessa (15–35 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa) trifluridiinin AUC-arvo suureni 0–10 tunnin välillä (AUC_{0–10}) yleensä annoksen suurentamisen perusteella oletettua enemmän, mutta trifluridiinin oraalinen puhdistuma (CL/F) ja näennäinen jakautumistilavuus (Vd/F) pysyivät tavallisesti vakioina, kun annos oli 20–35 mg/m². Trifluridiini- ja tipirasiilihydrokloridialtistusta kuvaavat muut parametrit vaikuttavat olevan suhteessa annokseen.

Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

Ikä, sukupuoli ja rotu

Ikä, sukupuoli tai rotu eivät populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella vaikuta trifluridiinin tai tipirasiilihydrokloridin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

RECOURSE-tutkimuksessa Lonsurf-hoitoa saaneista 533 potilaasta 306 (57 %) potilaan munuaisten toiminta oli normaali (CrCl \geq 90 ml/min), 178 (33 %) potilaalla oli lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 60–89 ml/min) ja 47 (9 %) potilaalla oli kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (CrCl 30–59 ml/min). Kahden potilaan tiedot puuttuivat. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei otettu mukaan tutkimukseen.

Lonsurf-altistus oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievää munuaisten vajaatoimintaa (CrCl = 60–89 ml/min) sairastavilla potilailla samankaltainen kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl \geq 90 ml/min). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CrCl = 30–59 ml/min) sairastavien potilaiden Lonsurf-altistuksen havaittiin olevan suurempi. Arvio (CrCl) oli oraalisen puhdistuman (CL/F) merkittävä kovariaatti sekä trifluridiinin että tipirasiilihydrokloridin lopullisissa malleissa. Kun lievää (n = 38) tai keskivaikeaa (n = 16) munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (n = 84), trifluridiinin AUC-arvojen keskimääräinen suhde oli 1,31 (lievä vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta) ja 1,43 (keskivaikea vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta), ja tipirasiilihydrokloridin AUC-arvojen keskimääräinen suhde oli 1,34 (lievä vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta) ja 1,65 (keskivaikea vajaatoiminta vs normaali munuaistoiminta). Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että maksan toimintaa kuvaavat parametrit, mukaan lukien alkalinen fosfaasi (AFOS, 36–2322 U/l), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT, 11–197 U/l), alaniiniaminotransferaasi (ALAT, 5–182 U/l) ja kokonaisbilirubiini (0,17–3,20 mg/dl), eivät olleet merkittäviä trifluridiinin tai tipirasiilihydrokloridin farmakokinetiikka kuvaavia kovariaatteja. Seerumin albumiinin todettiin vaikuttavan merkittävästi trifluridiinin puhdistumaan, ja niiden välillä vallitsee negatiivinen korrelaatio. Pieni albumiinipitoisuus 2,2–3,5 g/dl vastaa puhdistumaa 4,2–3,1 l/h.

Trifluridiinia ja tipirasiilihydrokloridia tutkittiin näihin lääkeaineisiin keskittyneessä farmakokineettisessä tutkimuksessa syöpäpotilailla, joilla oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (National Cancer Institute [NCI] -kriteerien ryhmät B [lievä maksan vajaatoiminta] ja C [keskivaikea maksan vajaatoiminta]), sekä potilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Suppeissa tiedoissa, joissa oli huomattavaa vaihtelua, ei havaittu farmakokinetiikassa tilastollisesti merkitseviä eroja niiden potilaiden välillä, joiden maksan toiminta oli normaali tai joilla oli lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Trifluridiinilla ja tipirasiilihydrokloridilla ei havaittu korrelaatiota farmakokineettisten parametrien ja ASAT-arvojen ja/tai veren kokonaisbilirubiinipitoisuuden välillä. Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) ja kumuloitumissuhde olivat

samankaltaiset potilailla, joilla oli keskivaikeaa tai lievää maksan vajaatoimintaa tai joiden maksan toiminta oli normaali.

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievää maksan vajaatoimintaa (ks kohta 4.2).

Mahalaukun poisto

Mahalaukun poiston vaikutusta farmakokineettisiin parametreihin ei voitu tutkia populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, koska potilaita, jolta mahalaukku oli poistettu, oli liian vähän (yhteensä 1 %).

In vitro -yhteisvaikutustutkimukset

Trifluridiini on TPaasin substraatti, mutta se ei metaboloidu sytokromi P450:n (CYP) välityksellä. Tipirasiilihydrokloridi ei metaboloidu ihmisen maksan S9-fraktiossa eikä pakastetuissa maksasoluissa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja FTY (trifluridiinin inaktiivinen metaboliitti) eivät estäneet testattuja CYP-isoformeja (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). *In vitro* -selvitys osoitti, että trifluridiini, tipirasiilihydrokloridi ja FTY eivät indusoi ihmisen CYP1A2:ta, CYP2B6:tta eikä CYP3A4/5:tta. Trifluridiinilla ja tipirasiilihydrokloridilla ei siten oletettavasti ole merkittäviä CYP-välitteisiä lääkeyhteisvaikutuksia.

Trifluridiinia ja tipirasiilihydrokloridia koskeva *in vitro* -selvitys tehtiin lääkeaineita ihmisen soluihin kuljettavilla ja niistä pois pumppaavilla kuljettajaproteiineilla (trifluridiinia tutkittiin MDR1-, OATP1B1-, OATP1B3- ja BCRP-kuljettajilla; tipirasiilihydrokloridia OAT1-, OAT3-, OCT2-, MATE1-, MDR1- ja BCRP-kuljettajilla). Trifluridiini tai tipirasiilihydrokloridi eivät *in vitro* -tutkimusten perusteella ole lääkeaineita ihmisen soluihin kuljettavien ja niistä pois pumppaavien kuljettajaproteiinien estäjiä tai substraatteja, lukuun ottamatta OCT2- ja MATE1-kuljettajia. Tipirasiilihydrokloridi oli OCT2:n ja MATE1:n estäjä *in vitro*, mutta pitoisuuksilla, jotka ovat merkittävästi suurempia kuin vakaan tilan C_{max} ihmisen plasmassa. Yhteisvaikutukset sen ja muiden lääkevalmisteiden välillä ovat suositeltuina annoksina käytettäessä epätodennäköisiä, koska OCT2:n ja MATE1:n toiminta estyy. Lonsurf-valmisteen samanaikainen käyttö OCT2:n ja MATE1:n estäjien kanssa saattaa vaikuttaa tipirasiilihydrokloridin kuljetukseen OCT2:n ja MATE1:n välityksellä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Lonsurf-valmisteen tehoa ja turvallisuutta verrattiin trifluridiinin AUC-arvon mediaanin perusteella suuren altistuksen (> mediaani) ja pienen altistuksen (\leq mediaani) ryhmien välillä. Kokonaiselossaolo vaikutti suotuisammalta suuren AUC-arvon ryhmässä verrattuna pienen AUC-arvon ryhmään (kokonaiselossaolon mediaani 9,3 kuukautta vs. 8,1 kuukautta). Kaikki AUC-ryhmät hyötyivät hoidosta seurantajakson aikana enemmän kuin lumeryhmä. Graduksen ≥ 3 neutropenian ilmaantuvuus oli suurempi ryhmässä, jossa trifluridiinin AUC-arvo oli suuri (47,8 %), verrattuna ryhmään, jossa trifluridiinin AUC-arvo oli pieni (30,4 %).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistettujen annosten toksisuus

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin toksisuutta tutkittiin rotalla, koiralla ja apinalla. Kohde-elimiksi tunnistettiin imukudos ja hematopoeettinen järjestelmä sekä maha-suolikanava. Kaikki muutokset eli leukopenia, anemia, luuytimen hypoplasia, imukudoksen ja hematopoeettisen kudoksen sekä maha-suolikanavan atrofiset muutokset korjautuivat 9 viikon kuluessa lääkkeen annon lopettamisesta. Trifluridiinilla ja tipirasiilihydrokloridilla hoitoa saaneiden rottien hampaissa havaittiin värin muuttumista valkoiseksi, murtumista ja purentavikoja, joiden katsottiin olevan jyrksijöille spesifisiä eikä ihmisen kannalta oleellisia.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Trifluridiinin ja tipirasiilihydrokloridin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäkestoisissa eläinkokeissa. Trifluridiinin osoitettiin bakteerien takaisinmutaatiokokeessa, nisäkässoluvielmässä tehdyssä kromosomipoikkeamatestissä ja hiiren mikrotumatestissä olevan geenitoksinen. Lonsurf-valmistetta pitää siksi pitää mahdollisesti karsinogeenisena.

Lisääntymistoksisuus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että trifluridiini ja tipirasiilihydrokloridi vaikuttaisivat uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Naarasrotilla havaittua keltarauhasmäärän ja kiinnittyneiden alkioiden määrän lisääntymistä suurten annosten yhteydessä ei katsottu haitalliseksi (ks. kohta 4.6). Lonsurf-valmisteen on osoitettu aiheuttavan tiineille rotille alkio- ja sikiökuolleisuutta sekä alkio- ja sikiötoksisuutta, kun sitä on annettu kliinistä altistusta pienempinä annoksina. Peri- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)
Steariinihappo

Kalvopäällyste

Lonsurf 15 mg/6,14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi
Makrogoli (8000)
Titaanidioksidi (E 171)
Magnesiumstearaatti

Lonsurf 20 mg/8,19 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hypromelloosi
Makrogoli (8000)
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Magnesiumstearaatti

Painomuste

Shellakka
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)
Karnaubavaha
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus, jossa laminoitua kuivausainetta (kalsiumoksidia) ja joka sisältää 10 tablettia.

Yksi pakkaus sisältää 20, 40 tai 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kädet on pestävä tablettien käsittelyn jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1096/001-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. huhtikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.5.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.