

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg filmtabletta
Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmtabletta

15 mg trifluridint és 6,14 mg tipiracilt tartalmaz (hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

90,735 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta

20 mg trifluridint és 8,19 mg tipiracilt (hidroklorid formájában) tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

120,980 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmtabletta

A tableta fehér, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, átmérője 7,1 mm, vastagsága 2,7 mm, szürke jelölőfestékekkel az egyik oldalán „15”, a másikon „102” és „15 mg” felirattal.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta

A tableta világos piros, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, átmérője 7,6 mm, vastagsága 3,2 mm, szürke jelölőfestékekkel az egyik oldalán „20”, a másikon „102” és „20 mg” felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Colorectalis carcinoma

A Lonsurf bevacizumabbal kombinációban javallott olyan felnőtt, metasztatizáló colorectalis carcinomában (mCRC) szenvedő betegek kezelésére, akiket korábban már két daganatellenes terápiával kezeltek, beleértve a fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiákat, anti-VEGF- és/vagy anti-EGFR-szereket.

A Lonsurf monoterápiaként olyan, metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban már kezeltek a rendelkezésre álló terápiákkal, vagy akik nem alkalmasak a rendelkezésre álló terápiákra, többek között fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiára, valamint anti-VEGF-szerekkel, illetve anti-EGFR-szerekkel végzett kezelésekre.

Gyomorkarcinóma

A Lonsurf monoterápiaként olyan, metasztázáló gyomorkarcinómában (mGC) - beleértve a gastrooesophagealis junctio adenocarcinómáját is - szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél az előrehaladott betegséget előzőleg legalább két szisztémás terápiás sémával kezelték (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Lonsurfot daganatellenes terápia alkalmazásában jártas orvosok rendelhetik.

Adagolás

A Lonsurf ajánlott kezdő dózisa felnőttek számára monoterápiában vagy bevacizumabbal kombinációban naponta kétszer 35 mg/m²/dózis, *per os*, minden 28 napos ciklus 1–5. és 8–12. napján mindaddig, amíg a betegség nem progrediál, illetve amíg nem alakul ki elfogadhatatlan toxicitás (lásd 4.4 pont).

Ha a Lonsurfot mCRC kezelésére bevacizumabbal kombinációban alkalmazzák, akkor a bevacizumab dózisa 5 mg/testtömegkilogramm kéthetente egyszer. Kérjük olvassa el a bevacizumab teljes alkalmazási előírását.

A dózist testfelület alapján kell kiszámítani (lásd 1. táblázat). A dózis nem haladhatja meg a 80 mg/dózist.

Ha kimaradnak dózisok, vagy visszatartják azokat, a betegnek tilos a kihagyott dózisokat pótolnia.

1. táblázat – A kezdő dózis kiszámítása testfelület alapján

Kezdő dózis	Testfelület (m ²)	A dózis mg-ban (naponta 2×)	Dózisonkénti tabletták száma (naponta 2×)		Teljes napi dózis (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

Ajánlott dózismódosítások

A dózisok módosítása az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján válhat szükségessé.

Legfeljebb háromszor lehet dózist csökkenteni a minimális, napi kétszer 20 mg/m² dózis eléréséig. A dóziscsökkentés után dózisemelés nem megengedett.

Hematológiai és/vagy nem hematológiai toxicitás jelentkezésekor a betegeknek be kell tartaniuk az adagolás megszakítására, folytatására és a dózis csökkentésére vonatkozó, a 2., 3. és 4. táblázatban felsorolt kritériumokat.

2. táblázat: Az adagolás megszakításának és folytatásának kritériumai myelosuppresszióval összefüggő hematológia toxicitás esetén

Paraméter	Megszakítás kritériumai	Folytatás kritériumai ^a
Neutrophilszám	<0,5×10 ⁹ /l	≥1,5×10 ⁹ /l
Thrombocytaszám	<50×10 ⁹ /l	≥75×10 ⁹ /l

^a A kezelés folytatásának feltételei a következő ciklust elkezdő minden betegre vonatkoznak, függetlenül attól, hogy előzőleg fennálltak-e náluk a megszakítás kritériumai, vagy sem.

3. táblázat – A Lonsurf dózisának ajánlott módosításai hematológiai és nem hematológia mellékhatások jelentkezésekor

Mellékhatás	Ajánlott dózismódosítások
<ul style="list-style-type: none"> Lázás neutropenia Mellékhatások közös terminológia kritériumai (CTCAE*): 4-es fokozatú neutropenia (< 0,5×10⁹/l) vagy thrombocytopenia (< 25×10⁹/l), ami a következő ciklus elindítását legalább egy héttel késlelteti. Mellékhatások közös terminológia kritériumai (CTCAE*): 3-as vagy 4-es fokozatú, nem-hematológiai mellékhatás, kivéve a 3-as fokozatú hányingert és/vagy antiemetikus terápiával kontrollálható hányást, valamint a hasfogó gyógyszerekre reagáló hasmenést. 	<ul style="list-style-type: none"> Az adagolást meg kell szakítani, amíg a toxicitás vissza nem tér 1-es fokozatúra vagy a kiindulási értékre. Az adagolás folytatásakor az előző dózishoz képest a dózisszintet 5 mg/m²/dózissal kell csökkenteni (4. táblázat). Megengedett a naponta kétszer 20 mg/m²/dózis minimális dózissra (vagy súlyos vesekárosodásban naponta kétszer 15 mg/m²/dózissra) történő csökkentés. Dóziscsökkentést követően a dózis nem növelhető.

*Common terminology criteria for adverse events

4. táblázat - A dózis csökkentése a testfelületnek megfelelően

Csökkentett dózis	Testfelület (m ²)	A dózis mg-ban (naponta 2×)	Dózisonkénti tabletták száma (naponta 2×)		Teljes napi dózis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
1-es szintű dóziscsökkentés 35 mg/m²-ről 30 mg/m²-re					
30 mg/m²	<1,09	30	2	0	60
	1,09–1,24	35	1	1	70
	1,25–1,39	40	0	2	80
	1,40–1,54	45	3	0	90
	1,55–1,69	50	2	1	100
	1,70–1,94	55	1	2	110
	1,95–2,09	60	0	3	120
	2,10–2,28	65	3	1	130
	≥2,29	70	2	2	140
2-es szintű dóziscsökkentés 30 mg/m²-ről 25 mg/m²-re					
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
3-es szintű dóziscsökkentés 25 mg/m²-ről 20 mg/m²-re					
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 50 mg teljes napi dózis alkalmazásakor a betegnek 1 × 20 mg/8,19 mg-os tablettát kell bevennie reggel, és 2 × 15 mg/6,14 mg-ot este.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

- *Enyhe (CrCl 60–89 ml/perc) vagy közepesen súlyos (CrCl 30–59 ml/perc) vesekárosodás*
Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a kezdő dózis módosítása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

- *Súlyos vesekárosodás (CrCl 15-29 ml/perc)*

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára naponta kétszer 20 mg/m² kezdő dózis ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont). Az egyedi biztonságosság és tolerálhatóság alapján megengedett egy dóziscsökkentés, naponta kétszer 15 mg/m² minimális dózusra (lásd 5. táblázat). A dózis csökkentését követően a dózis emelése nem megengedett.

Hematológiai és/vagy nem hematológiai toxicitás esetén a betegeknél a 2. táblázatban, 3. táblázatban és 5. táblázatban ismertetett, az adagolás megszakítására, újraindítására és csökkentésére vonatkozó kritériumokat kell követniük.

5. táblázat – Kezdő dózis, és a dózis csökkentése súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a testfelületnek megfelelően

Csökkentett dózis	Testfelület (m ²)	A dózis mg-ban (naponta 2×)	Dózisonkénti tabletták száma (naponta 2×)		Teljes napi dózis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Kezdő dózis					
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
Dóziscsökkentés: 20 mg/m² dózistról 15 mg/m² dózisra					
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 50 mg teljes napi dózis mellett a betegeknek 1×20 mg/8,19 mg-os tablettát kell bevenniük reggel, és 2×15 mg/6,14 mg-os tablettát este.

- *Végstádiumú vesebetegség (CrCl 15 ml/perc alatt vagy dialízis szükségessége)*

A Lonsurf alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mivel ilyen betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

- *Enyhe májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a kezdő dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

- *Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás*

A Lonsurf alkalmazása nem javasolt a kezelés elkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Nemzeti Rákkutató Intézet/National Cancer Institute [NCI] szerinti C és D csoportba tartozók és akiknél az összbilirubin a normálérték felső határának több mint 1,5-szerese), mivel a 3-as vagy 4-es fokozatú hyperbilirubinaemia kialakulását nagyobb gyakorisággal figyelték meg a kezelés elkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, bár ez nagyon korlátozott mennyiségű adaton alapul (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

Nem szükséges a kezdő dózis módosítása a 65 éves vagy idősebb betegeknél (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). 75 évnél idősebb betegekre vonatkozó hatásossági és biztonságossági adatok korlátozottan állnak rendelkezésre.

Gyermekek és serdülők

A Lonsurfnak gyermekeknél és serdülőknél metasztatizáló colorectalis carcinoma és metasztatizáló gyomorkarcinóma javallatok esetén nincs releváns alkalmazása.

Rassz

A beteg rasszbeli hovatartozása alapján nem szükséges a kezdő dózis módosítása (lásd 5.1 és 5.2 pont). A Lonsurf alkalmazásával kapcsolatosan csupán korlátozott adatok állnak rendelkezésre fekete bőrű/afroamerikai betegek vonatkozásán, ugyanakkor nincs olyan biológiai magyarázat, ami miatt bármilyen különbségre kellene számítani ezen alcsoport és a teljes populáció között.

Az alkalmazás módja

A Lonsurf szájon át alkalmazandó. A filmtablettákat egy pohár vízzel kell bevenni a reggeli, illetve esti étkezés befejezése után 1 órán belül.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Csontvelő-szuppresszió

A Lonsurf fokozott gyakorisággal okozott myelosuppressziót, többek között anaemiát, neutropeniát, leukopeniát és thrombocytopeniát.

Teljes vérkép vizsgálatot kell végezni a terápia elindításakor, valamint szükség szerint a toxicitás monitorozásához, de legalább minden egyes kezelési ciklus előtt.

A kezelést tilos elkezdeni, ha az abszolút neutrophilszám $< 1,5 \times 10^9/l$, ha a thrombocytaszám $< 75 \times 10^9/l$, illetve ha a betegnél nem múló, 3-as vagy 4-es fokozatú, klinikailag releváns, nem-hematológiai toxicitás áll fenn.

Lonsurf-kezelést követően előforduló súlyos fertőzéseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Mivel ezek többsége csontvelő szuppresszióval összefüggésben merült fel, a beteg állapotát szorosan monitorozni kell, és megfelelő intézkedéseket – például antimikrobiális szerek és granulocita-kolónia stimuláló faktor (G-CSF) alkalmazása – kell foganatosítani, ahogyan az klinikailag indikált. A RECOURSE, TAGS és SUNLIGHT vizsgálatokban a Lonsurf csoport betegeinek sorrendben 9,4%-a, 17,3%-a és 19,5%-a kapott GCSF-et, főként terápiás céllal. A SUNLIGHT vizsgálatban a Lonsurffal és bevacizumabbal kezelt betegek 29,3%-a kapott GCSF-et, ebből 16,3% terápiás céllal.

Gastrointestinalis toxicitás

A Lonsurf növelte a gastrointestinalis toxicitások, többek között a hányinger, hányás és hasmenés előfordulási gyakoriságát.

A hányingertől, hányástól, hasmenéstől és egyéb gastrointestinalis toxicitásoktól szenvedő betegeket szorosan monitorozni kell, és számukra a klinikailag indokolt mértékben antiemetikus, hasfogó, valamint egyéb kezelést, pl. folyadék- és elektrolit-pótlást kell biztosítani. Dózismódosítást (késleltetés és/vagy csökkentés) szükség szerint kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A Lonsurf alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CrCl] < 15 ml/perc vagy dialízis szükségessége), mivel a Lonsurfot ezeknél a betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

A mellékhatások összesített előfordulása hasonló a normál vesefunkcióval (CrCl ≥ 90 ml/perc), rendelkező, az enyhe vesekárosodásban (CrCl=60–89 ml/perc) vagy a közepesen súlyos vesekárosodásban (CrCl=30–59 ml/perc) szenvedő alcsoportokban. Ugyanakkor a súlyos mellékhatások, és a dózismódosítást igénylő mellékhatások előfordulási gyakorisága a vesekárosodás romlásával együtt nő. Ezen túlmenően a normál vesefunkciójú, illetve enyhe vesekárosodásban

szenvedő betegekkel összehasonlítva magasabb trifluridin- és tipiracilhidroklorid-expozíció volt megfigyelhető azoknál, akik közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedtek (lásd 5.2 pont). A súlyos vesekárosodásban (CrCl=15–29 ml/perc) szenvedő betegeknél a módosított, naponta kétszer 20 mg/m² kezdő dózis biztonságossági profilja megegyezett a Lonsurf normál vesefunkcióval vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél tapasztalt biztonságossági profiljával. Ezen betegek trifluridinexpozíciója hasonló volt ahhoz, amit a normál vesefunkcióval rendelkező betegeknél tapasztaltak, tipiracilhidroklorid-expozíciójuk pedig megemelkedett a normál vesefunkciójú, illetve enyhe, valamint közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekéhez képest (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A Lonsurf-kezelés alatt a vesekárosodásban szenvedő betegeket szoros monitorozás alatt kell tartani. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket gyakrabban kell monitorozni hematológiai toxicitás irányában.

Májkárosodás

A Lonsurf alkalmazása nem ajánlott a kezelés elkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (Nemzeti Rákkutató Intézet/National Cancer Institute [NCI] szerinti C és D csoportba tartozó és akiknél az összbilirubin a normálérték felső határának több mint 1,5-szerese), mivel a 3-as vagy 4-es fokozatú hyperbilirubinaemia kialakulását nagyobb gyakorisággal figyelték meg a kezelés elkezdésekor közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, bár ezek nagyon korlátozott mennyiségű adaton alapulnak (lásd 5.2 pont).

Proteinuria

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt ajánlott a proteinuria gyorstesztos monitorozása (lásd 4.8 pont).

Laktózérzékenység

A Lonsurf laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a trifluridin, tipiracil-hidroklorid és 5-[trifluorometil]-uracil (FTY) nem gátolják a humán citokróm P450 (CYP) izoenzimek aktivitását. Az *in vitro* értékelés szerint a trifluridinnak, a tipiracil-hidrokloridnak és az FTY-nak nem volt a humán CYP izoformákra kifejtett induktív hatása (lásd 5.2 pont).

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a trifluridin a CNT1, ENT1 és ENT2 nukleozid transzporterek szubsztrátja. Ezért óvatosan kell eljárni olyan készítmények alkalmazásakor, amelyek ezen transzporterekre hatással vannak. A tipiracil-hidroklorid az organikus kation transzporter 2 (OCT2) és a multidrog és toxin extrúzió fehérje 1 (MATE1) szubsztrátjának bizonyult, ezért megnövekedhet a koncentrációja, ha a Lonsurfot OCT2- vagy MATE1-gátlókkal együtt alkalmazzák.

Körültekintés szükséges a humán timidin-kináz szubsztrát gyógyszerek, pl. zidovudin alkalmazásakor. Ezek a gyógyszerek a Lonsurffal történő egyidejű alkalmazásakor az effektor trifluridin kompetitorai lehetnek a timidin-kinázokon keresztüli aktiválásért. Ezért a humán timidin-kináz szubsztrát antivirális gyógyszerek alkalmazásakor monitorozni kell az antivirális gyógyszer esetleges hatáscsökkenését, továbbá meg kell fontolni az átváltást egy olyan alternatív antivirális szerre, amely nem humán timidin-kináz szubsztrát, pl. lamivudin, didanozin és abakavir (lásd 5.1 pont).

Nem ismert, hogy a Lonsurf csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Ezért a fogamzásgátlót alkalmazó nőknek barrier elvű fogamzásgátló módszert is kell használniuk.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Állatkísérletek alapján a trifluridin terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat. A Lonsurf alkalmazása alatt és abbahagyása után még 6 hónapig kerülendő a teherbe esés. Ezért a fogamzóképes nőknek a Lonsurf-kezelés alatt és még utána 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Nem ismert, hogy a Lonsurf csökkentheti-e a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek barrier elvű fogamzásgátló módszert is kell használniuk.

Azoknak a férfiaknak, akik partnere fogamzóképes, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és utána még 6 hónapig.

Terhesség

A Lonsurf terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek adatok. A hatásmechanizmus alapján azonban gyanítható, hogy a trifluridin terhesség alatt alkalmazva congenitalis malformációt okoz. Az állatkísérletek reprodukív toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). A Lonsurf terhesség alatt nem alkalmazható, hacsak az anya klinikai állapota nem teszi szükségessé a Lonsurf-kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Lonsurf vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben a trifluridin, tipiracil-hidroklorid és/vagy metabolitjaik bejutottak az állatok anyatejébe (lásd 5.3 pont). A szoptatott csecsemőre irányuló kockázat nem zárható ki. Lonsurf-kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A Lonsurf humán termékenységre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatkísérletek eredményei nem utalnak a férfi vagy női termékenységre kifejtett hatásra (lásd 5.3 pont). Azoknak a betegeknek, akik gyermeket szeretnének, javasolni kell, hogy kérjenek tanácsot a Lonsurf-kezelés megkezdése előtt a petesejtek vagy a sperma lefagyasztásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lonsurf csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fáradtság, szédülés és rossz közérzet előfordulhatnak a kezelés alatt (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lonsurf-kezelésben részesülő betegeknel megfigyelt **legsúlyosabb** mellékhatások a csontvelő szuppresszió és a gastrointestinalis toxicitás (lásd 4.4 pont).

Lonsurf monoterápia

A monoterápiaként alkalmazott Lonsurf biztonságossági profilja 1114, kontrollált III. fázisú klinikai vizsgálatban részt vevő, metasztatizáló colorectalis vagy gyomorcarcinomában szenvedő beteg összesített adatain alapul.

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 30\%$) a neutropenia (53% [34% ≥ 3 -as fokozatú]), a hányinger (31% [1% ≥ 3 -as fokozatú]), a kimerültség (31% [4% ≥ 3 -as fokozatú]) és az anaemia (30% [11% ≥ 3 -as fokozatú]).

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 2\%$), amelyek a kezelés leállítását, dóziscsökkentést, a dózis elhalasztását vagy az adagolás megszakítását tették szükségessé, a neutropenia, az anaemia, a kimerültség, a leukopenia, a thrombocytopenia, a hasmenés és a hányinger voltak.

Lonsurf bevacizumabbal kombinációban

A bevacizumabbal kombinációban alkalmazott Lonsurf biztonságossági profilja 246, kontrollált III. fázisú klinikai vizsgálatban (SUNLIGHT) részt vevő, metasztázáló colorectalis carcinomában szenvedő beteg összesített adatain alapul.

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 30\%$) a neutropenia (69% [48% \geq 3-as fokozatú]), a kimerültség (35% [3% \geq 3-as fokozatú]) és a hányinger (33% [1% \geq 3-as fokozatú]).

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 2\%$), amelyek bevacizumabbal történő kombinációs kezelés esetén a Lonsurf alkalmazásának leállítását, dóziscsökkentést, a dózis elhalasztását vagy az adagolás megszakítását tették szükségessé, a neutropenia, a kimerültség, a thrombocytopenia, a hányinger és az anaemia voltak.

A Lonsurf bevacizumabbal kombinációban történő alkalmazásakor a következő mellékhatások gyakorisága nőtt a Lonsurf monoterápiához képest: neutropenia (69% vs. 53%), súlyos neutropenia (48% vs. 34%), thrombocytopenia (24% vs. 16%), stomatitis (11% vs. 6%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázat tartalmazza azokat a mellékhatásokat, amelyeket a placebokontrollos, III. fázisú (RECOURSE) klinikai vizsgálatban a résztvevő 533, metasztázáló colorectalis carcinomában szenvedő, kezelt betegnél, a placebokontrollos, III. fázisú (TAGS) klinikai vizsgálatban a 335, metasztázáló gyomorkarcinómában szenvedő, kezelt betegnél, illetve a kontrollált, III. fázisú (SUNLIGHT) klinikai vizsgálatban 246 Lonsurf monoterápiával és 246 Lonsurf és bevacizumab kombinációval kezelt, metasztázáló colorectalis carcinomában szenvedő betegnél megfigyeltek. A mellékhatások szervrendszerek (System Organ Class [SOC]) szerint kerülnek osztályozásra, az egyes gyógyszer mellékhatások, illetve szinonimáik, valamint a velük kapcsolatos állapotok leírására pedig az megfelelő MedDRA (Gyógyszerengedélyezéssel kapcsolatos ügyek orvosi szótára [Medical Dictionary for Regulatory Activities]) kifejezés szerepel a táblázatban.

Az önmagában vagy bevacizumabbal együtt adott Lonsurf esetében ismert mellékhatások előfordulhatnak az e gyógyszerekkel kombinált kezelés során, még akkor is, ha ezeket a reakciókat a kombinált terápiával végzett klinikai vizsgálatokban nem jelentették.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságuk szerint kerültek csoportosításra. A gyakorisági csoportokat az alábbi megállapodás szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: Mellékhatások, melyeket a klinikai vizsgálatokban jelentettek a Losurffal kezelt betegeknél

Szervrendszer (MedDRA) ^a	Mellékhatások	Gyakoriság	
		Monoterápia	Bevacizumabbal kombinációban
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Alsó légúti fertőzés	Gyakori	-
	Neutropenias sepsis	Nem gyakori	-
	Az epeutak fertőzése	Nem gyakori	-
	Fertőzés	Nem gyakori	Gyakori
	Húgyúti fertőzés	Nem gyakori	Nem gyakori
	Bakteriális fertőzés	Nem gyakori	-
	Candida fertőzés	Nem gyakori	-
	Conjunctivitis	Nem gyakori	-
	Herpes zoster	Nem gyakori	-
	Influenza	Nem gyakori	-
	Felső légúti fertőzés	Nem gyakori	-
	Fertőző enteritis	Ritka	-
	Szeptikus sokk ^b	Ritka	-
	Gingivitis	Ritka	Nem gyakori
	Tinea pedis	Ritka	-

Szervrendszer (MedDRA) ^a	Mellékhatások	Gyakoriság	
		Monoterápia	Bevacizumabbal kombinációban
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Daganatos fájdalom	Nem gyakori	-
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia Neutropenia Leukopenia Thrombocytopenia Lázás neutropenia Lymphopenia Pancytopenia Erythropenia Leukocytosis Monocytopenia Monocytosis Granulocytopenia	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Ritka	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Nagyon gyakori Nem gyakori Gyakori Nem gyakori - - - - -
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés Hypoalbuminaemia Dehydratio Hyperglykaemia Hyperkalaemia Hypocalcaemia Hypokalaemia Hyponatraemia Hypophosphataemia Köszvény Hypernatraemia	Nagyon gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Ritka Ritka	Nagyon gyakori Nem gyakori - Nem gyakori - - - - - - - -
Pszichiátriai kórképek	Szorongás Insomnia	Nem gyakori Nem gyakori	- -
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Dysgeusia Szédülés Fejfájás Perifériás neuropathia Paraesthesia Letargia Neurotoxicitás Égő érzés Dysaesthesia Hyperaesthesia Hypaesthesia Syncope	Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori Ritka Ritka Ritka Ritka Ritka	Gyakori Gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori - - - - - - -
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Cataracta Diplopia Szemszárazság Homályos látás Csökkent látásélesség	Ritka Ritka Ritka Ritka Ritka	- - - - -
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo Kellemetlen érzés a fülben	Nem gyakori Ritka	- -
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Angina pectoris Arrhythmia Palpitációk	Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori	- - -
Érbetegségek és -tünetek	Hypertensio Bőrpír Hypotensio	Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori	Gyakori - -

Szervrendszer (MedDRA) ^a	Mellékhatások	Gyakoriság	
		Monoterápia	Bevacizumabbal kombinációban
	Embolia	Ritka	-
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea	Gyakori	Gyakori
	Pulmonalis embolia ^b	Nem gyakori	-
	Dysphonia	Nem gyakori	Nem gyakori
	Köhögés	Nem gyakori	-
	Epistaxis	Nem gyakori	-
	Rhinorrhea	Ritka	Nem gyakori
	Oropharyngealis fájdalom	Ritka	-
	Pleurális effusio	Ritka	-
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom	Gyakori	Gyakori
	Stomatitis	Gyakori	Nagyon gyakori
	Székrekedés	Gyakori	Gyakori
	Ileus	Nem gyakori	-
	Gastrointestinalis vérzés	Nem gyakori	-
	Colitis	Nem gyakori	Nem gyakori
	Szájnyálkahártya kifelélyesedése	Nem gyakori	Gyakori
	Szájbetegség	Nem gyakori	Nem gyakori
	Hasi disztenzió	Nem gyakori	Nem gyakori
	A végbélnyílás gyulladása	Nem gyakori	Nem gyakori
	Dyspepsia	Nem gyakori	Nem gyakori
	Flatulentia	Nem gyakori	Nem gyakori
	Gastritis	Nem gyakori	-
	Gastrooesophagealis reflux betegség	Nem gyakori	-
	Glossitis	Nem gyakori	-
	Gátolt gyomorürülés	Nem gyakori	-
	Öklendezés	Nem gyakori	-
	Fogrendellenesség	Nem gyakori	-
	Ascites	Ritka	-
	Akut pancreatitis	Ritka	-
	Subileus	Ritka	-
	Szájszag	Ritka	-
	Buccalis polyp	Ritka	-
	Haemorrhagiás enterocolitis	Ritka	-
	Fogínyvérzés	Ritka	-
	Oesophagitis	Ritka	-
Periodontalis betegség	Ritka	-	
Proctalgia	Ritka	-	
Reflux gastritis	Ritka	-	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hyperbilirubinaemia	Gyakori	Gyakori
	Hepatotoxicitás	Nem gyakori	-
	Epeúti tárgulat	Ritka	-
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia	Gyakori	Gyakori
	Száraz bőr	Gyakori	Gyakori
	Pruritus	Gyakori	Nem gyakori
	Bőrkiütés	Gyakori	Nem gyakori
	Körömrendellenesség	Nem gyakori	Nem gyakori
	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma ^c	Nem gyakori	Nem gyakori
	Acne	Nem gyakori	-

Szervrendszer (MedDRA) ^a	Mellékhatások	Gyakoriság	
		Monoterápia	Bevacizumabbal kombinációban
	Hyperhidrosis	Nem gyakori	-
	Urticaria	Nem gyakori	-
	Hólyagképződés	Ritka	-
	Erythema	Ritka	-
	Fényérzékenységi reakció	Ritka	-
	Bőrhámlás	Ritka	-
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Nem gyakori	Gyakori
	Myalgia	Nem gyakori	Gyakori
	Izomgyengeség	Nem gyakori	Nem gyakori
	Végtagfájdalom	Nem gyakori	Nem gyakori
	Csontfájdalom	Nem gyakori	-
	Végtagi panasz	Nem gyakori	-
	Izomgörcs	Nem gyakori	-
	Ízületi duzzanat	Ritka	-
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria	Gyakori	Nem gyakori
	Veseelégtelenség	Nem gyakori	-
	Haematuria	Nem gyakori	-
	Vizelési zavar	Nem gyakori	-
	Nem fertőző cystitis	Ritka	-
	Leukocyturia	Ritka	-
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Menstruációs zavar	Ritka	Nem gyakori
Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
	Láz	Gyakori	Nem gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Gyakori	Nem gyakori
	Rossz közérzet	Gyakori	-
	Oedema	Gyakori	-
	Az általános fizikai állapot romlása	Nem gyakori	-
	Fájdalom	Nem gyakori	Nem gyakori
	Testhőmérséklet-változás érzékelése	Nem gyakori	-
	Xerosis	Ritka	-
	Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés	Gyakori
Emelkedett májenzimértékek		Gyakori	Gyakori
Emelkedett alkalikusfoszfátáz-értékek a vérben		Gyakori	Nem gyakori
Emelkedett laktát dehidrogenáz a vérben		Nem gyakori	-
Emelkedett C-reaktív protein		Nem gyakori	-
Emelkedett kreatininszint a vérben		Nem gyakori	-
Emelkedett karbamid-érték a vérben		Nem gyakori	-
Csökkent hematokrit-érték		Nem gyakori	-
A nemzetközi normalizált arány (INR) értékének emelkedése		Nem gyakori	-
Megnyúlt aktivált parciális tromboplastin idő		Ritka	-
QT-szakasz-megnyúlás az EKG-n		Ritka	-
Összfehérje-csökkenés		Ritka	-

- a. Azok a különböző, előnyben részesített MedDRA-kifejezések, amelyek klinikailag hasonló értelműnek tarthatók, egyetlen kifejezésként kerültek megadásra.
- b. Beszámoltak fatális esetekről.
- c. A kéz- és lábfejen jelentkező bőrreakció.

Idősek

A 65 évnél fiatalabb betegekkel összehasonlítva a Lonsurf monoterápiával kezelt, 65 évesnél idősebb betegeknél gyakrabban ($\geq 5\%$) fordultak elő a következő, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események: neutropenia (58,9% vs. 48,2%), súlyos neutropenia (41,3% vs. 27,9%), anaemia (36,5% vs. 25,2%), súlyos anaemia (14,1% vs. 8,9%), étvágycsökkenés (22,6% vs. 17,4%) és thrombocytopenia (21,4% vs. 12,1%). A Lonsurf bevacizumabbal kombinációban történő alkalmazásakor a 65 éves vagy idősebb betegeknél a következő, kezeléssel összefüggő mellékhatások gyakrabban fordultak elő ($\geq 5\%$) a 65 évnél fiatalabb betegekhez képest: neutropenia (75,0% vs. 65,1%), súlyos neutropenia (57,0% vs. 41,8%), kimerültség (39,0% vs. 32,2%), thrombocytopenia (28,0% vs. 20,5%) és stomatitis (14,0% vs. 8,9%).

Fertőzések

A III. fázisú placebokontrollos klinikai vizsgálatokban kezeléssel összefüggő fertőzések gyakrabban fordultak elő a Lonsurffal kezelt betegeknél (5,8%), mint a placebo csoportban (1,8%). A bevacizumabbal történő kombináció kapcsán végzett klinikai vizsgálatban a kezeléssel összefüggő fertőzések hasonló gyakorisággal jelentkeztek a Lonsurfot bevacizumabbal kombinációban (2,8%), mint a Lonsurfot monoterápiában (2,4%) alkalmazó betegeknél.

Proteinuria

A III. fázisú placebokontrollos klinikai vizsgálatokban gyakoribb volt a kezeléssel összefüggő proteinuria a Lonsurf-csoportban (1,8%), mint a placebo csoportban (0,9%), az esetek mindegyike 1-es vagy 2-es fokozatú volt (lásd 4.4 pont). A bevacizumabbal történő kombináció kapcsán végzett klinikai vizsgálatban egy Lonsurf és bevacizumab kombinációját kapó betegnél (0,4%) jelentkezett kezeléssel összefüggő proteinuria, ami 2-es fokozatú volt, míg a Lonsurffal monoterápiában kezelt betegeknél nem jelentettek proteinuriát (lásd 4.4 pont).

Sugárkezelés

A RE COURSE vizsgálatban az előzőleg sugárkezelésben részesült betegeknél kismértékben magasabb volt az összes hematológiai és csontvelő szuppresszióval összefüggő mellékhatás előfordulása, mint azoknál, akik nem kaptak sugárkezelést (54,6% 49,2%-kal szemben), a feljegyzett lázas neutropenia esetek száma magasabb volt a Lonsurffal kezelt betegek korábban sugárkezelt csoportjában, mint a sugárkezelést nem kapottaknál. A bevacizumabbal történő kombináció kapcsán végzett klinikai vizsgálatban nem figyeltek meg növekedést az összes hematológiai és csontvelő-szuppresszióval összefüggő mellékhatás előfordulási gyakoriságában sem azoknál a betegeknél, akik korábban sugárterápiában részesültek, sem azoknál, akik korábban nem kaptak sugárterápiát a SUNLIGHT vizsgálat egyik karán sem: Lonsurf bevacizumabbal (73,7% vs. 77,4%) és Lonsurf monoterápiában (64,7% vs. 67,7%).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok nem reszekábilis, előrehaladott vagy recidiv colorectalis carcinómában szenvedő betegeknél

Interstitialis tüdőbetegségről számoltak be olyan betegeknél, akik az engedélyezést követően Lonsurfot kaptak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során alkalmazott legmagasabb Lonsurf dózis naponta 180 mg/m² volt.

A túlادagolással összefüggő gyógyszer mellékhatások megfeleltek a megállapított biztonságossági profilnak.

A túlادagolás várható, elsődleges szövödménye a csontvelő-szuppresszió.

A Lonsurf túlادagolásának nincs ismert ellenszere.

A túlادagolás orvosi kezelésének magában kell foglalnia a megjelenő klinikai tünetek korrekcióját és az esetleges szövödmények megelőzését célzó szokásos terápiás, illetve szupportív orvosi beavatkozásokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, antimetabolitok, ATC-kód: L01BC59

Hatásmechanizmus

A Lonsurf a daganatellenes timidin-alapú nukleozid-analóg trifluridint és a timidin-foszforiláz- (TP-áz) gátló tipiracil-hidrokloridot tartalmazza, 1:0,5 moláris arányban (tömegarány, 1:0,471).

A daganatsejtekbe történő felvételt követően a trifluridint a timidin-kináz foszforilálja, majd a sejtekben tovább metabolizálódik egy dezoxiribonukleinsav/DNS-szubsztráttá, amely közvetlenül beépül a DNS-be, gátolva a DNS működését, és megakadályozva a sejtproliferációt.

A trifluridint azonban gyorsan lebontja a timidin-foszforiláz (TPase) és *per os* alkalmazást követően a first-pass hatáson keresztül könnyen metabolizálódik, ezért kellett a gyógyszerhez hozzáadni a timidin-foszforiláz-gátló tipiracil-hidrokloridot.

Nem klinikai vizsgálatokban a trifluridin/tipiracil-hidroklorid tumorelles hatást mutatott mind az 5-fluorouracil (5-FU) szenzitív, mind az erre rezisztens colorectalis carcinoma sejtvonalakkal szemben.

A trifluridin/tipiracil-hidroklorid számos humán tumor xenograft elleni citotoxikus hatása nagymértékű összefüggést mutatott a DNS-be beépült trifluridin mennyiségével, ami arra utal, hogy ez az elsődleges hatásmechanizmus.

Farmakodinámiás hatások

Egy előrehaladott stádiumú, szolid tumorban szenvedő betegek bevonásával végzett nyílt vizsgálatban a Lonsurf a placebohoz képest nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a QT/QTc megnyúlásra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Metasztatizáló colorectalis carcinoma

A Lonsurf monoterápiát placeboval összehasonlító randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat

A Lonsurf klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (RECOURSE) értékelték, előzőleg kezelésben részesült, metasztatikus colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival [OS]) volt, míg a szupportív hatásossági végpontok a progressziómentes túlélés (progression-free survival [PFS]), összesített válaszarány (overall response rate [ORR]) és a betegség megfékezésének aránya (disease control rate [DCR]) voltak.

Összesen 800 beteget randomizáltak 2:1 arányban Lonsurf-kezelésre (n=534) plusz a legjobb szupportív kezelésre (best supportive care [BSC]) vagy placebo (n=266) plusz BSC. A Lonsurf adagolása testfelület alapján történt, 35 mg/m²/dózis kezdő dózissal. A vizsgálati kezelés során a gyógyszert *per os*, naponta kétszer, a reggeli és az esti étkezés után adták hetente 5 napig, két pihenőnappal, 2 héten keresztül, amit 14 nap szünet követett, majd ezt ismételték 4 hetente. A betegek a terápiát a betegség progressziójáig vagy az elviselhetetlen toxicitás jelentkezéséig folytatták (lásd 4.2 pont).

A 800 randomizált beteg átlagéletkora 63 év volt, 61% férfi, 58% fehér bőrű, 35% ázsiai/távol-keleti és 1% fekete bőrű/afro-amerikai, továbbá minden beteg kiinduláskor a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) szerinti 0 vagy 1 teljesítmény státuszú volt. A betegség elsődleges elhelyezkedése a colon (62%) vagy a rectum (38%) volt. A vizsgálatba beválogatáskor a KRAS státusz vad típusúnak (49%) vagy mutánsnak (51%) bizonyult. A metasztatizáló betegségre adott előző kezelési sémák átlagos száma 3 volt. Minden beteg előzetesen kapott fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiát. Egy beteg kivételével mindegyikük kapott bevacizumabot, és a KRAS vad típusú tumorban szenvedők 2 beteg kivételével panitumumabot vagy cetuximabot kaptak. A két kezelési csoport demográfiai és kiindulási betegségkarakterisztika tekintetében hasonló volt.

A vizsgálat teljes túlélés analízise, amit a tervezet szerint az események 72%-ánál (n=574) végeztek el, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns túlélési előnyöket igazolt a Lonsurf plusz a legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care/BSC) esetében a placebo plusz a legjobb szupportív kezelés (BSC) összehasonlítása során, relatív házárd: 0,68; 95%-os konfidenciaintervallum [CI] [0,58–0,81]; $p < 0,0001$) az átlagos túlélés pedig sorrendben 7,1 hónap vs. 5,3 hónap, míg az 1 éves túlélés arányai sorrendben 26,6% és 17,6% voltak. A betegségmentes túlélés szignifikáns mértékben javult azoknál a betegeknél, akik Lonsurfot plusz a legjobb szupportív kezelést kapták (relatív házárd: 0,48; 95%-os CI [0,41–0,57]; $p < 0,0001$ (lásd 7. táblázat, 1. és 2. ábra).

7. táblázat: Hatásossági eredmények a III. fázisú (RECOURSE) klinikai vizsgálatból, a metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél

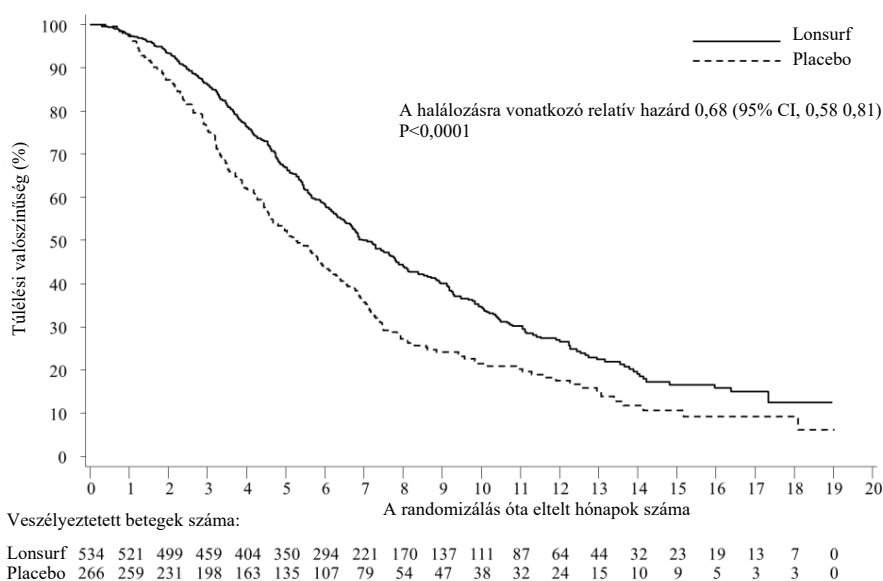
	Lonsurf plusz BSC (n=534)	Placebo plusz BSC (n=266)
Teljes túlélés		
Halálozások száma, n (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Medián teljes túlélés (hónapok) ^a [95%-os CI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5.3 [4,6; 6,0]
Relatív hazard [95%-os CI]	0,68 [0,58; 0,81]	
P-érték ^c	<0,0001 (1-oldalú és 2-oldalú)	
Progressziómentes túlélés		
Progressziók vagy elhalálozások száma n (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Medián progressziómentes túlélés (hónapok) ^a [95%-os CI] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1.7 [1,7; 1,8]
Relatív hazard [95%-os CI]	0,48 [0,41; 0,57]	
P-érték ^c	<0,0001 (1-oldalú és 2-oldalú)	

^a Kaplan–Meier-féle becslés

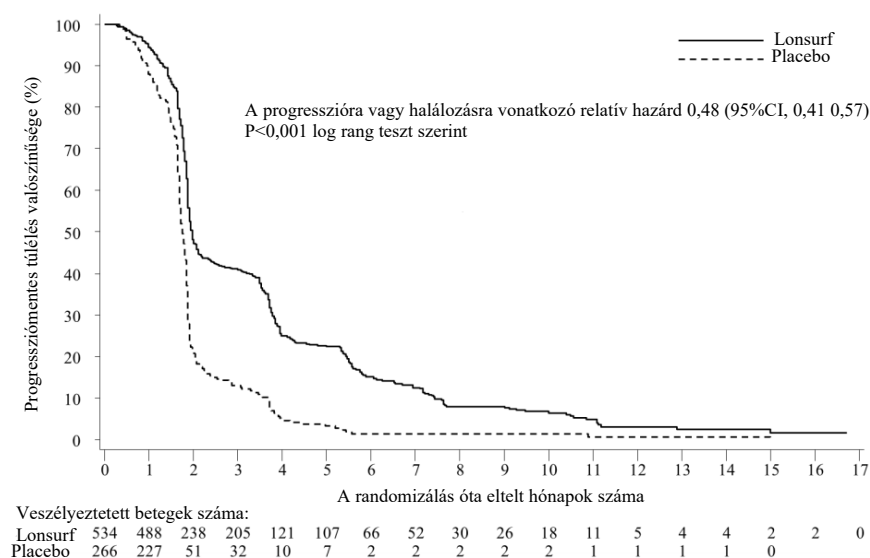
^b Brookmeyer- és Crowley-metodológia

^c Stratifikált lograng próba (rétegek: KRAS-státusz, az első metasztázis diagnózisától eltelt idő, régió)

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél (RECOURSE)



2. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél (RECOURSE)



Egy frissített teljes túlélés-analízis, melyet az esetek 89%-ában (n=712) végeztek el, a Lonsurf plusz BSC teljes túlélésre vonatkozó, klinikailag jelentős, statisztikailag szignifikáns előnyét igazolta a placebo plusz BSC-vel összehasonlítva (relatív hazárd: 0,69; 95%-os CI [0,59–0,81]; p < 0,0001), továbbá sorrendben 7,2 hónap, illetve 5,2 hónap medián teljes túlélést, valamint 27,1% és 16,6% 1 éves túlélési arányt mutatott.

A teljes túlélésre, valamint a progressziómentes túlélésre vonatkozó előny konzisztensen megfigyelhető volt minden releváns, előre meghatározott alcsoportban, beleértve a rasszt, földrajzi régiót, kort (<65; ≥65), nemet, ECOG PS, KRAS státuszt, az első metasztázis diagnózisáig eltelt időt, a metasztázisok helyeinek számát, és az elsődleges tumor helyét. A Lonsurf túlélésre gyakorolt előnyös hatása minden jelentős prognosztizáló tényező korrekciója – nevezetesen az első metasztázis diagnózisáig eltelt idő, ECOG PS, a metasztázisok helyeinek száma – után is fennmaradt (relatív hazárd: 0,69; 95%-os CI [0,58–0,81]).

Az összes randomizált beteg hatvanegy százaléka (61%, n=485) kapott fluoropirimidint a randomizálást megelőző utolsó kezelési rezsimben, akik közül abban az időben 455 (94%) nem reagált a fluoropirimidinre. Ezen betegek között fennmaradt az össz-túlélés terén mutatkozó előny a Lonsurf mellett (relatív hazárd: 0,75, 95%-os CI [0,59–0,94]).

Az összes randomizált beteg tizennyolc százaléka (18%, n=144) kapott regorafenibet a randomizálást megelőzően. Ezen betegek között fennmaradt az össz-túlélés terén mutatkozó előny a Lonsurf mellett (relatív hazárd: 0,69, 95%-os CI [0,45–1,05]).

A hatás a regorafenibbel nem kezelt betegeknél is megmaradt (relatív hazárd: 0,69, 95%-os CI [0,57–0,83]).

A DCR (teljes válasz vagy részleges válasz vagy stabilizált betegség) szignifikánsan magasabb volt a Lonsurffal kezelt betegeknél (44% vs. 16%, p < 0,0001).

A Lonsurf plusz BSC kezelés statisztikailag szignifikáns mértékben nyújtotta meg a 2-es fokozatnál magasabb teljesítménystátusz idejét a placebo plusz BSC-vel összehasonlítva. A 2-es vagy ennél magasabb teljesítménystátusz fennmaradásának átlagos ideje a Lonsurf, illetve placebocsoportban sorrendben 5,7 hónap, illetve 4,0 hónap volt, a relatív hazárd 0,66-nak bizonyult (95%-os CI: [0,56–0,78]), p < 0,0001.

A Lonsurf és bevacizumab kombinációs kezelést a Lonsurf monoterápiával összehasonlító randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat

A Lonsurf és bevacizumab kombinációs kezelés klinikai hatásosságát és biztonságosságát a Lonsurf monoterápiához viszonyítva egy nemzetközi, randomizált, nyílt, III. fázisú klinikai vizsgálatban (SUNLIGHT) értékelték olyan metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél, akiket legfeljebb két korábbi szisztémás terápiával kezeltek az előrehaladott betegség miatt, beleértve a fluoropirimidint, az irinotekánt, az oxaliplatint, egy anti-VEGF monoklonális antitestet vagy egy anti-EGFR monoklonális antitestet RAS vad típusú tumorban szenvedő betegek esetén. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival [OS]), míg a legfontosabb másodlagos hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival [PFS]) volt.

Összesen 492 beteget randomizáltak (1:1 arányban) Lonsurf és bevacizumab kombinációs terápiára (n=246) és Lonsurf monoterápiára (n=246).

A betegek napi kétszer szájon át kaptak Lonsurfot (kezdő dózis 35 mg/m²) a 28 napos kezelési ciklus 1–5. napján és 8–12. napján önmagában vagy a négyhetes kezelési ciklus során kéthetente (az 1. és 15. napon) intravénásan beadott bevacizumabbal (5 mg/ttkg) kombinációban. A betegek a kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatták (lásd 4.2 pont). A bevacizumab-monoterápia nem volt megengedett. A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A betegek életkorának mediánja 63 év volt (20 és 90 év között), 44%-uk 65 éves vagy idősebb, 12%-uk 75 éves vagy idősebb. A betegek 52%-a férfi, és 95%-a fehér bőrű volt, 46%-uk ECOG 0 és 54%-uk ECOG 1 teljesítményszűz volt. A betegség elsődleges lokációja a vastagbél (73%) vagy a végbél (27%) volt. Összeségében a betegek 71%-ának volt RAS-mutáns tumora. A kezelés időtartamának mediánja 5 hónap volt a Lonsurf–bevacizumab-csoportban és 2 hónap a Lonsurf csoportban. Összesen a betegek 92%-a kapott korábban két daganatellenes terápiát az előrehaladott colorectalis carcinoma kezelésére, 5% kapott egy terápiát és 3% kapott kettőnél több terápiát. Minden beteget kezeltek korábban fluoropirimidinnel, irinotekánnal és oxaliplatinnal, 72% kapott korábban anti-VEGF monoklonális antitestet, valamint a RAS vad típusú tumorban szenvedő betegek 94%-a kapott korábban anti-EGFR monoklonális antitestet.

A Lonsurf–bevacizumab-kombináció alkalmazásának eredményeként statisztikailag szignifikáns mértékben javult a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés a Lonsurf monoterápiával összehasonlítva (lásd 8. táblázat és 3. és 4. ábra).

8. táblázat: Hatásossági eredmények a III. fázisú (SUNLIGHT) klinikai vizsgálatból, a metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél

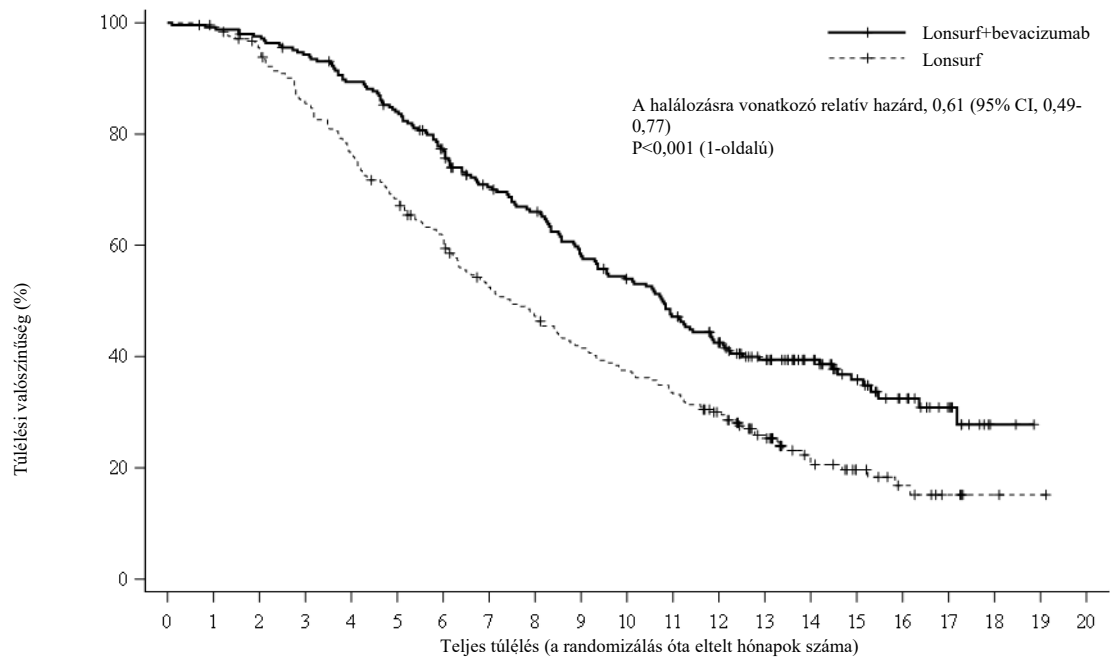
	Lonsurf és bevacizumab (n=246)	Lonsurf (n=246)
Teljes túlélés		
Halálozások száma, n (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
A teljes túlélés mediánja (hónapok) ^a [95% CI] ^b	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Relatív házárd [95%-os CI]	0,61 [0,49; 0,77]	
P-érték ^c	<0,001 (1 oldalú)	
Progressziómentes túlélés (a vizsgáló szerint)		
Progressziók vagy elhalálozások száma, n (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
A progressziómentes túlélés mediánja (hónapok) ^a [95%-os CI] ^b	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Relatív házárd [95%-os CI]	0,44 [0,36; 0,54]	
P-érték ^c	<0,001 (1 oldalú)	

^a Kaplan–Meier-féle becslés

^b Brookmeyer- és Crowley-metodológia

^c Stratifikált lograng próba (rétegek: régió, az első metasztázis diagnózisától eltelt idő, RAS-státusz)

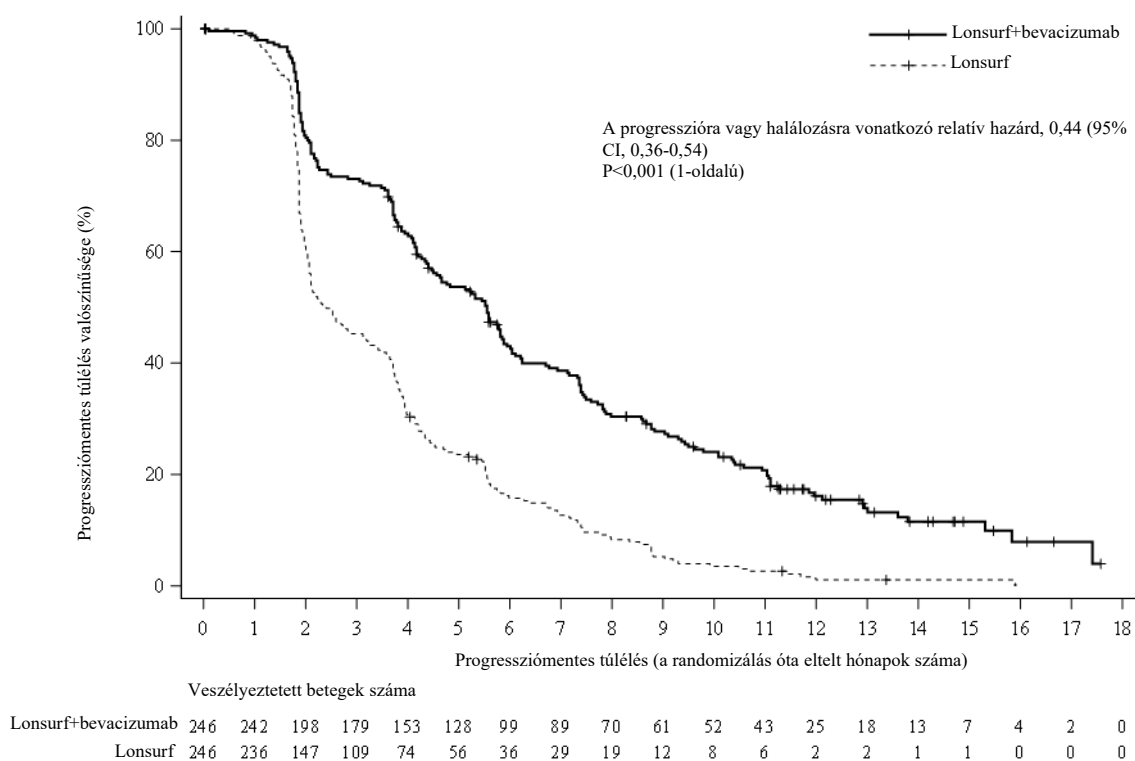
3. ábra - A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a metasztatizáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél (SUNLIGHT)



Veszélyeztetett betegek száma:

Lonsurf+bevacizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
Lonsurf	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

4. ábra - A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a metasztázáló colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél (SUNLIGHT)



A teljes túlélésre, valamint a progressziómentes túlélésre vonatkozó előny konzisztensen megfigyelhető volt valamennyi randomizációs rétegben és előre meghatározott alcsoportban, beleértve a nemet, az életkort (<65; ≥65 év), az elsődleges betegség lokalizációját (jobb, bal), az ECOG teljesítményszűrt (0, ≥1), a megelőző sebészi reszekciót, a metasztázisos helyek számát (1-2, ≥3), a neutrofilek és limfociták arányát (NLR <3, NLR ≥3), a metasztázisok korábbi gyógyszeres kezelésének számát (1, ≥2), a BRAF-státuszt, az MSI-státuszt, a korábbi bevacizumab-kezelést és rákövetkező regorafenib-kezelést.

Metasztázáló gyomorkarcinóma

A Lonsurf klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (TAGS) értékelték, olyan, már előző kezelésben részesült, metasztázáló gyomorkarcinómában (beleértve a gastroesophagealis junctio adenocarcinómáját is) szenvedő betegeknél, akiknél előzőleg legalább két szisztémás terápiás sémával kezelték az előrehaladott betegséget, beleértve a fluoropirimidin-, platina-, és vagy taxán-, vagy irinotekán-alapú kemoterápiát, plusz – amennyiben az megfelelő volt – a humán epidermális növekedési faktor-receptor 2-t (HER2) célzó terápiát is. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt, míg a szupportív hatásossági végpontok a progressziómentes túlélés, a teljes válaszarány, a betegség megfékezésének aránya, az ECOG teljesítmény státusz ≥ 2 értékre romlásáig eltelt idő, és az életminőség voltak. A tumorok értékelését a szolid tumorokra adott válasz értékelési kritériumai (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST) 1.1-es verziójának megfelelően 8 hetente végezte el a vizsgálatvezető/a helyi radiológus.

Összesen 507 beteget randomizáltak, 2:1 arányban Lonsurf (n=337) plusz a legjobb szupportív (best supportive care [BSC]) kezelésre vagy placebo (n=170) plusz BSC-terápiára. A Lonsurf adagolása a testfelület (BSA) alapján történt, 35 mg/m²/dózis kezdő dózissal. A vizsgálati kezelés során a gyógyszert *per os*, naponta kétszer, a reggeli és az esti étkezés után adták, hetente 5 napig, két pihenőnappal, 2 héten keresztül, amit 14 nap szünet követett, majd ezt ismételték 4 hetente. A betegek a terápiát a betegség progressziójáig vagy az elviselhetetlen toxicitás jelentkezéséig folytatták (lásd 4.2 pont).

Az 507, randomizált beteg átlagéletkora 63 év volt, 73% férfi, 70% fehér bőrű, 16% ázsiai/távol-keleti és < 1% fekete bőrű/afro-amerikai, továbbá minden beteg kiinduláskor a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) szerinti 0 vagy 1 teljesítménystátuszú volt. Az elsődleges carcinoma helye a gyomor (71%) vagy gastroesophagealis junctio (28,6%), vagy mindkettő (0,4%) volt. A metasztatizáló betegségre adott előző kezelési sémák átlagos száma 3 volt. Csaknem minden beteg (99,8%) kapott előzetesen fluoropirimidin-kezelést, 100% részesült előzetes platina-alapú kezelésben és a betegek 90,5%-a kapott előzőleg taxán-terápiát. A betegek mintegy felét (55,4%) kezelték előzetesen irinotekánnal, 33,3% kapott előzetes ramucirumab-kezelést, és 16,6% részesült előzetes, HER-2 elleni kezelésben. A 2 kezelési csoport demográfiai és kiindulási betegségkarakterisztika tekintetében hasonló volt.

A vizsgálat teljes túlélés-analízise, amit a tervezet szerint az események 76%-ánál (n=385) végeztek el, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns túlélési előnyöket igazolt a Lonsurf plusz a legjobb szupportív kezelés (BSC) esetében a placebo plusz BSC összehasonlítása során, relatív házárd: 0,69; (95%-os konfidencia intervallum [CI] 0,56–0,85; az 1- és 2-oldalú p értékek sorrendben 0,0003 és 0,0006 voltak), ami a halálozás kockázatának 31%-os csökkenésének felel meg a Lonsurf csoportban. A túlélés átlagértéke 5,1 hónap (95%-os CI: 4,8–6,2) volt a Lonsurf csoportban, a placebocsoportban mért 3,6 hónappal (95%-os CI: 3,1–4,1) szemben. Az 1 éves túlélés arányai sorrendben 22,2% és 13% voltak.

A progressziómentes túlélés szignifikáns mértékben javult azoknál a betegeknél, akik Lonsurfot plusz a legjobb szupportív kezelést kapták (relatív házárd: 0,57; 95%-os CI: 0,471–0,70); p < 0,0001 (lásd 9. táblázat, valamint 5. és 6. ábra).

9. táblázat: Hatásossági eredmények a III. fázisú (TAGS) klinikai vizsgálatból, a metasztatizáló gyomorkarcinómában szenvedő betegeknél

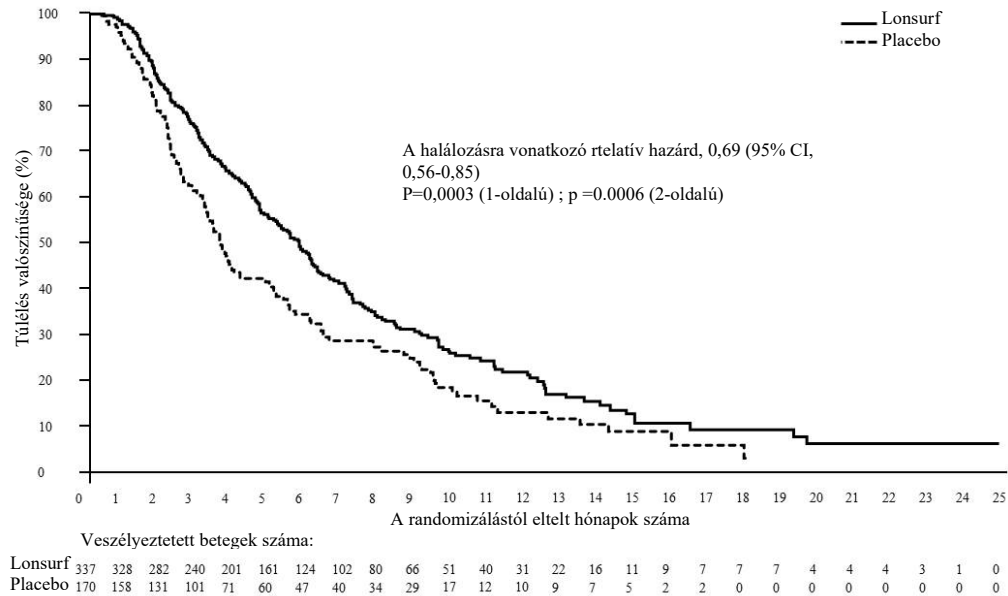
	Lonsurf plusz BSC (N=337)	Placebo plusz BSC (N=170)
Teljes túlélés		
Halálozások száma, n (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Medián teljes túlélés (hónapok) ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Relatív házárd [95%-os CI]	0,69 [0,56; 0,85]	
P-érték	0,0003 (1 oldalú), 0,0006 (2 oldalú)	
Progressziómentes túlélés		
Progressziók vagy elhalálozások száma n (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Medián progressziómentes túlélés (hónapok) ^b [95%-os CI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Relatív házárd [95%-os CI]	0,57 [0,47; 0,70]	
P-érték	<0,0001 (1 oldalú és 2 oldalú)	

^a Kaplan–Meier-féle becslés

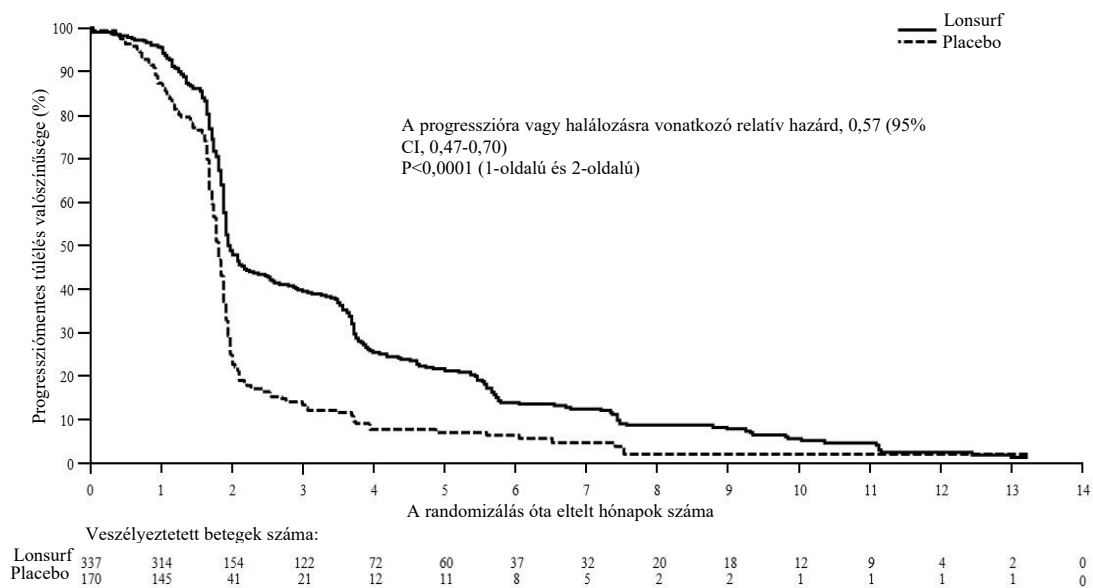
^b Brookmeyer- és Crowley-metodológia

^c Stratifikált lograng próba (rétegek: kiindulási ECOG-státusz, a ramucirumab-kezelés előtt)

5. ábra - A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a metasztázáló gyomorkarcinómában szenvedő betegeknél (TAGS)



6. ábra - A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéi a metasztázáló gyomorkarcinómában szenvedő betegeknél (TAGS)



A teljes túlélésre, valamint a progressziómentes túlélésre vonatkozó előny konzisztensen megfigyelhető volt minden randomizációs rétegben és a legtöbb, előre meghatározott alcsoportban, beleértve a nemet, a kort (<65; ≥65 év), az etnikai hovatartozást, ECOG PS-t, az előző ramucirumab-kezelést, előző irinotekán-kezelést, az előző kezelési sémák számát (2; 3; ≥4), az előző gasztrektómiát, az elsődleges tumor helyét (gyomor; gastroesophagealis junctio) és a HER2-státuszt is.

A teljes válaszarány (teljes válasz + részleges válasz) nem volt szignifikánsan magasabb a Lonsurffal kezelt betegeknél (4,5% vs. 2,1 %, p=0,2833) de a DCR (teljes válasz vagy részleges válasz vagy stabilizált betegség) szignifikánsan magasabb volt a Lonsurffal kezelt betegek esetében (44,1% vs. 14,5%, p <0,0001).

Az ECOG teljesítménystátusz ≥ 2 értékre romlásáig eltelt idő medián értéke 4,3 hónap volt a Lonsurf-csoportban, szemben a placebo csoportnál mért 2,3 hónappal, relatív hazard 0,69 (95%-os CI: 0,562–0,854), $p=0,0005$.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Lonsurf vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől refrakter, metasztatizáló colorectalis carcinomában és refrakter, metasztatizáló gyomorkarcinómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Idősek

A Lonsurffal kezelt, 75 éves és idősebb betegekre vonatkozóan korlátozottan állnak rendelkezésre adatok:

- 87 beteg (10%) a RECOURSE és a TAGS vizsgálatok összesített adataiban, mely vizsgálatokban 2 beteg volt 85 éves vagy idősebb. A Lonsurf teljes túlélésre kifejtett hatása hasonló volt a 65 év alatti és feletti betegeknél.
- 58 beteg (12%) volt 75 éves vagy idősebb a SUNLGIHT vizsgálatban, akik közül 1 beteg volt 85 éves vagy idősebb. A bevacizumabbal kombinációban alkalmazott Lonsurf teljes túlélésre kifejtett hatása hasonló volt a 65 év alatti és a 65 éves vagy idősebb betegeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A [^{14}C] trifluridin-t tartalmazó Lonsurf *per os* alkalmazása után a beadott trifluridin legalább 57%-a felszívódott, és csupán a dózis 3%-a választódott ki a széklettel. A [^{14}C]-tipiracil-hidrokloridot tartalmazó Lonsurf *per os* beadását követően az alkalmazott tipiracil-hidroklorid legalább 27%-a szívódott fel, és a teljes radioaktív dózis 50%-a volt mérhető a székletben, ami a tipiracil-hidroklorid mérsékelt gastrointestinalis felszívódására utal.

Előrehaladott szolid tumorban szenvedő betegeknél egyetlen Lonsurf dózis (35 mg/m^2) beadása után a trifluridin és tipiracil-hidroklorid átlagos szérumszükszárítási koncentrációinak eléréséig eltelt idő (t_{max}) sorrendben körülbelül 2, illetve 3 óra volt.

Az ismételt adagolásban alkalmazott Lonsurf ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dózis}$, naponta kétszer a hét 5 napján, 2 pihenőnappal, 2 héten keresztül, amit 14 nap szünet követ, mindez 4 hetente ismételve) farmakokinetikai analízise során a trifluridin koncentráció-idő görbe alatti területe a 0 kiindulási időtől az utolsó mérhető koncentrációig ($\text{AUC}_{0-\text{utolsó}}$) megközelítőleg 3-szor magasabb, míg a maximális koncentráció (C_{max}) megközelítőleg 2-szer magasabb volt a Lonsurf ismételt dózisa mellett (az 1. ciklus 12. napján), mint egyetlen dózist követően (az első ciklus 1. napján).

A tipiracil-hidroklorid azonban nem akkumulálódott, és a trifluridin további akkumulációja sem következett be a Lonsurf alkalmazásának egymást követő ciklusai alatt (a 2. és 3. ciklus 12. napja). Előrehaladott szolid tumorban szenvedő betegeknél a Lonsurf ismételt dózisait ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dózis}$, naponta kétszer) követően a trifluridin és tipiracil-hidroklorid szérumszükszárítási koncentrációinak eléréséig eltelt átlagos időtartam (t_{max}) sorrendben körülbelül 2, illetve 3 óra volt.

A tipiracil-hidroklorid szerepe

A Lonsurf egyetlen dózisének ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dózis}$) beadása a trifluridin átlagos $\text{AUC}_{0-\text{utolsó}}$ értékét 37-szeresére, a C_{max} értéket pedig 22-szeresére növelte – csökkent variabilitással – az önmagában alkalmazott trifluridin dózishoz ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dózis}$) képest.

Élelmiszerek hatása

Amikor a Lonsurf egyetlen, 35 mg/m² dózisát adták 14, szolid tumorban szenvedő betegnek, normál, nagy zsírtartalmú, magas kalóriájú étkezés után, a trifluridin koncentráció-idő görbe alatti területe (AUC) nem változott, de a trifluridin C_{max}, tipiracil-hidroklorid C_{max} és AUC megközelítőleg 40%-kal csökkent az éhomi állapotú betegeknél észlelthez képest. Klinikai vizsgálatokban a Lonsurfot a reggeli, illetve az esti étkezés befejezése után 1 órán belül adták (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A trifluridin fehérjekötődése a humán plazmában 96% fölötti volt, a trifluridin elsősorban a humán szérum albuminhoz kötődik. A tipiracil-hidroklorid plazmafehérjéhez való kötődése 8% alattinak bizonyult. Előrehaladott szolid tumorban szenvedő betegeknél egyetlen Lonsurf dózis (35 mg/m²) beadását követően a trifluridin és tipiracil-hidroklorid látszólagos eloszlási térfogata (Vd/F) sorrendben 21 l és 333 l volt.

Biotranszformáció

A trifluridin elsősorban a timidin-foszforiláz (TPase) általi metabolizációval eliminálódik, inaktív FTY metabolit formájában. A felszívódott trifluridin metabolizálódott és FTY, valamint trifluridin-glükuronid izomerek formájában választódott ki a vizeletbe. Egyéb, kis jelentőségű metabolitokat az 5-karboxiuracilt és 5-karboxi-2'-deoxiuridint is kimutattak, de ezek szintje a humán plazmában és a vizeletben alacsony vagy csak nyomokban mérhető volt.

A tipiracil-hidroklorid nem metabolizálódott a humán máj S9-ben vagy a kriokonzervált humán hepatocytákban. A fő összetevő konzisztensen a tipiracil-hidroklorid, a fő metabolit pedig a 6-hidroximetil-uracil volt a humán plazmában, vizeletben és székletben.

Elimináció

Az ajánlott dózisban és kezelési séma szerint ismételt dózisokban alkalmazott Lonsurf beadása után a trifluridin átlagos felezési ideje (t_{1/2}) az 1. ciklus 1. napján és az 1. ciklus 12. napján sorrendben 1,4 óra és 2,1 óra volt. A tipiracil-hidroklorid esetében az átlagos t_{1/2} értékek az 1. ciklus 1. napján és az 1. ciklus 12. napján sorrendben 2,1 óra és 2,4 óra voltak.

Előrehaladott szolid tumorban szenvedő betegeknél egyetlen Lonsurf-dózis (35 mg/m²) beadását követően a trifluridin és tipiracil-hidroklorid orális clearance-e (CL/F) sorrendben 10,5 l/óra és 109 l/óra volt.

Egyetlen, [¹⁴C]-trifluridint tartalmazó, *per os* Lonsurf-dózis beadása után a radioaktivitás teljes, kumulatív kiválasztása a beadott dózis 60%-a volt. A visszanyert radioaktivitás túlnyomó része 24 órán belül a vizeletbe eliminálódott (a dózis 55%-a), míg a székletbe történő kiválasztás és a kilégzéssel távozó mennyiség együttesen kevesebb mint 3% volt. Egyetlen, [¹⁴C]-tipiracil-hidrokloridot tartalmazó, *per os* Lonsurf-dózis beadása után a visszanyert radioaktivitás a dózis 77%-ának bizonyult, melyből 27% volt a vizelettel és 50% a széklettel történő kiválasztás.

Linearitás/nem linearitás

Egy dóziskereső vizsgálatban (15–35 mg/m² naponta kétszer) a trifluridin AUC 0 és 10 óra közötti értéke (AUC₀₋₁₀) nagyobb mértékben emelkedett, mint az a dózis növekedése alapján várható volt, ugyanakkor a trifluridin orális clearance-e (CL/F) és a látszólagos eloszlási térfogata (Vd/F) általában konstans maradt a 20 - 35 mg/m² dózistartományban. A trifluridin és tipiracil-hidroklorid egyéb expozíciós paraméterei dózisarányosnak tűntek.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Kor, nem és rassz

A populációs farmakokinetikai analízis alapján a kornak, nemnek vagy rassznak nincs klinikailag releváns hatása a trifluridin vagy tipiracil-hidroklorid farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

A RECURSE vizsgálat során Lonsurffal kezelt 533 beteg közül 306 (57%) betegnek volt normál vesefunkciója (CrCl ≥ 90 ml/perc), 178-nak (33%) volt enyhe vesekárosodása (CrCl 60–89 ml/perc), és 47 (9%) szenvedett közepesen súlyos vesekárosodásban (CrCl 30–59 ml/perc), 2 betegre vonatkozóan pedig hiányoztak az adatok. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket nem válogattak be a vizsgálatba.

A populációs farmakokinetikai analízis alapján a Lonsurf-expozíció az enyhe vesekárosodásban (CrCl 60–89 ml/perc) szenvedő betegeknél hasonló volt a normál vesefunkciójú (CrCl ≥ 90 ml/perc) betegeknél tapasztaltnak. Nagyobb Lonsurf-expozíciót figyeltek meg közepesen súlyos vesekárosodásban (CrCl 30–59 ml/perc). A becsült (CrCl) a CL/F szignifikáns kovariánsa volt mindkét, végső trifluridin és tipiracil-hidroklorid modellben. Az AUC átlagos, relatív aránya az enyhe (n=38) és közepesen súlyos (n=16) vesekárosodásban szenvedő betegek, illetve a normál vesefunkciójú (n=84) betegek összehasonlítása során a trifluridinre vonatkozóan sorrendben 1,31 és 1,43, míg a tipiracil-hidrokloridra vonatkozóan sorrendben 1,34 és 1,65 volt.

Egy dedikált vizsgálatban a trifluridin és tipiracil-hidroklorid farmakokinetikáját értékelték normál veseműködésű (CrCl ≥ 90 ml/perc, N=12), enyhe vesekárosodásban (CrCl =60–89 ml/perc, N=12), közepesen súlyos vesekárosodásban (CrCl =30–59 ml/perc, N=11), vagy súlyos vesekárosodásban (CrCl =15–29 ml/perc, N=8) szenvedő daganatos betegeknél. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek naponta kétszer 20 mg/m² módosított kezdő dózist kaptak (amit az egyedi biztonságosság és tolerálhatóság alapján naponta kétszer 15 mg/m² dózissá csökkentettek). Ismételt adagolást követően a vesekárosodás hatásaként a teljes trifluridinexpozíció sorrendben 1,6-szeresre és 1,4-szeresre növekedett a közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a normál veseműködésű betegekével összehasonlítva; a C_{max} hasonló maradt. Ismételt adagolást követően a teljes tipiracilhidroklorid-expozíció a közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél sorrendben 2,3-szer, illetve 4,1-szer magasabb volt, mint a normál veseműködésű betegek esetében. Ez a fokozódó vesekárosodással járó még inkább csökkent clearance-szel van összefüggésben.

A trifluridin és tipiracil-hidroklorid farmakokinetikáját végstádiumú vesebetegségben (CrCl < 15 ml/perc vagy dialízis szükségessége) szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai analízis alapján a májfunkciós paraméterek, beleértve az alkalikus foszfatázt (ALP, 36–2322 E/l), a glutamát-oxálacetát-transzaminázt (GOT/ASAT, 11–197 E/l), a glutamát-piruvát-transzaminázt (GPT/ALAT, 5–182 E/l) és az összbilirubint (0,17–3,20 mg/dl) nem voltak a farmakokinetikai paraméterek szignifikáns kovariánsa sem a trifluridin, sem a tipiracil-hidroklorid esetében. Úgy találták, hogy a szérumalbumin jelentős hatással bír a trifluridin-clearance-re, a korreláció negatív. A 2,2–3,5 g/dl-es alacsony albuminszintekhez tartozó clearance-értékek 4,2 és 3,1 l/óra között szóródtak.

A trifluridin és a tipiracil-hidroklorid farmakokinetikáját enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Nemzeti Rákkutató Intézet/National Cancer Institute [NCI] szerinti B és C csoportba tartozó) és normál májfunkciójú betegeken célzott vizsgálatokban értékelték. A jelentősen variabilis, korlátozott mennyiségű adat alapján statisztikai szempontból nem volt szignifikáns különbség a normál májfunkciójú és az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek között. A trifluridin és a tipiracil-hidroklorid farmakokinetikai paraméterei és az AST és/vagy a vér összbilirubinszintje között nem volt összefüggés. A trifluridin és a tipiracil-hidroklorid felezési ideje (t_{1/2}) valamint az akkumuláció aránya hasonló volt az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő és a normál májfunkciójú betegeknél.

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása (lásd 4.2 pont).

Gastrectomia

A gastrectomia farmakokinetikai paraméterekre gyakorolt hatását nem lehetett a populációs farmakokinetikai analízis során vizsgálni, mivel nagyon kevés vizsgálati alanyból (az összes beteg 1%-a) végeztek előzőleg gastrectomiát.

In vitro interakciós vizsgálatok

A trifluridin a timidin-foszforiláz (TPase) szubsztrátja, de a citokróm 450 (CYP) enzimrendszer nem metabolizálja. A tipiracil-hidrokloridot sem a humán máj S9, sem a kriokonzervált hepatocyták nem metabolizálják.

In vitro vizsgálatok azt jelezték, hogy a trifluridin, tipiracil-hidroklorid és az FTY (a trifluridin inaktív metabolitja) nem gátolják a vizsgált CYP-izomformákat (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4/5). *In vitro* értékelések arra utalnak, hogy a trifluridin, a tipiracil-hidroklorid és az FTY nem indukálják a humán CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4/5 enzimeket. Ezért a trifluridin és a tipiracil-hidroklorid várhatóan nem okoznak jelentős mértékű, CYP-mediált gyógyszerkölcsonhatásokat, és nem is alanyuk azoknak. A tipiracil esetében a humán CYP-izomformákra kifejtett induktív hatás nem zárható ki.

A trifluridin és tipiracil-hidroklorid *in vitro* vizsgálatát humán uptake- és efflux-transzporterekkel végezték (a trifluridin esetében MDR1, OATP1B1, OATP1B3 és BCRP; a tipiracil-hidroklorid esetében pedig OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 és BCRP alkalmazásával). *In vitro* adatok alapján az OCT2 és MATE1 kivételével sem a trifluridin, sem a tipiracil-hidroklorid nem inhibitora vagy szubsztrátja a humán uptake és efflux transzportereknek. A tipiracil-hidroklorid *in vitro* OCT2- és MATE1-inhibitornak bizonyult, de csupán a humán plazmában dinamikus egyensúlyi állapotban mért C_{max} -nál jelentősen nagyobb koncentrációban. Ezért a javasolt dózisokban nem valószínű, hogy az OCT2- és MATE1-gátláson keresztül kölcsönhatás jönne létre más gyógyszerekkel. A tipiracil-hidroklorid OCT2 és MATE1 általi transzportja érintett lehet, ha a Lonsurfot OCT2- és MATE1-inhibitorokkal adják együtt.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés

Összehasonlították a Lonsurf metasztatizáló colorectalis carcinomában mutatott hatásosságát és biztonságosságát a trifluridin átlagos görbe alatti területén (medián AUC) alapuló felosztás szerinti magas (>medián) és alacsony (\leq medián) expozíciójú csoportokban. A teljes túlélés kedvezőbb alakult a magas expozíciójú csoportban az alacsonyhoz képest (medián érték 9,3 hónap 8,1 hónappal szemben). Mindkét AUC-csoport jobban teljesített a placebo-csoportéhoz képest a teljes követés alatt. A legalább 3-as fokú neutropenia előfordulása gyakoribb volt a magas trifluridin AUC-csoportban (47,8%) az alacsonyhoz képest (30,4%).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

A trifluridin/tipiracil-hidroklorid toxikológiai értékelését patkányokkal, kutyákkal és majmokkal végezték el. Az azonosított célszervek a nyirokrendszer, a vérképzőrendszer és az emésztőrendszer voltak. A változások mindegyike, vagyis a leukopenia, anaemia, csontvelő hypoplasia, atrophias elváltozások, a nyirokrendszer és a vérképző szövetek, valamint az emésztőrendszer elváltozásai reverzibilisnek bizonyult a gyógyszer leállítását követően 9 héten belül. A fogak kifehéredése, letörése és oclusió zavar fordult elő a trifluridin/tipiracil-hidrokloriddal kezelt patkányoknál, amit rágcsálókra jellemző mellékhatásnak tartanak, és nincs humán relevanciája.

Karcinogenitás és mutagenitás

Nem végeztek a trifluridin/tipiracil-hidroklorid karcinogén potenciálját értékelő, hosszú távú állatkísérleteket. A trifluridin genotoxikusnak bizonyult egy baktérium reverz mutációs tesztben, egy emlős sejtkultúrával végzett kromoszómaaberrációs vizsgálatban és egy egér mikroszómális vizsgálatban. Ezért a Lonsurfot potenciális karcinogénnek kell tekinteni.

Reprodukcióra gyakorolt toxicitás

A patkányokkal végzett állatkísérletek eredményei nem utaltak a trifluridin és tipiracil-hidroklorid hímek és nőstények termékenységet befolyásoló hatására. A corpus luteum számának és a beágyazódó embriók számának növekedését, amit a magasabb dózissal kezelt nőstény patkányoknál figyeltek meg, nem tartották mellékhatásnak (lásd 4.6 pont). A Lonsurf bizonyítottan embryo-foetalis letalitást és embryo-foetalis toxicitást okozott a nőstény patkányoknál, amikor a készítményt a klinikai expozíciónál alacsonyabb dózissal adták. Nem végeztek peri-/postnatalis fejlődési toxicitás vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát
Hidegen duzzadó keményítő
Stearinsav

Filmbevonat

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmtabletta

Hipromellóz
Makrogol (8000)
Titán-dioxid (E171)
Magnézium-sztearát

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta

Hipromellóz
Makrogol (8000)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Magnézium-sztearát

Jelölőfesték

Sellak
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)
Indigókármin alumínium lakk (E132)
Karnaubaviasz
Talkum

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 tablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolás (kalcium-oxid deszikkánszal).
20, 40 vagy 60 db filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A tablettákkal való érintkezés után kezet kell mosni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1096/001-006

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. április 26.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. december 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Servier (Ireland) Industries Limited
Gorey Road,
Arklow,
Co. Wicklow,
Y14 E284,
Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmtabletta
trifluridin/tipiracil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg trifluridin és 6,14 mg tipiracil (hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz, további információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 db filmtabletta
40 db filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtméreg

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1096/001 20 filmtabletta
EU/1/16/1096/002 40 filmtabletta
EU/1/16/1096/003 60 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lonsurf 15 mg /6,14 mg filmtabletta
trifluridin/tipiracil

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Les Laboratoires Servier

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta
trifluridin/tipiracil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg trifluridin és 8,19 mg tipiracil (hidroklorid formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz, további információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 db filmtabletta
40 db filmtabletta
60 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Sejtméreg

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1096/004 20 filmtabletta
EU/1/16/1096/005 40 filmtabletta
EU/1/16/1096/006 60 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta
trifluridin/tipiracil

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Les Laboratoires Servier

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmtabletta

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta

trifluridin és tipiracil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lonsurf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lonsurf szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lonsurfot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lonsurfot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lonsurf, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lonsurf egy rák elleni kemoterápiás gyógyszer, amely az úgy nevezett „antimetabolit típusú citosztatikumok” közé tartozik.

A Lonsurf két különböző hatóanyagot tartalmaz: trifluridint és tipiracilt.

- A trifluridin leállítja a ráksejtek növekedését.
- A tipiracil megakadályozza, hogy a szervezet lebontsa a trifluridint, ezzel segít, hogy az tovább kifejthesse hatását.

A Lonsurfot felnőttek vastagbél- vagy végbélrákjának – amit esetenként „kolorektális” ráknak is neveznek – és gyomorrákjának kezelésére alkalmazzák (beleértve a nyelőcső és gyomor összekapcsolódásának rákját is).

- Akkor alkalmazzák, ha a rák a test egyéb részeire is áttért.
- Akkor alkalmazzák, ha egyéb kezelések nem használtak – vagy ha más gyógymódok nem alkalmasak az Ön számára.

A Lonsurfot egy bevacizumab nevű gyógyszerrel együtt is alkalmazhatják. Fontos, hogy elolvassa a bevacizumab betegtájékoztatóját is. Ha bármilyen kérdése van ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Lonsurf szedése előtt

Ne szedje a Lonsurfot

- ha allergiás a trifluridinre vagy a tipiracilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ne szedje a Lonsurfot, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha ebben bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdni szedni a Lonsurfot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lonsurf szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha

- veseproblémái vannak;
- májproblémái vannak.

Amennyiben nem biztos ezekben, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni a Lonsurfot.

A kezelés az alábbi mellékhatásokkal járhat (lásd 4. pont):

- a baktériumok és gombás fertőzések elleni védekezésben fontos fehérvérsejt típusok mennyiségének csökkenése (neutropénia), melynek következtében lázas állapot (lázás neutropénia) és vérmérgezés (széptikus sokk) alakulhat ki;
- a vörösvértestek számának csökkenése (anémia);
- alacsony vérlemezkeszám a vérben; a vérlemezkek a véralvadáshoz fontosak, érsérülések esetén segítenek elzárni, betömni a nyílást;
- gyomor- illetve bélpanaszok.

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni minden egyes Lonsurf ciklus előtt. Ön 4 hetente kezd el egy új ciklust. A vizsgálatok azért szükségesek, mert a Lonsurf esetenként hatással lehet a vérséjtekre.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer alkalmazása nem javallott gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél. Ez azért van, mert előfordulhat, hogy nem hatna, vagy nem lenne biztonságos.

Egyéb gyógyszerek és a Lonsurf

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek, illetve gyógynövénykészítmények is. Ez azért szükséges, mert a Lonsurf befolyásolhatja bizonyos egyéb gyógyszerek hatását. Ugyanakkor más gyógyszerek is befolyásolhatják a Lonsurf hatását.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha bizonyos, HIV kezelésére szolgáló gyógyszereket, például zidovudint szed. Ez azért fontos, mert a gyógyszer hatása csökkenhet, ha a Lonsurffal együtt kapja. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy át kell-e állnia egy másik HIV gyógyszerre.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos ebben), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni a Lonsurfot.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Lonsurf károsíthatja a születendő gyermeket.

Ha teherbe esik, Önnel és kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy a Lonsurf által biztosított előnyök nagyobb mértékűek-e, mint a gyermeket érintő károsodás kockázata.

Ne szoptasson, ha Lonsurfot szed, mivel nem ismert, hogy a Lonsurf bejut-e az anyatejbe.

Fogamzásgátlás

A gyógyszer szedése alatt nem szabad teherbe esnie. Ez azért lényeges, mert a készítmény károsíthatja a születendő gyermeket.

Önnel és partnerének hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni, amíg ezt a gyógyszert szedi. A fogamzásgátlás alkalmazását a gyógyszer leállítása után még 6 hónapig kell folytatni. Ha Ön vagy partnere teherbe esik ez alatt az idő alatt, erről azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Termékenység

A Lonsurf befolyásolhatja azt a képességét, hogy gyermeke legyen. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy a Lonsurf megváltoztatná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen gépjárművet vagy ne használjon szerszámokat, illetve ne kezeljen gépeket, ha olyan tüneteket tapasztal, amelyek befolyásolhatják az Ön koncentráció-képességét és reakcióidejét.

A Lonsurf laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Lonsurfot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi gyógyszert kell bevenni?

- A megfelelő adagot kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön számára – az adag az Ön testtömegétől és magasságától, valamint attól függ, hogy van-e Önnek vesebetegsége.
- A Lonsurf kétféle hatóanyag-tartalomban érhető el. Előfordulhat, hogy orvosa mindkettőt felírja Önnek a megfelelő adagolás biztosításához.
- Kezelőorvosa fogja megmondani Önnek, hogy alkalmanként hány darab tablettát kell bevennie.
- Naponta két adagot fog bevenni.

Mikor kell bevenni a Lonsurfot?

A Lonsurfot az első 2 hétben 10 napig kell szedni, majd 2 hét szünet következik. Ezt a 4 hetes időtartamot „ciklusnak” nevezzük. A konkrét adagolási rend a következő.

- **1. hét**
 - az adagot naponta kétszer vegye be, 5 napon keresztül
 - ezt követően hagyjon ki 2 napot – nincs gyógyszer
- **2. hét**
 - az adagot naponta kétszer vegye be, 5 napon keresztül
 - ezt követően hagyjon ki 2 napot – nincs gyógyszer
- **3. hét**
 - Nincs gyógyszer
- **4. hét**
 - Nincs gyógyszer

Ezt követően kezd egy másik 4 hetes ciklust a fenti séma szerint.

Hogyan kell szedni a gyógyszert?

- A gyógyszert szájon át vegye be.
- A tablettákat egészben, egy pohár vízzel nyelje le.
- A gyógyszert a reggeli és az esti étkezés után 1 órán belül vegye be.
- Mosson kezét, miután megfogta a gyógyszert.

Ha az előírtnál több Lonsurfot vett be

Ha az előírtnál több Lonsurfot vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen egy kórházba. Vigye magával a gyógyszeres doboz(ai)t.

Ha elfelejtette bevenni a Lonsurfot

- Ha elfelejt bevenni egy adagot, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A gyógyszer önmagában vagy bevacizumabbal együtt történő alkalmazása során a következő mellékhatások fordulhatnak elő:

Súlyos mellékhatások

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli (sok mellékhatást, pl. a vörsejtekkel kapcsolatosakat laborvizsgálat mutat ki):

- a „neutrofileknek” nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése (*nagyon gyakori*), láz (*gyakori*) és sokkot okozó vérmérgezés (széptikus sokk) (*ritka*). A tünetek között előfordulhat hidegrázás, láz, izzadás vagy a baktériumok, illetve gombák által okozott fertőzés egyéb jelei (lásd 2. pont).
- Vérszegénység (*nagyon gyakori*). A tünetek között lehet légszomj, fáradékonyság, sápadtság (lásd 2. pont).
- Hányás (*nagyon gyakori*) és hasmenés (*nagyon gyakori*), ami kiszáradáshoz vezethet, ha súlyos vagy hosszantartó.
- Súlyos gyomor-, bélrendszeri problémák: hasfájás (*gyakori*), hasúri folyadékgyülem (*ritka*), vastagbélgyulladás (*nem gyakori*), heveny hasnyálmirigy-gyulladás (*ritka*), teljes bélelzáródás (*nem gyakori*) vagy részleges bélelzáródás (*ritka*). A tünetek közé tartoznak a heves gyomor- és hasi fájdalom, melyekhez hányás társulhat, a teljesen vagy részben elzáródott belek, a láz vagy a hasi duzzanat.
- A vér „vérlemezkéknek” nevezett alkotóelemei számának csökkenése (*nagyon gyakori*). Szokatlan véraláfutással vagy vérzéssel jelentkezhet (lásd 2. pont).
- Tüdőembólia (*nem gyakori*): a tüdő ereiben elakadó vérrög. Légszomjjal, illetve a mellkasban vagy a lábokban jelentkező fájdalommal járhat.
- A gyógyszert kapó betegeknél úgy nevezett intersticiális tüdőbetegséget jelentettek. Tünetei köhögéssel vagy lázzal járó légzési nehézség és légszomj.

Az ilyen súlyos mellékhatások némelyike halálos kimenetelű lehet.

Egyéb mellékhatások

Mondja el kezelőorvosának, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli. Számos mellékhatást – például azokat, amelyek a vörsejteket érintik – laboratóriumi vizsgálattal lehet kimutatni.

Kezelőorvosa ellenőrzi ezeket a mellékhatásokat a vizsgálati eredményekben.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- étvágycsökkenés;
- nagyfokú fáradtság érzése (kimerültség);
- hányinger;
- a „leukocitáknak” nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése – ez fokozhatja a fertőzések kockázatát;
- a szájnyálkahártya duzzanata.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- láz;
- hajhullás;
- testtömeg-csökkenés;
- az ízérzés megváltozása;
- székrekedés;
- általános rossz közérzet;
- az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben;
- a bilirubin nevű vegyület mennyiségének növekedése a vérben – ez a bőr és a szemfehérjék besárgulását okozhatja;
- a limfocitának nevezett fehérvérsejtek alacsony száma - fokozódhat Önnél a fertőzések kockázata;

- a kezek, a lábak vagy a lábfej vizenyős duzzanata;
- szájjüregi fájdalom vagy problémák;
- a nyálkahártyák duzzanata – ez az orr, a torok, a szem, a hüvely, a tüdő vagy a bél nyálkahártyáját érintheti;
- a májenzimek szintjének emelkedése;
- fehérje a vizeletben;
- bőrkiütés, viszkető vagy száraz bőr;
- légszomj, a légutak, a tüdők, a mellkas fertőzései;
- vírusfertőzés;
- ízületi fájdalom;
- szédülés, fejfájás;
- magas vérnyomás;
- fekélyek a szájbán;
- izomfájdalom.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alacsony vérnyomás;
- véralvadási problémák, amelyeknek következtében könnyebben jelentkeznek Önnél vérzések;
- saját szívverés érzése, mellkasi fájdalom;
- kórosan szapora vagy lassú szívverés;
- megnövekedett fehérvérsejtszám;
- a „monocitának” nevezett fehérvérsejtek megnövekedett száma;
- az úgynevezett laktát-dehidrogenáz enzim (LDH) szintjének megemelkedése a vérben;
- a vér alacsony foszfát-, nátrium-, kálium- vagy kalciumszintje;
- a monocitáknak nevezett fehérvérsejtek alacsony száma – ez fokozhatja a fertőzések kockázatát;
- magas vércukorszint, emelkedett húgysavszint, a kreatinin vagy a kálium szintjének emelkedése a vérben;
- gyulladásra utaló laboratóriumi eredmény (a C-reaktív protein szintje nő);
- forgó jellegű szédülés;
- orrfolyás vagy orrvérzés, orrmelléküreg-problémák;
- torokfájás, rekedtség, beszédhang problémák;
- vörös, viszkető szemek, szemfertőzés, könnyezés;
- kiszáradás;
- puffadás, bélgázosság, emésztési zavarok;
- gyulladás az emésztőrendszer alsó szakaszán;
- vizenyő vagy vérzés a bélben;
- gyulladás vagy megnövekedett mennyiségű sav a gyomorban vagy a nyelőcsőben, sav visszaáramlása a nyelőcsőbe (reflux);
- nyelv fájdalom, öklendezés;
- fogszuvasodás, fogproblémák, ínyfertőzések;
- bőrpír;
- fájdalom vagy kellemetlen érzés a karokban vagy a lábakban;
- fájdalom, ideértve a daganatból származó fájdalmat is;
- csontfájdalom, izomgyengeség vagy izomgörcs;
- fázás;
- övsömör (fájdalom és hólyagos bőrkiütések az idegek lefutása mentén, amit a herpesz zoster vírus által okozott ideggyulladás idéz elő);
- májbetegség;
- epehólyag-gyulladás vagy -fertőzés;
- veseelégtelenség;
- köhögés, az orrmelléküregek, a torok fertőzései;
- húgyhólyagfertőzés;
- vér a vizeletben;

- vizeletürítési problémák (vizeletelakadás), a beteg képtelen visszatartani a vizeletét (inkontinencia);
- a menstruációs ciklus megváltozása;
- szorongás;
- nem súlyos idegrendszeri problémák;
- a bőrből kiemelkedő, viszkető kiütés, csalánkiütés, faggyúmirigy-gyulladás;
- a normálnál nagyobb mértékű izzadás, körömbetegségek;
- alvási vagy elalvási problémák;
- érzéskiesés vagy zsibbadás a kezekben vagy a lábakban;
- a tenyér és a talp kivörösödése, duzzanata, fájdalma (kéz-láb szindróma).

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bélgyulladás és bélfertőzés;
- atlétaláb – a lábak gombás vagy élesztőgombás fertőzése;
- a granulocitáknak nevezett fehérvérsejtek alacsony száma – ez fokozhatja a fertőzések kockázatát;
- a nagylábujjak duzzanata, fájdalma;
- az ízületek duzzanata;
- a só szintjének emelkedése a vérben;
- égő érzés, kellemetlen, fokozott vagy hiányzó tapintásérzés;
- ájulás (szinkópe);
- látászavarok: homályos látás, kettős látás, szürkehályog;
- szemszárazság;
- fülfájdalom;
- gyulladás az emésztőrendszer felső szakaszán;
- fájdalom az emésztőrendszer felső vagy alsó szakaszán;
- folyadékgyülem a tüdőben;
- szájszag, ínyp problémák, ínylvérzés;
- kinövések (ún. polipok) a szájüregben;
- gyulladás vagy vérzés a bélben;
- az epevezeték kitágulása;
- kiemelkedő vörös bőr, hólyagképződés, bőrleválás;
- fényérzékenység;
- húgyhólyaggyulladás;
- a vizeletvizsgálati eredmények megváltozása;
- vérrögök képződése, pl. az agyban, a lábakban;
- változások az EKG-n (elektrokardiogramm);
- alacsony összfehérjesszint a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lonsurfot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső dobozon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejáratási idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lonsurf?

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmtabletta

- A készítmény hatóanyagai a trifluridin és tipiracil. Minden filmtabletta 15 mg trifluridint és 6,14 mg tipiracilt tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag – laktóz-monohidrát, hidegen duzzadó keményítő és sztearinsav (lásd 2. pont A Lonsurf laktózt tartalmaz)
 - Filmbevonat – hipromellóz, makrogol (8000), titán-dioxid (E171), és magnézium-sztearát
 - Jelölőfesték – sellak, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), indigókármin alumínium lakk (E132), karnubaviasz és talkum.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta

- A készítmény hatóanyagai a trifluridin és tipiracil. Minden filmtabletta 20 mg trifluridint és 8,19 mg tipiracilt tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag – laktóz-monohidrát, hidegen duzzadó keményítő és sztearinsav (lásd 2. pont A Lonsurf laktózt tartalmaz)
 - Filmbevonat – hipromellóz, makrogol (8000), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172) és magnézium-sztearát
 - Jelölőfesték – sellak, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), indigókármin alumínium lakk (E132), karnubaviasz és talkum.

Milyen a Lonsurf külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmtabletta fehér, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, szürke jelölőfestékkel az egyik oldalán „15”, a másikon „102” és „15 mg” felirattal ellátva.
- A Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmtabletta világos piros, mindkét oldalán domború, kerek filmtabletta, szürke jelölőfestékkel az egyik oldalán „20”, a másikon „102” és „20 mg” felirattal ellátva.

A csomagolás 20 db filmtablettát (2 buborékcsoomagolásban egyenként 10 db tablettát) vagy 40 db filmtablettát (4 buborékcsoomagolásban egyenként 10 db filmtablettát) vagy 60 db filmtablettát (6 buborékcsoomagolásban egyenként 10 db filmtablettát) tartalmaz. A buborékfóliákban nedvességmegkötő anyag is van.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franciaország

Gyártó

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy

Franciaország

Servier (Ireland) Industries Limited
Gorey Road,
Arklow,
Co. Wicklow,
Y14 E284,
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien S.A. Servier Benelux N.V. Tel: +32 (0)2 529 43 11	Lietuva UAB "SERVIER PHARMA" Tel: +370 (5) 2 63 86 28
България Сервие Медикал ЕООД Тел.: +359 2 921 57 00	Luxembourg/Luxemburg S.A. Servier Benelux N.V. Tel: +32 (0)2 529 43 11
Česká republika Servier s.r.o. Tel: +420 222 118 111	Magyarország Servier Hungaria Kft. Tel: +36 1 238 7799
Danmark Servier Danmark A/S Tlf: +45 36 44 22 60	Malta V.J. Salomone Pharma Ltd Tel: + 356 21 22 01 74
Deutschland Servier Deutschland GmbH Tel: +49 (0)89 57095 01	Nederland Servier Nederland Farma B.V. Tel: +31 (0)71 5246700
Eesti Servier Laboratories OÜ Tel: + 372 664 5040	Norge Servier Danmark A/S Tlf: +45 36 44 22 60
Ελλάδα ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ Τηλ: +30 210 939 1000	Österreich Servier Austria GmbH Tel: +43 (1) 524 39 99
España Laboratorios Servier S.L. Tel: +34 91 748 96 30	Polska Servier Polska Sp. z o.o. Tel: +48 (0) 22 594 90 00
France Les Laboratoires Servier Tel: +33 (0)1 55 72 60 00	Portugal Servier Portugal, Lda Tel.: +351 21 312 20 00
Hrvatska Servier Pharma, d. o. o. Tel.: +385 (0)1 3016 222	România Servier Pharma SRL Tel: +4 021 528 52 80
Ireland Servier Laboratories (Ireland) Ltd. Tel: +353 (0)1 663 8110	Slovenija Servier Pharma d. o. o. Tel.: +386 (0)1 563 48 11
Ísland	Slovenská republika

Servier Laboratories c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000	Servier Slovensko spol. s r.o. Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11
Italia Servier Italia S.p.A. Tel: +39 06 669081	Suomi/Finland Servier Finland Oy P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ: +357 22741741	Sverige Servier Sverige AB Tel: +46 (0)8 522 508 00
Latvija SIA Servier Latvia Tel: +371 67502039	United Kingdom (Northern Ireland) Servier Laboratories (Ireland) Ltd Tel: +44 (0)1753 666409

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.