

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lonsurf 15-il mg/6.14 mg pilloli miksija b'rita

Lonsurf 20 mg/8.19 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Lonsurf 15-il mg/6.14 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 15-il mg trifluridine u 6.14 mg tipiracil (bħala hydrochloride).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 90.735 mg ta' lactose monohydrate.

Lonsurf 20 mg/8.19 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg trifluridine u 8.19 mg tipiracil (bħala hydrochloride).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 120.980 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Lonsurf 15-il mg/6.14 mg pilloli miksija b'rita

Il-pillola miksija b'rita hija bajda, mżaqqa miż-żewġ naħat, tonda, b'dijametru ta' 7.1 mm u ħxuna ta' 2.7 mm, b''15' stampata fuq naħa waħda, u '102' u '15 mg' fuq in-naħa l-oħra, b'linka griża.

Lonsurf 20 mg/8.19 mg pilloli miksija b'rita

Il-pillola miksija b'rita hija ħamra ċara, mżaqqa miż-żewġ naħat, tonda, b'dijametru ta' 7.6 mm u ħxuna ta' 3.2 mm, b''20' stampata fuq naħa waħda, u '102' u '20 mg' fuq in-naħa l-oħra, b'linka griża.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer kolorettali

Lonsurf huwa indikat flimkien ma' bevacizumab għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer kolorettali metastatiku (CRC) li rċevew żewġ korsijiet ta' kontra l-kanċer qabel, inkluż kimoterapiji bbażati fuq fluoropyrimidine, oxaliplatin u irinotecan, aġenti kontra l-VEGF, u/jew aġenti kontra l-EGFR.

Lonsurf huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti li jbatu mill-kanċer kolorettali metastatiku li kienu kkurati qabel, jew mhumiex meqjusa kandidati għal, b'terapiji disponibbli inkluż kimoterapiji bbażati fuq fluoropyrimidine, oxaliplatin u irinotecan, aġenti kontra l-VEGF, u aġenti kontra l-EGFR.

Kanċer gastriku

Lonsurf huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti li jbatu mill-kanċer gastriku metastatiku li jinkludi adenokarcinoma tal-ġunzjoni gastroesofagali, li kienu kkurati qabel b'tal-inqas żewġ korsijiet ta' kura sistemika preċedenti għal marda avanzata (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Lonsurf għandu jinghata b'riċetta minn tobbja b'esperjenza fl-għoti ta' terapija kontra l-kanċer.

Požoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Lonsurf fl-adulti, bħala monoterapija jew flimkien ma' bevacizumab, hija ta' 35 mg/m²/doża mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum fil-Jiem 1 sa 5 u l-Jiem 8 sa 12 ta' kull ċiklu ta' 28-jum sakemm il-marda tipprogressa jew sakemm isseħħ tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 4.4).

Meta Lonsurf jintuża flimkien ma' bevacizumab għat-trattament ta' CRC metastatiku, id-doża ta' bevacizumab hija ta' 5 mg/kg tal-piż tal-gisem mogħtija darba kull ġimagħtejn. Jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni shiħa fuq il-prodott għal bevacizumab.

Id-doża hijaa kkalkolata skont l-erja tas-superfiċje tal-gisem (body surface area, BSA) (ara Tabella 1). Id-doża ma għandhiex taqbeż it-80 mg/doża.

Jekk id-dożiet jinqabżu jew jinżammu, il-pazjent ma għandux ipatti għad-doži maqbuża.

Tabella 1 - Il-kalkolazzjoni tad-doża inizjali skont il-BSA

| Doża tal-bidu | BSA (m ²) | Doża f'mg (2x kuljum) | Pilloli għal kull doża (2x kuljum) | | Id-doża (mg) totali f'jum |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------|---------------------------|
| | | | 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 |

Aġġustamenti tad-doża rakkomandati

L-aġġustamenti tad-doża jistgħu jkunu meħtieġa abbażi tas-sigurtà individwali u t-tollerabilità.

Huwa permess massimu ta' 3 tnaqqis fid-doża għal doża minima ta' 20 mg/m² darbtejn kuljum. Mhijiex permessa żieda fid-doża wara li tkun tnaqqset.

F'każ ta' tossiċitajiet ematoloġiċi u/jew li mhumiex ematoloġiċi l-pazjenti għandhom isegwu l-kriterja tal-interruzzjoni, it-tkomplija mill-ġdid u t-tnaqqis dikjarata f'Tabella 2, Tabella 3 u Tabella 4.

Tabella 2 Il-kriterja tal-interruzzjoni tad-doża u tat-tkomplija mill-ġdid għal tossiċitajiet ematoloġiċi relatati mal-majelosuppressjoni

| Parametru | Kriterja tal-interruzzjoni | Kriterja tat-tkomplija mill-ġdid ^a |
|------------|----------------------------|---|
| Newtrofili | < 0.5 × 10 ⁹ /L | ≥ 1.5 × 10 ⁹ /L |
| Platelets | < 50 × 10 ⁹ /L | ≥ 75 × 10 ⁹ /L |

^a Kriterja tat-tkomplija mill-ġdid applikata għall-bidu taċ-ċiklu li jmiss għall-pazjenti kollha irrispettivament dwar jekk il-kriterja tal-interruzzjoni ntlahqitx jew le.

Tabella 3 - Modifikazzjonijiet tad-doża rakkomandanti ta' Lonsurf f'każ ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi

| Reazzjoni avversa | Modifikazzjonijiet tad-doża rakkomandanti |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Newtropsenja bid-deni • CTCAE* Newtropsenja tal-Grad 4 (<math>0.5 \times 10^9/L</math>) jew tromboċitopenija (<math>25 \times 10^9/L</math>) li tirriżulta f'aktar minn ġimgħa dewmien fil-bidu taċ-ċiklu li jmiss • CTCAE* reazzjoni avversa mhux ematoloġika tal-Grad 3 jew tal-Grad 4; minbarra dardir u/jew rimettar tal-Grad 3 ikkontrollat minn terapija antiemetika jew dijarea li tirispondi għal prodotti mediċinali ta' kontra d-dijareja. | <ul style="list-style-type: none"> • Interrompi d-dożaġġ sakemm it-tossicità tinżel għal Grad 1 jew għall-linja bażi. • Meta d-dożaġġ jerga' jitkompla mill-ġdid, naqqas il-livell tad-doża b'5 mg/m²/doża mil-livell tad-doża ta' qabel (Tabella 4). • It-tnaqqis fid-doża huwa permess sa doża minima ta' 20 mg/m²/doża darbtejn kuljum (jew 15 mg/m²/doża darbtejn kuljum f'indeboliment sever tal-kliwi). • Iżżidx id-doża wara li tkun giet imnaqqsa. |

* Terminoloġija komuni għal reazzjonijiet avversi

Tabella 4 - Tnaqqis tad-doża skont il-BSA

| Doża mnaqqsa | BSA (m ²) | Doża f' mg (2x kuljum) | Pilloli għal kull doża (2x kuljum) | | Id-doża (mg) totali f'jum |
|---|-----------------------|------------------------|------------------------------------|----------------|---------------------------|
| | | | 15 mg/6.14 mg | 20 mg/8.19 mg | |
| Tnaqqis fid-doża ta' livell 1: Minn 35 mg/m² sa 30 mg/m² | | | | | |
| 30 mg/m² | < 1.09 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| | 1.09 - 1.24 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| | 1.25 - 1.39 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| | 1.40 - 1.54 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| | 1.55 - 1.69 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| | 1.70 - 1.94 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| | 1.95 - 2.09 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| | 2.10 - 2.28 | 65 | 3 | 1 | 130 |
| ≥ 2.29 | 70 | 2 | 2 | 140 | |
| Tnaqqis fid-doża ta' livell 2: Minn 30 mg/m² sa 25 mg/m² | | | | | |
| 25 mg/m² | < 1.10 | 25 ^a | 2 ^a | 1 ^a | 50 ^a |
| | 1.10 - 1.29 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| | 1.30 - 1.49 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| | 1.50 - 1.69 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| | 1.70 - 1.89 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| | 1.90 - 2.09 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| | 2.10 - 2.29 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| | ≥ 2.30 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| Tnaqqis fid-doża ta' livell 3: Minn 25 mg/m² sa 20 mg/m² | | | | | |
| 20 mg/m² | < 1.14 | 20 | 0 | 1 | 40 |
| | 1.14 - 1.34 | 25 ^a | 2 ^a | 1 ^a | 50 ^a |
| | 1.35 - 1.59 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| | 1.60 - 1.94 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| | 1.95 - 2.09 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| | 2.10 - 2.34 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| | ≥ 2.35 | 50 | 2 | 1 | 100 |

^a Wara doża totali tal-jum ta' 50 mg, il-pazjenti għandhom jieħdu 1 x 20 mg/8.19 mg pillola u 2 x 15 mg/6.14 mg pilloli filgħaxija.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

- *Indeboliment hafif tal-kliwi (CrCl 60 sa 89 mL/min) jew indeboliment moderat tal-kliwi (CrCl 30 sa 59 mL/min)*

Mhux rakkomandat agġustament tad- doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

- *Indeboliment sever tal-kliwi (CrCl 15 sa 29 mL/min)*

Għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 20 mg/m² darbtejn kuljum (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Tnaqqis ta' doża waħda għal doża minima ta' 15 mg/m² darbtejn kuljum hija permessa abbażi tas-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu (ara t-Tabella 5). Mhijiex permessa żieda fid-doża wara li din tkun tnaqqset.

Fil-każ ta' tossiċitajiet ematoloġiċi u/jew mhux ematoloġiċi, il-pazjenti għandhom isegwu l-kriterji ta' interruzzjoni, tkomplija u tnaqqis tad-doża msemmija fit-Tabella 2, it-Tabella 3 u t-Tabella 5.

Tabella 5 – Doża tal-bidu u tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi skont il-BSA

| Doża mnaqqsa | BSA (m ²) | Doża f' mg (2x daily) | Pilloli għal kull doża (2x kuljum) | | Doża totali ta' kuljum (mg) |
|--|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------|-----------------------------|
| | | | 15 mg/6.14 mg | 20 mg/8.19 mg | |
| Doża tal-bidu | | | | | |
| 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 |
| Tnaqqis fid-doża: Minn 20 mg/m² għal 15 mg/m² | | | | | |
| 15 mg/m² | < 1.15 | 15 | 1 | 0 | 30 |
| | 1.15 – 1.49 | 20 | 0 | 1 | 40 |
| | 1.50 – 1.84 | 25 ^a | 2 ^a | 1 ^a | 50 ^a |
| | 1.85 – 2.09 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| | 2.10 – 2.34 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| | ≥ 2.35 | 40 | 0 | 2 | 80 |

^a F' doża totali ta' kuljum ta' 50 mg, il-pazjenti għandhom jieħdu 1 x 20 mg/8.19 mg pillola filgħodu u 2 x 15 mg/6.14 mg pilloli filgħaxija.

- *Mard tal-kliwi tal-aħħar stadju (CrCl taht 15 mL/min jew li jeħtieġu dijalizi)*

L-għoti mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b' mard tal-kliwi tal-aħħar stadju minhabba li ma hemmx data disponibbli għal dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

- *Indeboliment hafif tal-fwied*

Mhux rakkomandat agġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

- *Indeboliment moderat jew sever tal-fwied*

L-għoti mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-linja bażi moderat jew sever tal-fwied (Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer [NCI, National Cancer Institute] definiti minn total ta' bilirubin > 1.5 x ULN) peress li hi osservata incidenza oġhla ta' iperbilirubinemja ta' Grad 3 jew 4

f'pazjenti b'indeboliment tal-linja bażi moderat tal-fwied, għalkemm dan hu bbażat fuq *data* limitata hafna (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti ≥ 65 sena (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2).
Id-data dwar l-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti li għandhom aktar minn 75 sena hija limitata.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma hemmx użu relevanti ta' Lonsurf fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet tal-kanċer kolorettali metastatiku u kanċer gastriku metastatiku.

Razza

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża abbażi tar-razza tal-pazjent (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Hemm data limitata dwar Lonsurf f'pazjenti Suwed/Afrikani Amerikani imma ma hemmx raġuni bijoloġika li wiehed jistenna kwalunkwe differenza bejn dan is-sottogrupp u l-popolazzjoni generali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Lonsurf huwa għal użu mill-ħalq. Il-pilloli għandhom jittieħdu ma' tazza ilma fi żmien siegħa wara li jitlestew l-ikket ta' filgħodu u filgħaxija.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trażżin tal-mudullun

Lonsurf ikkawża żieda fl-inċidenza tal-majelosuppressjoni inkluż anemija, newtropenija, lewkopenija, u tromboċitopenija.

L-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem għandu jiġi akkwistat qabel il-bidu tat-terapija u kif meħtieġ għall-monitoraġġ tal-effett tossiku, imma mill-anqas, qabel kull ċiklu ta' kura.

Il-kura ma għandhiex tinbesa jekk l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC – Absolute Neutrophil Count) huwa $< 1.5 \times 10^9/L$, jekk l-għadd tal-platelets hu $< 75 \times 10^9/L$, jew jekk il-pazjent għandu effett tossiku mhux ematoloġiku klinikament rilevanti tal-Grad 3 jew 4 mhux riżolt minn kuri ta' qabel.

Gew irrapportati infezzjonijiet serji wara l-kura b'Lonsurf (ara sezzjoni 4.8). Minhabba li l-maġġoranza tagħhom gew irrapportati fil-kuntest tat-trażżin tal-mudullun, il-kundizzjoni tal-pazjent għandha tkun immonitorjata mill-qrib, u miżuri xierqa, bħall-aġenti ta' kontra l-mikrobi u l-fattur li jstimola l-kolonji ta' granulociti (G-CSF), għandhom ikunu mogħtija kif indikat klinikament. Fl-istudji REOURSE, TAGS u SUNLIGHT, 9.4%, 17.3 % u 19.5 % tal-pazjenti fil-grupp Lonsurf rispettivament irċevew G-CSF primarjament għall-użu terapewtiku. Fl-istudju SUNLIGHT, 29.3 % tal-pazjenti fil-grupp ta' Lonsurf b'bevacizumab irċevew G-CSF inkluż 16.3 % għal użu terapewtiku.

Tossiċità gastrointestinali

Lonsurf ikkawża żieda fl-inċidenza ta' effetti tossiċi gastrointestinali inkluż id-dardir, rimettar u dijarea.

Pazjenti bid-dardir, rimettar, dijarea u effetti tossiċi gastrointestinali oħrajn għandhom ikunu mmonitorjati b'attenzjoni, u miżuri kontra t-tqallih, kontra d-dijarea u oħrajn, bħat-terapija ta' sostituzzjoni ta' fluwidu/elettrolit, għandhom ikunu mogħtija kif indikat klinikament. Il-

modifikazzjonijiet tad-doża (dewmien u/jew tnaqqis) għandhom jiġu applikati kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Lonsurf mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (tneħħija tal-kreatinina [CrCl] < 15 mL/min jew ħtieġa ta' dijalizi), minhabba li Lonsurf ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

L-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi (AEs) hija simili f'sottogruppi b'funzjoni normali tal-kliewi (CrCl ≥ 90 mL/min), indeboliment tal-kliewi ħafif (CrCl = 60 sa 89 mL/min) jew moderat (CrCl = 30 sa 59 mL/min). Madankollu, l-inċidenza ta' AEs serji, severi u AEs li jwasslu għal modifikazzjoni fid-doża għandha tendenza li tiżdied iktar kemm javvanzaw il-livelli tal-indeboliment tal-kliewi. Barraminhekk, esponiment oġġla ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride kien osservat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi jew pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Il-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (CrCl = 15 sa 29 mL/min) u doża tal-bidu aġġustata ta' 20 mg/m² darbtejn kuljum kellhom profil ta' sigurtà konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' Lonsurf f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali jew b'indeboliment ħafif tal-kliewi. L-esponiment tagħhom għal trifluridine kien simili għal dak ta' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali u l-esponiment tagħhom għal tipiracil hydrochloride żdied meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Il-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib meta jiġu kkurati b'Lonsurf; il-pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi għandhom ikunu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti għall-effetti tossiċi ematoloġiċi.

Indeboliment tal-fwied

Lonsurf mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-linja bażi moderat jew sever tal-fwied (Kriterji tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer [NCI] tal-Grupp C u D definiti minn total ta' bilirubin > 1.5 x ULN), peress li hi osservata inċidenza oġġla ta' iperbilirubinemja ta' Grad 3 jew 4 f'pazjenti b'indeboliment tal-linja bażi moderat tal-fwied, għalkemm dan hu bbażat fuq *data* limitata ħafna (ara sezzjoni 5.2)

Proteinurija

Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-proteinurija permezz ta' analiżi tal-awrina bid-dipstick qabel il-bidu ta' u waqt it-terapija (ara sezzjoni 4.8).

Intolleranza għal-lactose

Lonsurf fih il-lactose. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza tal-galactose, id-defiċjenza ta' lactase totali jew malassorbiment tal-glucose-galactose ma għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* indikaw li trifluridine, tipiracil hydrochloride u 5-[trifluoromethyl] uracil (FTY) ma inibixxux l-attività tal-iżoformi taċ-ċitokromu P450 (CYP) tal-bnedmin. Evalwazzjoni *in vitro* indikat li trifluridine, tipiracil hydrochloride u FTY ma kellhomx effett ta' induzzjoni fuq l-iżoformi CYP tal-bnedmin (ara sezzjoni 5.2).

Studji *in vitro* indikaw li trifluridine huwa sottostrat għat-trasportaturi tan-nukleosajd CNT1, ENT1 u ENT2. Għaldaqstant, għandha tintuża l-kawtela meta tuża prodotti mediċinali li jinteraġixxu ma' dawn it-trasportaturi. Tipiracil hydrochloride kien sottostrat ta' OCT2 u MATE1, għaldaqstant, il-konċentrazzjoni tista' tiżdied meta Lonsurf jingħata b'mod konkomitanti ma' inibituri ta' OCT2 jew MATE1.

Il-kawtela hija meħtieġa waqt l-użu ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' thymidine kinase tal-bnedmin, eż., zidovudine. Prodotti mediċinali bħal dawn, jekk użati b'mod konkomitanti ma' Lonsurf, jistgħu jikkompetu mal-effettur, trifluridine, għall-attivazzjoni permezz ta' thymidine kinases. Għaldaqstant, waqt l-użu ta' prodotti mediċinali antivirali li huma sottostrati ta' thymidine kinase tal-bnedmin, immonitorja għat-tnaqqis possibbli fl-effikaċja tal-prodott mediċinali antivirali, u kkunsidra l-bidla għal prodott mediċinali antivirali alternattiv li mhuwiex sottostrat ta' thymidine kinase tal-bnedmin bħal lamivudine, didanosine u abacavir (ara sezzjoni 5.1).

Mhuwiex magħruf jekk Lonsurf inaqqasx l-effettività tal-kontraċettivi ormonali. Għaldaqstant, nisa li jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Abbaži ta' sejbiet fl-annimali, trifluridine jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta mogħti lil nisa tqal. In-nisa għandhom jevitaw li jinqabdu tqal waqt li qegħdin jiehdu Lonsurf u sa 6 xhur wara li tintemm il-kura. Għaldaqstant, in-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi hafna waqt li qed jiehdu Lonsurf u sa 6 xhur wara li jwaqqfu l-kura. Attwalment mhuwiex magħruf jekk Lonsurf jistax inaqqas l-effettività ta' kontraċettivi ormonali, u għaldaqstant in-nisa li qegħdin jużaw kontraċettivi ormonali għandhom iżidu metodu ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera. Irġiel b'sieħba li jista' jkollha t-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effikaċi waqt il-kura u sa 6 xhur wara t-twaqqif tal-kura.

Tqala

Għall-Lonsurf m'hemmx *data* limitata dwar l-użu f'nisa tqal. Abbaži tal-mekkanizmu ta' azzjoni, trifluridine huwa suspettat li jikkawża malformazzjonijiet kongenitali meta mogħti waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Lonsurf m'għandux jingħata waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-ttrattament b'Lonsurf minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Lonsurf jew il-metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali urew l-eliminazzjoni ta' trifluridine, tipiracil hydrochloride u/jew il-metaboliti tagħhom fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-ttrattament b'Lonsurf.

Fertilità

Ma hemmx *data* fuq l-effetti ta' Lonsurf fuq il-fertilità tal-bniedem. Riżultati ta' studji fl-annimali ma indikawx effett ta' Lonsurf fuq il-fertilità tal-irġiel jew in-nisa (ara sezzjoni 5.3). Pazjenti li jixtiequ jnisslu tarbija għandhom jiġu avżati biex ifittxu konsulenza riproduttiva u krijokonservazzjoni ta' jew l-ovum jew l-isperma qabel ma jibdeu it-ttrattament b'Lonsurf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lonsurf m'għandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ghejja, sturdament jew thossok ma tiffaħx jistgħu jsehħu waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju ta' profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji osservati f'pazjenti li qed jirċievu Lonsurf huma trażzin tal-mudullun u tossiċità gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).

Lonsurf bhala monoterapija

Il-profil ta' sikurezza ta' Lonsurf bhala monoterapija huwa bbażat fuq id-*data* miġbura minn 1114-il pazjent b'kanċer kolorettali metastatiku jew gastriku fi studji kliniċi kkontrollati ta' fażi III.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 30\%$) huma newtrogenija (53% [$34\% \geq$ Grad 3]), dardir (31% [$1\% \geq$ Grad 3]), għejja (31% [$4\% \geq$ Grad 3]), u anemija (30% [$11\% \geq$ Grad 3]).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 2\%$) li rriżultaw fit-twaqqif tal-kura, tnaqqis tad-doża, dewmien tad-doża jew interruzzjoni tad-doża kienu newtrogenija, anemija, għejja, lewkopenija, tromboċitopenja, dijarea, u dardir.

Lonsurf flimkien ma' bevacizumab

Il-profil ta' sikurezza ta' Lonsurf flimkien ma' bevacizumab huwa bbażat fuq id-*data* minn 246 pazjent b'kanċer kolorettali metastatiku fl-istudju kkontrollat ta' fażi 3 (SUNLIGHT).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 30\%$) huma newtrogenija (69% [$48\% \geq$ Grad 3]), għejja (35% [$3\% \geq$ Grad 3]), u nawżja (33% [$1\% \geq$ Grad 3]).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 2\%$) li rriżultaw fi twaqqif tat-trattament, tnaqqis tad-doża, dewmien fid-doża, jew interruzzjoni tad-doża ta' Lonsurf meta użat flimkien ma' bevacizumab kienu newtrogenija, għejja, tromboċitopenija, nawżja u anemija.

Meta Lonsurf jintuża flimkien ma' bevacizumab, il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi li ġejjin żdiedet meta mqabbla ma' Lonsurf bhala monoterapija: newtrogenija (69% vs 53%), newtrogenija severa (48% vs 34%), tromboċitopenija (24% vs 16%), stomatite (11% vs 6%).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati minn 533 pazjent ikkurati bil-kanċer kolorettali metastatiku fl-istudju kliniku kkontrollat minn placebo tal-Fażi III (RECOURSE), it-335 pazjent ikkurati bil-kanċer gastriku metastatiku fl-istudju kliniku kkontrollat minn placebo tal-Fażi III (TAGS), il-246 pazjent trattati b'Lonsurf f' monoterapija u l-246 pazjent trattati b'Lonsurf flimkien ma' bevacizumab għal kanċer kolorettali metastatiku fl-istudju kliniku kkontrollat ta' Fażi III (SUNLIGHT) huma murija f' Tabella 6. Dawn huma klassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) u t-terminu xieraq mid-Dizzjunarju Mediku għal Attivitajiet Regulatorji (MedDRA) huwa użat sabiex jiddeskrivi ċerta reazzjoni tal-medicina u s-sintomi tagħha u kundizzjonijiet relatati.

Reazzjonijiet avversi magħrufa li jsehħu b'Lonsurf wahdu jew b'bevacizumab jistgħu jsehħu waqt it-trattament b'dawn il-prodotti medicinali f'daqqa, anke jekk dawn ir-reazzjonijiet ma ġewx irrapportati fi provi kliniċi b'terapija kombinata.

Ir-reazzjonijiet avversi huma klassifikati skont il-frekwenzi tagħhom. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); u rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$).

Ma' kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni skont is-serjeta' tagħhom.

Tabella 6 - Reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudji kliniċi f'pazjenti kkurati b'Lonsurf

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA) ^a | Reazzjonijiet avversi | Frekwenza | |
|---|---|--------------|--------------------------|
| | | Monoterapija | Flimkien ma' bevacizumab |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Infezzjoni tal-passaġġ respiratorju t'isfel | Komuni | - |
| | Sepsis newtrogenika | Mhux komuni | - |
| | Infezzjoni tal-apparat biljari | Mhux komuni | - |
| | Infezzjoni | Mhux komuni | Komuni |
| | Infezzjoni fil-passaġġ urinarju | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Infezzjoni batterjali | Mhux komuni | - |
| | Infezzjoni Candida | Mhux komuni | - |
| | Konguntivite | Mhux komuni | - |
| | Ħruq ta' Sant'Antnin | Mhux komuni | - |
| | Influenza | Mhux komuni | - |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA) ^a | Reazzjonijiet avversi | Frekwenza | |
|---|--|--------------|--------------------------|
| | | Monoterapija | Flimkien ma' bevacizumab |
| | Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq | Mhux komuni | - |
| | Enterite infettiva | Rari | - |
| | Xokk septiku ^b | Rari | - |
| | Ġingivite | Rari | Mhux komuni |
| | Tinea pedis | Rari | - |
| Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inkluż ċisti u polipi) | Ugħigh tal-kanċer | Mhux komuni | - |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Anemija | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Newtopenija | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Lewkopenija | Komuni hafna | Komuni |
| | Tromboċitopenija | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Newtopenija bid-deni | Komuni | Mhux komuni |
| | Limfopenija | Komuni | Komuni |
| | Panċitopenija | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Eritropenija | Mhux komuni | - |
| | Lewkoċitożi | Mhux komuni | - |
| | Monoċitopenija | Mhux komuni | - |
| | Monoċitożi | Mhux komuni | - |
| Granuloċitopenija | Rari | - | |
| Disturbi fil-metaboliżmu u fin-nutrizzjoni | Aptit imnaqqas | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Ipoalbuminemija | Komuni | Mhux komuni |
| | Deidrazzjoni | Mhux komuni | - |
| | Iperglicemija | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Iperkalemija | Mhux komuni | - |
| | Ipokalcemija | Mhux komuni | - |
| | Ipokalemija | Mhux komuni | - |
| | Iponatremija | Mhux komuni | - |
| | Ipofosfatemja | Mhux komuni | - |
| | Gotta | Rari | - |
| | Ipernatremija | Rari | - |
| Disturbi psikjatriċi | Anzejtà | Mhux komuni | - |
| | Insomnija | Mhux komuni | - |
| Disturbi tas-sistema nervuża | Disgewżja | Komuni | Komuni |
| | Sturdament | Mhux komuni | Komuni |
| | Ugħigh ta' ras | Mhux komuni | Komuni |
| | Newropatija periferali | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Parestesija | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Letargija | Mhux komuni | - |
| | Newrotossicità | Mhux komuni | - |
| | Sensazzjoni ta' hruq | Rari | - |
| | Disestesija | Rari | - |
| | Iperestesija | Rari | - |
| | Ipoestesija | Rari | - |
| | Sinkope | Rari | - |
| | Disturbi fl-ġhajnejn | Katarretti | Rari |
| Diplopja | | Rari | - |
| Ġhajn xotta | | Rari | - |
| Viżjoni mċajpra | | Rari | - |
| Akutezza viżwali mnaqqsa | | Rari | - |
| Disturbi fil-widna u fis-sistema labirintika | Vertigo | Mhux komuni | - |
| | Skonfort fil-widnejn | Rari | - |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA) ^a | Reazzjonijiet avversi | Frekwenza | |
|---|------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| | | Monoterapija | Flimkien ma' bevacizumab |
| Disturbi tal-qalb | Angina pectoris | Mhux komuni | - |
| | Arritmija | Mhux komuni | - |
| | Palpitazzjonijiet | Mhux komuni | - |
| Disturbi vaskulari | Ipertensjoni | Mhux komuni | Komuni |
| | Fwawar | Mhux komuni | - |
| | Ipotensjoni | Mhux komuni | - |
| | Embolizmu | Rari | - |
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali | Dispnea | Komuni | Komuni |
| | Embolizmu pulmonarju ^b | Mhux komuni | - |
| | Disfonija | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Sogħla | Mhux komuni | - |
| | Epistassi | Mhux komuni | - |
| | Rinorea | Rari | Mhux komuni |
| | Ugħigh fl-orofaringi | Rari | - |
| | Effużjoni plewrali | Rari | - |
| Disturbi gastrointestinali | Dijarrea | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Remettar | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Nawżja | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Ugħigh addominali | Komuni | Komuni |
| | Stomatite | Komuni | Komuni hafna |
| | Konstipazzjoni | Komuni | Komuni |
| | Ileus | Mhux komuni | - |
| | Emorragija gastrointestinali | Mhux komuni | - |
| | Kolite | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Ulċerazzjoni fil-ħalq | Mhux komuni | Komuni |
| | Disturbi orali | Mhux komuni | Komuni |
| | Distensjoni addominali | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Infjammazzjoni anali | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Dispepsja | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Flatulenza | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Gastrite | Mhux komuni | - |
| | Marda tar-rifluss gastro-esofagali | Mhux komuni | - |
| | Glossite | Mhux komuni | - |
| | Tbattil gastriku indebolit | Mhux komuni | - |
| | Taqliegħ | Mhux komuni | - |
| | Disturb tas-snien | Mhux komuni | - |
| | Axxite | Rari | - |
| | Pankreatite akuta | Rari | - |
| | Subileus | Rari | - |
| | Riħa ħażina fil-ħalq | Rari | - |
| | Polip tal-ħalq | Rari | - |
| | Emorragija gastrointestinali | Rari | - |
| | Fsada ġingivali | Rari | - |
| | Esofaġite | Rari | - |
| | Marda perjodentali | Rari | - |
| | Proktalgija | Rari | - |
| | Rifluss gastrite | Rari | - |
| | Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Iperbilirubinimja | Komuni |
| Epatotossicità | | Mhux komuni | - |
| Dilatazzjoni biljari | | Rari | - |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda | Alopeċja | Komuni | Komuni |
| | Ġilda xotta | Komuni | Komuni |
| | Prurite | Komuni | Mhux komuni |
| | Raxx | Komuni | Mhux komuni |

| Sistema tal-Klassifika tal-Organi (MedDRA) ^a | Reazzjonijiet avversi | Frekwenza | |
|--|---|--------------|--------------------------|
| | | Monoterapija | Flimkien ma' bevacizumab |
| | Disturbi fid-dwiefer | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Sindromu ta' eritrodižestiżja palmari-plantari ^c | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Akne | Mhux komuni | - |
| | Iperidroži | Mhux komuni | - |
| | Urtikarja | Mhux komuni | - |
| | Nuffata | Rari | - |
| | Eritema | Rari | - |
| | Reazzjoni ta' fotosensittività | Rari | - |
| | Ġilda titqaxxar | Rari | - |
| Disturbi muskuloskeletalni u fit-tessut konnettiv | Artralġja | Mhux komuni | Komuni |
| | Mijalġja | Mhux komuni | Komuni |
| | Dgħufija muskolari | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Ugħigh fl-estremittajiet | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Ugħigh fl-ghadam | Mhux komuni | - |
| | Skomfort fir-riglejn u fid-dirghajn | Mhux komuni | - |
| | Spazmi fil-muskoli | Mhux komuni | - |
| | Nefha fil-ġogi | Rari | - |
| Disturbi renali u urinarji | Proteinurija | Komuni | Mhux komuni |
| | Insuffiċjenza tal-kliwi | Mhux komuni | - |
| | Ematurja | Mhux komuni | - |
| | Disturbi biex tgħaddi l-awrina | Mhux komuni | - |
| | Ċistite mhux infettiva | Rari | - |
| | Lewkoċiturja | Rari | - |
| Disturbi tas-sistema riproduttiva u tas-sider | Disturbi menstrwali | Rari | Mhux komuni |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet tas-sit ta' amministrazzjoni | Għeja | Komuni hafna | Komuni hafna |
| | Deni | Komuni | Mhux komuni |
| | Infjammazzjoni tal-mukoża | Komuni | Mhux komuni |
| | Thossok ma tiflaħx | Komuni | - |
| | Edema | Komuni | - |
| | Deterjorazzjoni ġenerali tas-saħħa fiżika | Mhux komuni | - |
| | Ugħigh | Mhux komuni | Mhux komuni |
| | Sensazzjoni ta' bidla fit-temperatura tal-ġisem | Mhux komuni | - |
| | Kseroži | Rari | - |
| Investigazzjonijiet | Tnaqqis fil-piż | Komuni | Komuni |
| | Żieda fl-enzima tal-fwied | Komuni | Komuni |
| | Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmi | Komuni | Mhux komuni |
| | Żieda ta' lactate dehydrogenase fid-demmi | Mhux komuni | - |
| | Proteina C-reattiva miżjuda | Mhux komuni | - |
| | Żieda tal-kreatinina fid-demmi | Mhux komuni | - |
| | Żieda tal-urea fid-demmi | Mhux komuni | - |
| | Tnaqqis fl-ematokrit | Mhux komuni | - |
| | Proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) miżjud | Mhux komuni | - |
| | Ħin ta' thromboplastin parzjali attiv imtawwal | Rari | - |
| | QT tal-elettrokardjogramma mtawwal | Rari | - |
| | Tnaqqis fil-livelli tal-proteini totali | Rari | - |

- Termini preferuti differenti tal-MedDRA li kienu meqjusa klinikament simili kienu miġbura f'terminu wiehed.
- Ġew irrapporati każi fatali.
- Reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u fis-saqajn

Anzjani

Pazjenti fl-età ta' 65 sena jew akbar li rċievu Lonsurf bhala monoterapija kellhom inċidenza oghla ($\geq 5\%$) tal-avvenimenti avversi relatati mat-trattament li ġejjin meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena:

Newtrogenija (58.9 % vs 48.2 %), newtrogenija severa (41.3 % vs 27.9 %), anemija (36.5 % vs 25.2 %), anemija severa (14.1 % vs 8.9 %), aptit imnaqqas (22.6 % vs 17.4 %), u tromboċitopenija (21.4 % vs 12.1 %).

Meta Lonsurf jintuża flimkien ma' bevacizumab, pazjenti ta' età ta' 65 sena jew iktar kellhom inċidenza għola ($\geq 5\%$) tal-avvenimenti avversi relatati mat-trattament meta kkomparati ma' pazjenti iżgħar minn 65 sena: newtrogenija (75.0% vs 65.1%), newtrogenija severa (57.0% vs 41.8%), għejja (39.0% vs 32.2%), tromboċitopenija (28.0% vs 20.5%), u stomatite (14.0% vs 8.9%).

Infezzjonijiet

Fl-istudji kliniċi tal-Fażi III kkontrollati minn placebo, infezzjonijiet relatati mal-kura sehhew b' mod aktar frekwenti f' pazjenti kkurati b' Lonsurf (5.8%) meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo (1.8%). Fl-istudju kliniku flimkien ma' bevacizumab, infezzjonijiet relatati mat-trattament sehhew b' mod simili f' pazjenti li rċewew Lonsurf b' bevacizumab (2.8 %) meta kkomparati ma' pazjenti trattati b' Lonsurf (2.4 %).

Proteinurija

Fl-istudji kliniċi kkontrollati minn placebo tal-Fażi III, proteinurija relatata mal-kura sehhew b' mod aktar frekwenti f' pazjenti kkurati b' Lonsurf (1.8%) meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo (0.9%), fejn kollha kienu ta' Grad 1 jew 2 fis-severità tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju kliniku flimkien ma' bevacizumab, pazjent wiehed li rċieva Lonsurf ma' bevacizumab (0.4%) rrapporta protejnurja relatata mat-trattament li kienet ta' Grad 2 u l-ebda mill-pazjenti trattati b' Lonsurf (ara sezzjoni 4.4).

Radjoterapija

Kien hemm inċidenza kemxejn oghla ta' reazzjonijiet avversi ematologiċi u relatati mal-majelosuppressjoni b' mod ġenerali għal pazjenti li rċewew radjoterapija minn qabel meta mqabbla ma' pazjenti mingħajr radjoterapija minn qabel f' RECOURSE (54.6% kontra 49.2%, rispettivament), ta' min jinnota li n-newtrogenija bid-deni kienet oghla f' pazjenti kkurati b' Lonsurf li rċewew radjoterapija minn qabel vs. dawk li ma rċewewx.

Fl-istudju kliniku kkombinat ma' bevacizumab, l-ebda zieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ematologiċi u relatati ma' majelosuppressjoni ma giet osservata għal pazjenti li rċewew radjoterapija minn qabel meta kkomparati ma' pazjenti mingħajr radjoterapija minn qabel fiż-żewġ ferġhat f' SUNLIGHT: Lonsurf b' bevacizumab (73.7 % versus 77.4 %) u f' pazjenti trattati b' Lonsurf (64.7 % versus 67.7 %).

Esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f' pazjenti bil-kanċer kolorettali li ma jistax jitneħħa avanzat jew rikorrenti

Kien hemm rapporti ta' marda interstizjali tal-pulmun f' pazjenti li qegħdin jirċievu Lonsurf wara l-approvazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża ta' Lonsurf mogħtija fl-istudji kliniċi kienet ta' 180 mg/m² kuljum.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati flimkien ma' doži eċċessivi kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà stabbilit.

Il-komplikazzjoni ewlenija mistennija ta' doża eċċessiva hija t-trażżin tal-mudullun.

Mhemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' Lonsurf.

L-immaniġġjar mediku ta' doża eċċessiva għandu jinkludi interventi mediċi u terapewtiċi tas-soltu u li huma maħsuba biex jikkoreġu s-sintomi kliniċi preżenti u sabiex jevitaw il-komplikazzjoniet possibbli tagħhom.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antineoplastiċi, antimetaboliti, Kodiċi ATC: L01BC59

Mekkanizmu ta' azzjoni

Lonsurf huwa magħmul minn analogu tan-nukleosidi antineoplastiku bbażata fuq thymidine, u l-inibitur ta' thymidine phosphorylase (TPase), tipiracil hydrochloride, bi proporzjon molar 1:0.5 (proporzjon tal-piż, 1:0.471).

Wara l-assorbiment fiċ-ċelluli tal-kanċer, trifluridine huwa fosforilat minn thymidine kinase, metabolizat aktar f'ċelluli għal sottostrat ta' deoxyribonucleic acid (DNA), u inkorporat direttament fid-DNA, għaldaqstant jinterferixxi mal-funzjoni tad-DNA sabiex jipprevjeni l-proliferazzjoni taċ-ċelluli.

Madankollu, trifluridine huwa degradat malajr minn TPase u metabolizat fil-pront b'effett tal-ewwel passagġ wara għotja mill-ħalq, għalhekk l-inklużjoni tal-inibitur ta' TPase, tipiracil hydrochloride.

Fi studji mhux kliniċi, trifluridine/tipiracil hydrochloride wera attività kontra t-tumuri kontra l-linja taċ-ċelluli tal-kanċer kolorettali sensitivi u rezistenti għal 5-fluorouracil (5-FU).

L-attività ċitotossoka ta' trifluridine/tipiracil hydrochloride kontra diversi xenografts ta' tumur uman kienet korrelata hafna mal-ammont ta' trifluridine inkorporat fid-DNA, li jissuġerixxi dan bħala l-mekkanizmu ewlieni ta' azzjoni.

Effetti farmakodinamiċi

Lonsurf ma kellux effett kliniku rilevanti fuq il-prolongazzjoni QT/QTc meta mqabbel mal-placebo fi studju open label f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer kolorettali metastatiku

Studju randomizzat ta' fażi III ta' Lonsurf bħala monoterapija versus placebo

L-effikaċja u sigurtà klinika ta' Lonsurf kienu evalwati fi studju tal-Fażi III (RECOURSE) internazzjonali, randomizzat, double-blind, ikkontrollat minn placebo f'pazjenti b'kanċer kolorettali metastatiku kkurat qabel. Il-punt aħhari primarju ta' effikaċja kien sopravivenza totali (overall survival, OS) u l-punti aħharija sekondarji ta' effikaċja kienu sopravivenza bla progressjoni

(progression-free survival, PFS), rata ta' rispons globali (overall response rate, ORR) u rata għall-kontroll tal-mard (disease response rate, DCR).

B'kollox, 800 pazjent kien randomizzati 2:1 sabiex jirċievu Lonsurf (N = 534) kif ukoll l-aħjar kura ta' appoġġ (best supportive care, BSC) jew placebo li jaqbel (N = 266) kif ukoll BSC. Id-dożaġġ ta' Lonsurf kien ibbażat fuq BSA bid-doża tal-bidu ta' 35 mg/m²/doża. Il-kura ta' studju kienet mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum wara l-ikliet ta' filgħodu u filgħaxija għal 5 ijiem fil-ġimgħa b'jumejn mistrieħ għal ġimagħtejn, segwita minn 14-il jum mistrieħ, ripetuta kull 4 ġimgħat, Il-pazjenti komplew bil-kura sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 4.2).

Mit-800 pazjent randomizzat, l-età medjana kienet ta' 63 sena, 61% kienu rġiel, 58% kienu Kawkasi/Bojod, 35% kienu Asjatiċi/Orjentali, u 1% kienu Suwed/Amerikani Afrikani, u l-pazjenti kollha kellhom Status ta' Prestazzjoni (Performance status, PS) tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 jew 1. Is-siti prinċipali tal-marda kienu l-kolon (62%) jew ir-rektum (38%). L-istatus KRAS kien salvaġġ (49%) jew mutanti (51%) mad-dhul fl-istudju. In-numru medjan ta' linji ta' terapija minn qabel għall-mard metastatiku kien 3. Il-pazjenti kollha irċevew kura minn qabel b'kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine, oxaliplatin, u irinotecan. Il-pazjenti kollha ħlief wieħed irċevew bevacizumab, u l-pazjenti kollha ħlief tnejn b'tumuri KRAS tat-tip salvaġġ irċevew panitumumab jew cetuximab. Iż-żewġ gruppi ta' kura kienu komparabbli fir-rigward tal-linja bażi tal-karatteristiċi demografici u tal-marda.

Analizi OS tal-istudju, mwettqa kif ippjanatha f'72% (N = 574) tal-avvenimenti, uriet benefiċċju ta' sopravivenza klinikament relevanti u statistikament sinifikattiv ta' Lonsurf kif ukoll BSC meta mqabbel ma' placebo kif ukoll BSC (proporzjon ta' riskju: 0.68; 95% intervall ta' kunfidenza [CI] [0.58 sa 0.81]; p < 0.0001) u OS medjana ta' 7.1 xhur kontra 5.3 xhur, rispettivament; b'rati ta' sopravivenza ta' sena ta' 26.6% u 17.6%, rispettivament. PFS ittejbet b'mod sinifikanti f'pazjenti li qed jirċievu Lonsurf kif ukoll BSC (proporzjon ta' riskju: 0.48; 95% CI [0.41 sa 0.57]; p < 0.0001 (ara Tabella 7, Figura 1 u Figura 2).

Tabella 7 - Riżultati ta' effikaċja mill-istudju kliniku tal-Fażi III (RECOURSE) f'pazjenti bil-kanċer kolorettali metastatiku

| | Lonsurf kif ukoll BSC (N=534) | Placebo kif ukoll BSC (N=266) |
|---|-------------------------------------|----------------------------------|
| Sopravivenza totali (OS) | | |
| Numru ta' mwiet, N (%) | 364 (68.2) | 210 (78.9) |
| OS medjana (xhur) ^a [95% CI] ^b | 7.1 [6.5, 7.8] | 5.3 [4.6, 6.0] |
| Proporzjon ta' riskju [95% CI] | 0.68 [0.58, 0.81] | |
| Valur P ^c | < 0.0001 (naħa waħda u żewġ naħiet) | |
| Sopravivenza Bla Progressjoni | | |
| Numru ta' progressjoni jew mewt, N (%) | 472 (88.4) | 251 (94.4) |
| PFS medjana (xhur) ^a [95% CI] ^b | 2.0 [1.9, 2.1] | 1.7 [1.7, 1.8] |
| Proporzjon ta' riskju [95% CI] | 0.48 [0.41, 0.57] | |
| Valur P ^c | <0.0001 (naħa waħda u żewġ naħiet) | |

^a Stimmi Kaplan-Meier

^b Metodoloġija ta' Brookmeyer u Crowley

^c Test stratifikat log-rank (strata: status KRAS, tul taż-żmien mid-dijanjozi tal-ewwel metastasi, reġjun)

Figura 1- Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali f'pazjenti bil-kanċer kolorettali metastatiku (RECOURSE)

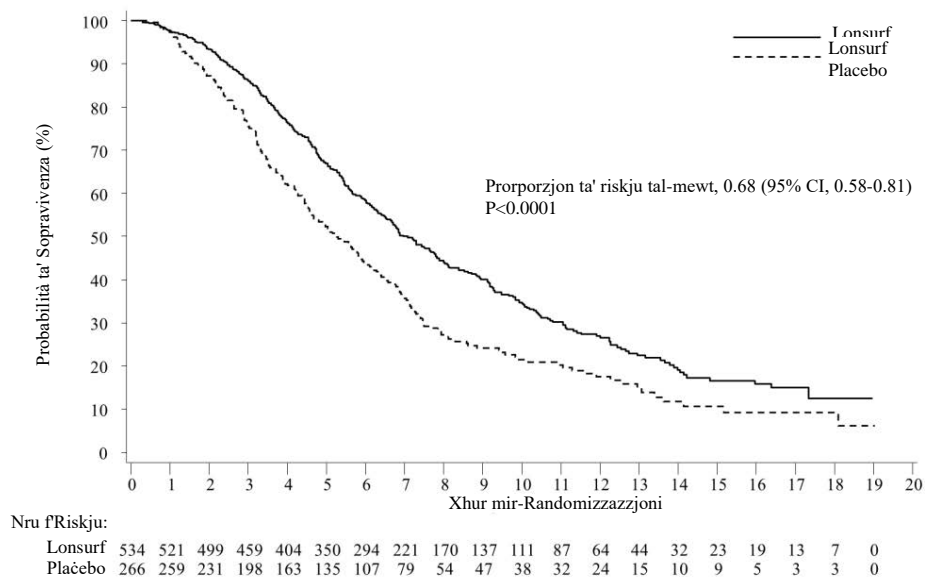
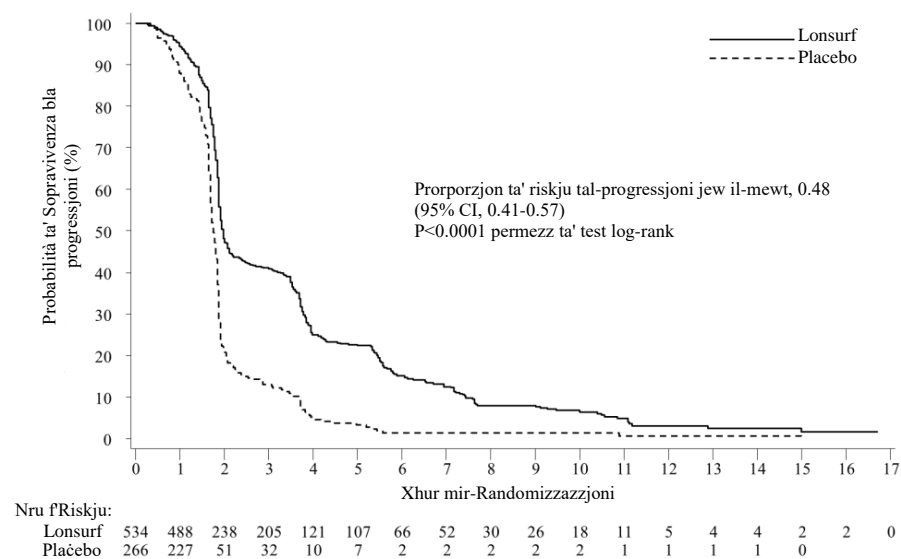


Figura 2- Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza bla progressjoni f'pazjenti bil-kanċer kolorettali metastatiku (RECOURSE)



Analizi OS tal-istudju aġġornata, mwettqa kif ippjanatha f'89% (N = 712) tal-avvenimenti, ikkonfermat il-benefiċċju ta' sopravivenza klinikament relevanti u statistikament sinifikattiv ta' Lonsurf kif ukoll BSC meta mqabbel ma' placebo kif ukoll BSC (proporzjon ta' riskju: 0.69; 95% CI [0.59 sa 0.81]; $p < 0.0001$) u OS medjana ta' 7.2 xhur kontra 5.2 xhur; b'rati ta' sopravivenza ta' sena ta' 27.1% u 16.6%, rispettivament.

L-OS u l-benefiċċju PFS kienu osservati b'mod konsistenti, fis-sottogruppi speċifikati minn qabel relevanti kollha, inkluż ir-razza, ir-reġjun ġeografiku, età (< 65 ; ≥ 65), sess, PS tal-ECOG, status KRAS, tul taż-żmien mid-dijanjozi tal-ewwel metastasi, numru ta' siti metastatiċi, u sit ewlieni tat-tumur. Il-benefiċċju ta' sopravivenza ta' Lonsurf kien miżmum wara l-aġġustament għall-fatturi

pronostiċi sinifikattivi kollha, primarjament, it-tul taż-żmien mid-dijanjożi tal-ewwel metastasi, PS tal-ECOG u numru ta' siti metastatiċi (proporzjon ta' riskju: 0.69; 95% CI [0.58 sa 0.81]).

Wieħed u sittin fil-mija (61%, N = 485) tal-pazjenti randomizzati kollha rċevew fluoropyrimidine bħala parti mill-aħħar kors tal-kura tagħhom qabel ir-randomizzazzjoni, li minnhom 455 (94%) kienu refrattarji għal fluoropyrimidine dak iż-żmien. Fost dawn il-pazjenti, il-benefiċċju tal-OS b'Lonsurf kien miżmum (proporzjon ta' riskju: 0.75, 95% CI [0.59 sa 0.94]).

Tmintax fil-mija (18%, N = 144) tal-pazjenti randomizzati kollha rċevew regorafenib qabel ir-randomizzazzjoni, Fost dawn il-pazjenti, il-benefiċċju tal-OS b'Lonsurf kien miżmum (proporzjon ta' riskju: 0.69, 95% CI [0.45 sa 1.05]). L-effett kien miżmum ukoll fil-pazjenti li qatt ma ħadu regorafenib (proporzjon ta' riskju: 0.69, 95% CI [0.57 sa 0.83]).

Id-DCR (rispons sħiħ jew rispons parzjali jew marda stabbli) kien ogħla b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'Lonsurf (44% kontra 16%, $p < 0.0001$).

Il-kura b'Lonsurf kif ukoll BSC irriżultat f'dewmien statistikament sinifikanti ta' PS < 2 meta mqabbel ma' placebo kif ukoll BSC. Iż-żmien medjan għal PS ≥ 2 għall-grupp Lonsurf u l-grupp placebo kien 5.7 xhur u 4.0 xhur, rispettivament, bi proporzjon ta' riskju ta' 0.66 (95% CI: [0.56, 0.78]), $p < 0.0001$.

Studju randomizzat ta' fażi III ta' Lonsurf ikkombinat ma' bevacizumab versus Lonsurf

L-effikaċja u sigurtà klinika ta' Lonsurf ikkombinat ma' bevacizumab, versus monoterapija b'Lonsurf, ġew evalwati fi studju internazzjonali, randomizzat, open-label ta' fażi III (SUNLIGHT) f'pazjenti b'kanċer koloretali metastatiku li precedentement kienu ġew trattati b'massimu ta' żewġ korsijiet ta' trattament sistemiku minn qabel għal mard avanzat, inklużi fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin, antikorp monoklonali ta' kontra l-VEGF u/jew antikorp monoklonali ta' kontra l-EGFR għal pazjenti b'tumur RAS tat-tip selvaġġ. Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza ġenerali (OS) u l-punt ta' tmiem sekondarju tal-effikaċja ewlieni kien is-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFD).

B'kollox, 492 pazjent ġew randomizzati (1:1) biex jirċievu Lonsurf b'bevacizumab (N = 246) jew monoterapija b'Lonsurf (N = 246).

Pazjenti rċevew Lonsurf (doża tal-bidu ta' 35 mg/m²) amministrata oralment darbtejn kuljum f'Jiem 1 sa 5 u Jiem 8 sa 12 ta' kull ċiklu ta' 28 jum waħdu jew ma' bevacizumab (5 mg/kg) amministrata golvina kull ġimagħtejn (f'jiem 1 u 15) ta' kull ċiklu ta' 4 ġimgħat. Pazjenti komplew it-terapija sakemm il-marda pprogressat jew sakemm it-tossiċità saret mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.2). Il-monoterapija b'bevacizumab ma ġietx permessa. Karatteristiċi tal-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medja kienet ta' 63 sena (firxa: 20-90), b'44 % ≥ 65 snin u 12 % ≥ 75 snin, 52 % tal-pazjenti kienu rġiel u 95 % kienu bojod, 46 % kellhom ECOG PS 0 u 54 % kellhom ECOG PS 1. Is-sit primarju tal-marda kien il-kolon (73 %) jew ir-rektum (27 %). B'mod ġenerali, 71 % tal-pazjenti kellhom tumur mutanti RAS. Id-durata medja tat-trattament kienet ta' 5 xhur fil-grupp Lonsurf-bevacizumab u ta' xahrejn fil-grupp Lonsurf. Total ta' 92 % tal-pazjenti rċevew żewġ skemiet tat-trattament ta' kontra l-kanċer minn qabel għal CRC avanzat, 5 % rċevew waħda u 3 % rċevew iktar minn tnejn. Il-pazjenti kollha rċevew fluoropyrimidine, irinotecan u oxaliplatin minn qabel, 72 % rċevew antikorp monoklonali ta' kontra l-VEGF, 94 % tal-pazjenti b'tumur RAS tat-tip selvaġġ irċevew antikorp monoklonali ta' kontra l-EGFR minn qabel.

Lonsurf ikkombinat ma' bevacizumab irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti f'OS u PFS meta kkumparat mal-monoterapija b'Lonsurf (ara Tabella 8 u Figuri 3 u 4).

Tabella 8 – Riżultati tal-effikaċja mill-istudju kliniku tal-Fażi III (SUNLIGHT) f’pazjenti b’kanċer kolorettali metastatiku

| | Lonsurf plus bevacizumab (N=246) | Lonsurf (N=246) |
|---|---|----------------------------|
| Sopravivenza ġenerali | | |
| Numru ta’ mewtiet, N (%) | 148 (60.2) | 183 (74.4) |
| OS Medju (xhur) ^a [95% CI] ^b | 10.8 [9.4, 11.8] | 7.5 [6.3, 8.6] |
| Proporzjon ta’ periklu [95% CI] | 0.61 [0.49, 0.77] | |
| Valur-P ^c | < 0.001 (b’naħa 1) | |
| Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (per investigatur) | | |
| Numru ta’ progressjoni jew mewt, N (%) | 206 (83.7) | 236 (95.9) |
| PFS medju (xhur) ^a [95% CI] ^b | 5.6 [4.5, 5.9] | 2.4 [2.1, 3.2] |
| Proporzjon ta’ periklu [95% CI] | 0.44 [0.36, 0.54] | |
| Valur-P ^c | < 0.001 (b’naħa 1) | |

^a Stimu Kaplan-Meier

^b Metodoloġija ta’ Brookmeyer u Crowley

^c Test stratifikat tal-log-rank (strata: reġjun, żmien mill-ewwel dijagnożi tal-metastasi, status RAS)

Figura 3- Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza ġenerali f’pazjenti b’kanċer kolorettali metastatiku (SUNLIGHT)

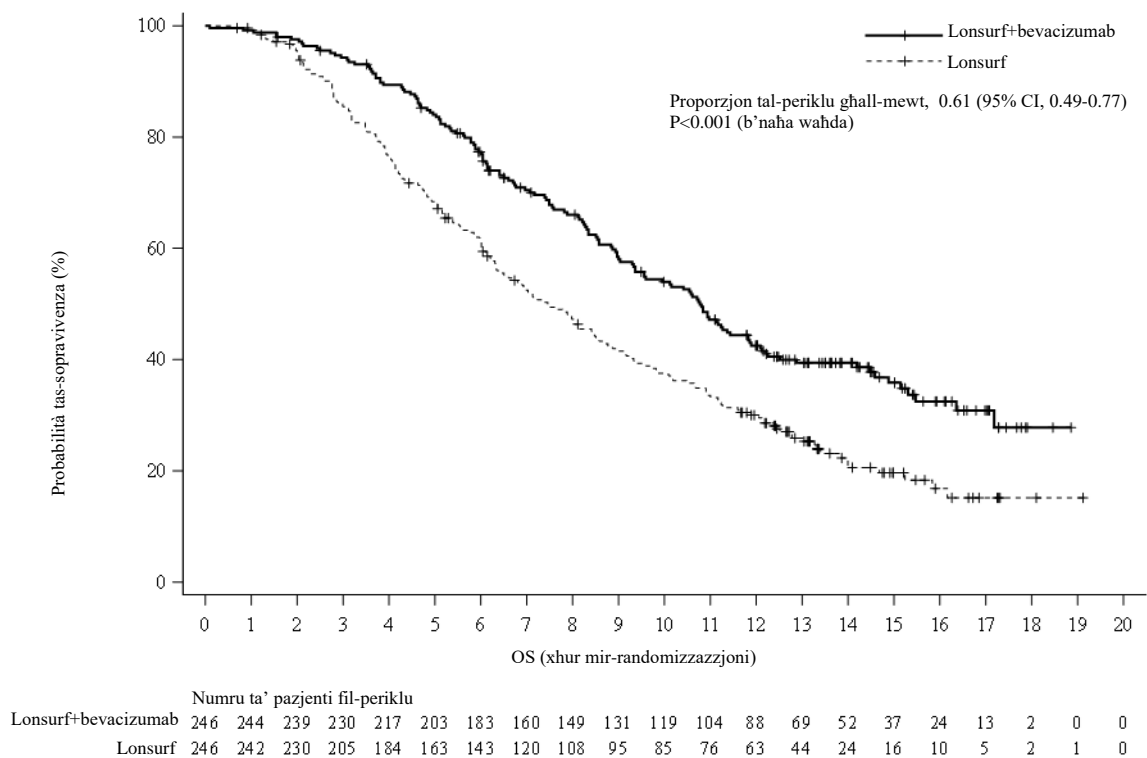
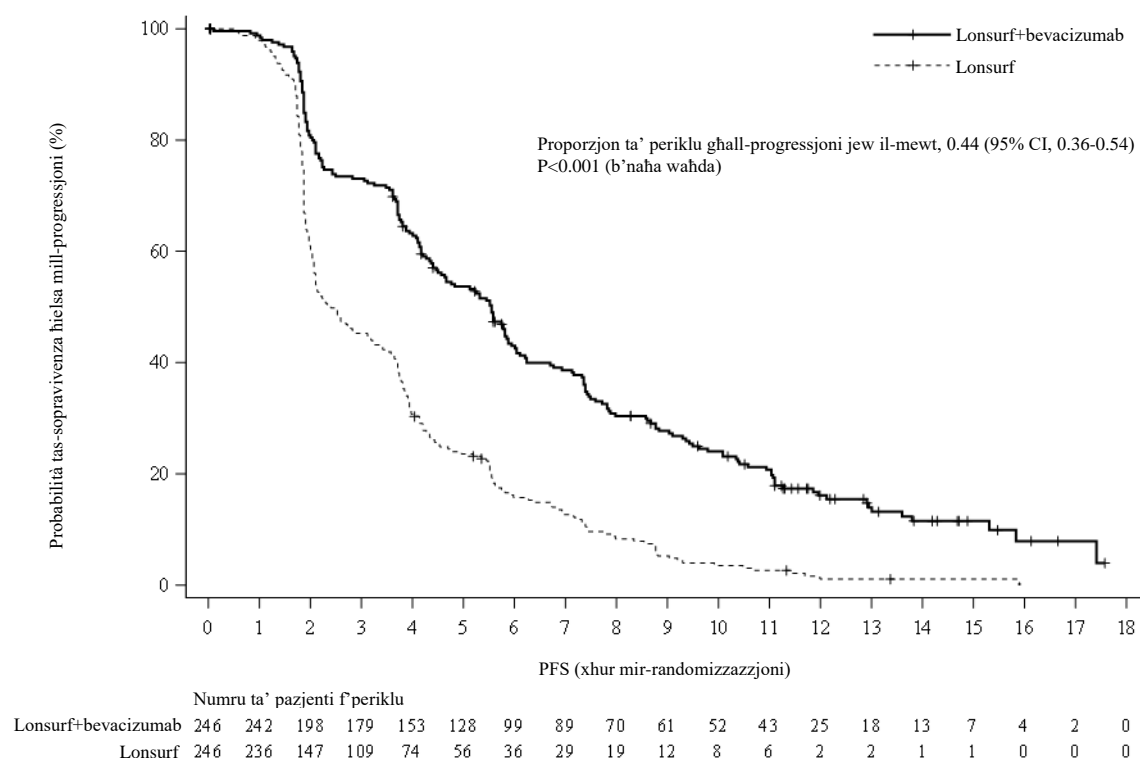


Figura 4 – Kurvi Kaplan-Meier ta’ sopravivenza hielsa mill-progressjoni f’pazjenti b’kanċer kolorettali metastatiku (SUNLIGHT)



Il-benefiċċju tal-OS u l-PFS ġie osservat konsistentement, fl-istrata ta' randomizzazzjoni kollha u s-sottogruppi pre-speċifikati, inklużi l-generu, l-età (< 65, ≥ 65 snin), il-post tal-marda primarja (lemin, xellug), l-istatus performattiv tal-ECOG (0, ≥1), minn qabel risezzjoni kirurgika, in-numru ta' siti metastatiċi (1-2, ≥ 3), il-proporzjon ta' newtrofili għal limfoċiti (NLR < 3, NLR ≥ 3), in-numru ta' korsijiet ta' medicina metastatika minn qabel (1, ≥ 2), l-istatus BRAF, l-istatus MSI, bevacizumab preċedenti u regorafenib sussegwenti.

Kanċer gastriku metastatiku

L-effikaċja u sigurtà klinika ta' Lonsurf kienu evalwati fi studju tal-Fazi III (TAGS) internazzjonali, randomizzat, double-blind, ikkontrollat minn plaċebo f'pazjenti b'kanċer gastriku metastatiku kkurat qabel (inkluż adenokarcinoma tal-gunzjoni gastroesofagali), li ġew ikkurati qabel b'tal-inqas żewġ korsijiet ta' kura sistemika preċedenti għal marda avvanzata, inkluż kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine, platinu, u jew tassan jew irinotecan, kif ukoll, jekk xieraq, terapija mmirata lejn riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem (HER2). Il-punt aħhari primarju ta' effikaċja kien sopravivenza totali (OS) u l-punti aħhari sekondarji ta' effikaċja kienu sopravivenza bla progressjoni (PFS), rata ta' rispons globali (ORR), rata għall-kontroll tal-mard (DCR), żmien għad-deterjorazzjoni tal-istatus tal-prestazzjoni ECOG ≥2 u kwalità tal-ħajja (QoL). Saru valutazzjonijiet tat-tumur, skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST), verżjoni 1.1, mill-investigatur/radjologist lokali kull 8 ġimghat.

B'kollox, 507 pazjenti kienu randomizzati 2:1 sabiex jirċievu Lonsurf (N = 337) kif ukoll l-aħjar kura ta' appogg (BSC) jew plaċebo (N = 170) kif ukoll BSC. Id-dożagġ ta' Lonsurf kien ibbażat fuq BSA bid-doża tal-bidu ta' 35 mg/m²/doża. Il-kura ta' studju kienet mogħtija mill-ħalq darbtejn kuljum wara l-ikliet ta' filgħodu u filgħaxija għal 5 ijiem fil-ġimgha b'jumejn mistrieħ għal ġimagħtejn, segwita minn 14-il jum mistrieħ, ripetuta kull 4 ġimghat, Il-pazjenti komplew bil-kura sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli (ara sezzjoni 4.2).

Mill-507 pazjenti randomizzati, l-età medjana kienet ta' 63 sena, 73 % kienu rġiel, 70 % kienu Bojod, 16 % kienu Asjatiċi, u <1 % kienu Suwed/Amerikani Afrikani, u l-pazjenti kollha kellhom Status ta' Prestazzjoni (PS) tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 jew 1. Il-kanċer primarju

kien gastriku (71.0%) jew kanċer tal-ġunzjoni esofagali (28.6%) jew it-tnejn (0.4%). In-numru medjan ta' korsijiet preċedenti ta' terapija għal marda metastatika kien 3. Kważi l-pazjenti kollha (99.8%) irċievew fluoropyrimidine preċedenti, 100 % irċievew terapija preċedenti bil-platinu u 90.5 % irċievew terapija preċedenti bit-tassan. Bejn wiehded u ieħor nofs (55.4%) il-pazjenti rċievew irinotecan preċedenti, 33.3 % irċievew ramucirumab preċedenti, u 16.6 % irċievew terapija preċedenti mmirata lejn HER2. Iż-2 gruppi ta' kura kienu komparabbli fir-rigward tal-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi tal-marda.

Analizi OS tal-istudju, imwettqa kif ippjanata f'76% (N = 384) tal-avvenimenti, uriet li Lonsurf kif ukoll BSC irriżulta f'titjib statistikament sinifikattiv fl-OS meta mqabbel ma' placebo kif ukoll BSC bi proporzjon ta' riskju (HR) ta' 0.69 (95% CI: 0.56, 0.85; il-valuri p ta' naħa waħda u taż-żewġ naħiet kienu 0.0003 u 0.0006, rispettivament) li jikkorrispondu għal tnaqqis ta' 31 % fir-riskju ta' mewt fil-grupp ta' Lonsurf. L-OS medjana kienet 5.7 xhur (95% CI: 4.8, 6.2) għall-grupp ta' Lonsurf kontra 3.6 xhur (95% CI: 3.1, 4.1) għall-grupp tal-placebo; b'rati ta' sopravivenza ta' sena ta' 21.2 % u 13.0 %, rispettivament.

Il-PFS tjiġbet b'mod sinifikanti fil-pazjenti li rċievew Lonsurf kif ukoll BSC meta mqabbel ma' placebo kif ukoll BSC (HR ta' 0.57; 95% CI [0.47 sa 0.70]; p < 0.0001 (ara Tabella 9, Figura 5 u Figura 6).

Tabella 9 - Riżultati ta' effikaċja mill-istudju kliniku tal-Fażi III (TAGS) f'pazjenti bil-kanċer gastriku metastatiku

| | Lonsurf kif ukoll BSC (N=337) | Placebo kif ukoll BSC (N=170) |
|---|---|--|
| Sopravivenza totali | | |
| Numru ta' mwiet, N (%) | 244 (72.4) | 140 (82.4) |
| OS medjana (xhur) ^a [95% CI] ^b | 5.7 [4.8, 6.2] | 3.6 [3.1, 4.1] |
| Proporzjon ta' riskju [95% CI] | 0.69 [0.56, 0.85] | |
| Valur P ^c | 0.0003 (naħa waħda), 0.0006 (żewġ naħiet) | |
| Sopravivenza Bla Progressjoni | | |
| Numru ta' progressjoni jew mewt, N (%) | 287 (85.2) | 156 (91.8) |
| PFS medjana (xhur) ^a [95% CI] ^b | 2.0 [1.9, 2.3] | 1.8 [1.7, 1.9] |
| Proporzjon ta' riskju [95% CI] | 0.57 [0.47, 0.70] | |
| Valur P ^c | < 0.0001 (naħa waħda u żewġ naħiet) | |

^a Stimu Kaplan-Meier

^b Metodoloġija ta' Brookmeyer u Crowley

^c Test stratifikat log-rank (strata: reġjun, status ECOG fil-linja bażi, kura preċedenti b'ramucirumab)

Figura 5- Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza totali f'pazjenti bil-kanċer gastriku metastatiku (TAGS)

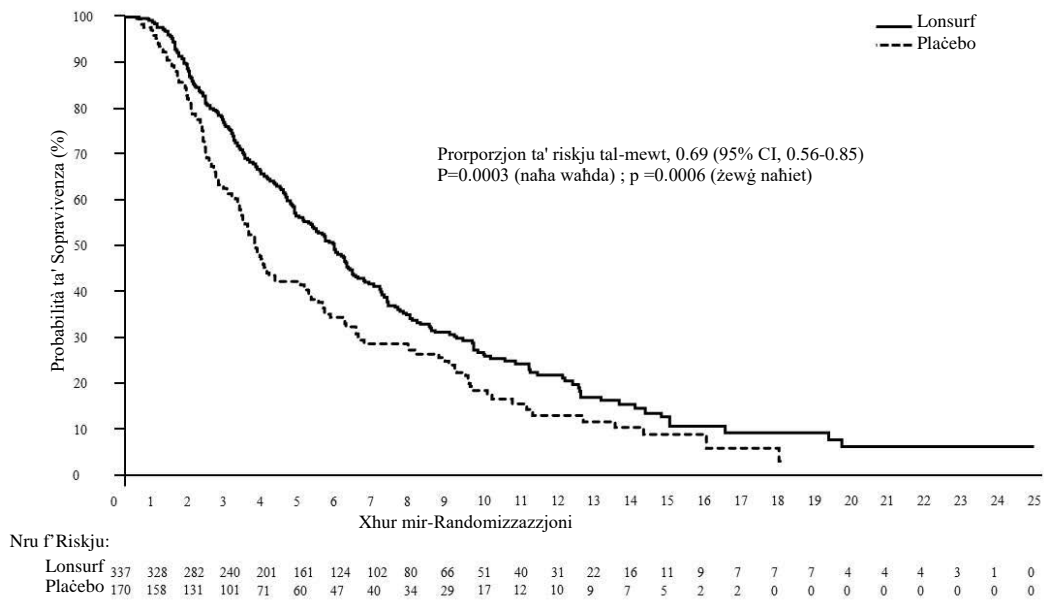
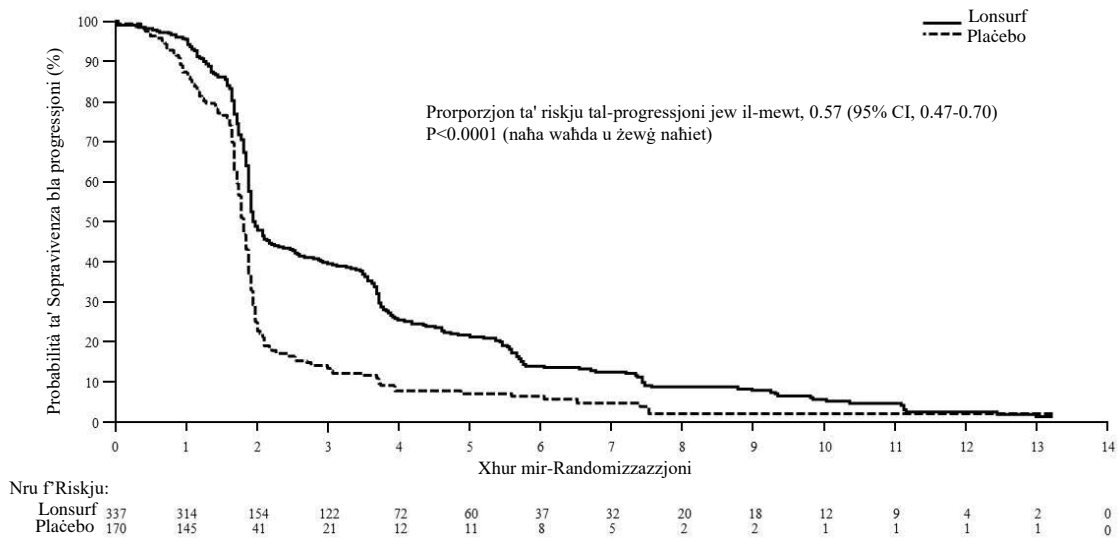


Figura 6- Kurvi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza bla progressjoni f'pazjenti bil-kanċer gastriku metastatiku (TAGS)



Il-benefiċċju tal-OS u PFS ġie osservat b'mod konsistenti, fl-istrati tar-randomizzazzjoni kollha u fil-biċċa l-kbira tas-sottogrupperi speċifikati minn qabel, inkluż sess, età (< 65; ≥ 65 sena), origini etnika, PS ta' ECOG, kura preċedenti b'ramucirumab, kura preċedenti b'irinotecan, numru ta' korsijiet preċedenti (2; 3; ≥ 4), gastrektomija preċedenti, sit tat-tumur primarju (gastriku; ġunzjoni gastroesofagali) u status tal-HER2.

L-ORR (rispons sħiħ + rispons parzjali) ma kienx ogħla b'mod sinifikanti f'pazjent kkurati b'Lonsurf (4.5% vs 2.1 %, valur p = 0.2833) iżda d-DCR (rispons sħiħ jew rispons parzjali jew marda stabbli) kien ogħla b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'Lonsurf (44.1% vs 14.5%, p < 0.0001).

Iż-żmien medjan għad-deterjorazzjoni tal-istatus tal-prestazzjoni ta' ECOG għal ≥2 kien 4.3 xhur għall-grupp ta' Lonsurf kontra 2.3 xhur għall-grupp tal-placebo b'HR ta' 0.69 (95% CI: 0.562, 0.854), valur p = 0.0005.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Lonsurf f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer kolorettali metastatiku refrattarju u fil-kanċer gastriku metastatiku refrattarju (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Anzjani

Hemm data limitata f'pazjenti kkurati b'Lonsurf li għandhom 75 sena u aktar:

- 87 pazjent (10%) fid *data* miġbura tal-istudji RECURSE u TAGS, li minnhom 2 pazjenti kellhom 85 sena jew aktar. L-effett ta' Lonsurf fuq is-sopravivenza globali kien simili f'pazjenti < 65 sena u ≥ 65 sena.

- 58 pazjent (12 %) kellhom età ta' 75 sena jew iktar, u pazjent wieħed minnhom kien ta' 85 sena jew iktar fl-istudju SUNLIGHT. L-effett ta' Lonsurf ikkombinat ma' bevacizumab fuq is-sopravivenza generali kien simili f'pazjenti < 65 sena u ≥ 65 sena.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti mill-ħalq ta' Lonsurf b'¹⁴C]-trifluridine, mill-anqas 57% ta' trifluridine mogħti kien assorbit u 3% biss tad-doża ġiet eliminata fl-ippurgar. Wara l-għoti mill-ħalq ta' Lonsurf b'¹⁴C]-tipiracil hydrochloride, mill-anqas 27% ta' tipiracil hydrochloride mogħti kien assorbit u 50% tad-doża ta' radjuattività totali mkejla fl-ippurgar, li jissuġerixxi assorbiment gastrointestinali moderat ta' tipiracil hydrochloride.

Wara doża waħda ta' Lonsurf (35 mg/m²) f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, il-hinijiet medji biex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima tal-plażma (t_{max}) ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride kienu madwar sagħtejn u 3 sigħat, rispettivament.

Fl-analiżi farmakokinetiċi (PK) fl-għoti ta' doži multipli ta' Lonsurf (35 mg/m²/doża, darbtejn kuljum għal 5 ijiem fil-ġimgħa b'jumejn mistrieħ għal ġimgħtejn, segwita minn 14-il jum mistrieħ, ripetuta kull 4 ġimgħat), l-erja ta' trifluridine taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-ħin mill-ħin 0 sal-aħħar koncentrazzjoni li tista' titkejjel (AUC_{0-last}) kienet bejn wieħed u ieħor 3-darbiet oġhla u l-koncentrazzjoni massima (C_{max}) kienet bejn wieħed u ieħor darbtejn oġhla wara l-għoti ta' doži multipli (Jum 12 taċ-Ċiklu 1) ta' Lonsurf milli wara doża waħda (Jum 1 taċ-Ċiklu 1).

Madankollu, ma kienx hemm akkumulazzjoni ta' tipiracil hydrochloride, u ma kienx hemm aktar akkumulazzjoni ta' trifluridine b'ċikli suċċessivi (Jum 12 taċ-Ċikli 2 u 3) tal-għoti ta' Lonsurf. Wara doži multipli ta' Lonsurf (35 mg/m²/doża darbtejn kuljum) f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati, il-hinijiet medji biex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima tal-plażma (t_{max}) ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride kienu madwar sagħtejn u 3 sigħat, rispettivament.

Kontribut ta' tipiracil hydrochloride

L-għoti ta' doża waħda ta' Lonsurf (35 mg/m²/doża) żied l-AUC_{0-last} medju ta' trifluridine b'37-darba u C_{max} bi 22-darba b'varjabilità mnaqqsa meta mqabbel ma' trifluridine biss (35 mg/m²/doża).

Effett tal-ikel

Meta Lonsurf b'doża waħda ta' 35 mg/m² kien mogħti lil 14-il pazjent b'tumuri solidi wara ikla standardizzata b'kontenut għoli ta' xaham u kaloriji, l-erja ta' trifluridine taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-ħin (AUC) ma nbidlitx, imma trifluridine C_{max}, tipiracil hydrochloride C_{max} u AUC naqsu b'bejn wieħed u ieħor 40% meta mqabbel ma' dawk fi stat tas-sawm. Fi studji kliniċi Lonsurf kien mogħti fi żmien siegħa wara t-tlestija tal-iklet ta' filgħodu u filgħaxija (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

It-twaħħil tal-proteina ta' trifluridine fil-plażma tal-bnedmin kien 'il fuq minn 96% u trifluridine imwaħħal prinċiparjament mas-serum tal-bnedmin albumina. It-twaħħil tal-proteina fil-plażma ta' tipiracil hydrochloride kien taħt 8%. Wara doża waħda ta' Lonsurf (35 mg/m²) f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, il-volum apparenti tad-distribuzzjoni (Vd/F) ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride kienu madwar 21 L u 333 L, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Trifluridine kien prinċiparjament eliminat mill-metaboliżmu permezz ta' TPase sabiex jiffirma metabolit inattiv, FTY. It-trifluridine assorbit kien metabolizzat, u eliminat fl-awrina bħala FTY u iżomeri ta' trifluridine glucuronide. Metaboliti minuri oħra, 5-carboxyuracil u 5-carboxy-2'-deoxyuridine, kienu osservati, imma dawk il-livelli fil-plażma u l-awrina kienu f'livelli baxxi jew ta' traċċa.

Tipiracil hydrochloride ma kienx metabolizzat fl-S9 tal-fwied tal-bnedmin jew fiċ-ċelloli tal-fwied tal-bnedmin krijopriservati. Tipiracil hydrochloride kien il-komponent ewlieni u 6-hydroxymethyluracil kien il-metabolit ewlieni konsistentement fil-plażma tal-bnedmin, awrina u ppurgar.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti ta' doži multipli ta' Lonsurf bid-doża u l-kors rakkomandati, il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) ta' trifluridine fil-Jum 1 taċ-Ċiklu 1 u fil-Jum 12 taċ-Ċiklu 1 kienu 1.4 sigħat u 2.1 sigħat, rispettivament. Il-valuri $t_{1/2}$ medji ta' tipiracil hydrochloride fil-Jum 1 taċ-Ċiklu 1 u fil-Jum 12 taċ-Ċiklu 1 kienu ta' 2.1 sigħat u 2.4 sigħat, rispettivament.

Wara doża waħda ta' Lonsurf (35 mg/m²) f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, it-tneħħija mill-halq (Cl/F) ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride kienu madwar 10.5 L/hr u 109 L/hr, rispettivament. Wara l-ghoti mill-halq ta' doża waħdanija ta' Lonsurf b'[¹⁴C]-trifluridine, l-eliminazzjoni kumulattiva totali ta' radjoattività kienet ta' 60% tad-doża mogħtija. Il-maġġoranza tar-radjoattività rkuprata kienet eliminata fl-awrina (55% tad-doża) fi żmien 24 siegħa, u l-eliminazzjoni fl-ippurgar u arja skaduta kienet anqas minn 3% għat-tnejn. Wara l-ghoti mill-halq ta' doża waħdanija ta' Lonsurf b'[¹⁴C]-tipiracil hydrochloride, ir-radjoattività rkuprata kienet ta' 77% tad-doża, li kkonsistiet minn 27% ta' eliminazzjoni tal-awrina u 50% eliminazzjoni tal-ippurgar.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Fi studju biex tinstab id-doża (15-il sa 35 mg/m² darbtejn kuljum), l-AUC mill-hin 0 sa 10 sigħat (AUC₀₋₁₀) ta' trifluridine kellu t-tendenza li jiżjed aktar milli mistenni abbażi ż-zieda fid-doża; madankollu, it-tneħħija mil-halq (Cl/F) u l-volum apparenti tad-distribuzzjoni (Vd/F) ta' trifluridine kienu ġeneralment kostanti fil-medda tad-doża ta' 20 sa 35 mg/m². Fir-rigward tal-parametri l-oħrajn ta' esponiment ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride, dawk dehru li huma proporzjonali mad-doża.

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Età, sess u razza

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, mhemmx effett klinikament sinifikanti tal-età, tas-sess jew tar-razza fuq il-PK ta' trifluridine jew tipiracil hydrochloride.

Indeboliment tal-kliewi

Mill-533 pazjent fl-istudju RECURSE li rċevew Lonsurf, 306 (57%) pazjent kellhom funzjoni normali tal-kliewi (CrCl ≥ 90 mL/min), 178 (33%) pazjent kellhm indeboliment ħafif tal-kliewi (CrCl 60 sa 89 mL/min), u 47 (9%) kellhom indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 sa 59 mL/min), bid-data nieqsa ta' 2 pazjenti. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ma ddahħlux fl-istudju. Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, l-esponiment ta' Lonsurf f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi (CrCl 60 sa 89 mL/min) kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi

(CrCl \geq 90 mL/min). Esoniment oghla ta' Lonsurf kien osservat f'indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl 30 sa 59 mL/min). (CrCl) stmat kien kovarjant sinifikanti għal CI/F fiż-żewġ mudelli finali ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride. Il-proporzjon relattiv medju tal-AUC f'pazjenti b'indeboliment hafif (n=38) u moderat (n=16) tal-kliewi meta mqabbel ma' pazjenti f'funzjoni normali tal-kliewi (n=84) kien 1.31 u 1.43 għal trifluridine, rispettivament, u 1.34 u 1.65 għal tipiracil hydrochloride, rispettivament.

Fi studju ddedikat, il-farmakokinetika ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride giet evalwata f'pazjenti bil-kanċer b'funzjoni tal-kliewi normali (CrCl \geq 90 mL/min, N=12), indeboliment hafif tal-kliewi (CrCl =60 sa 89 mL/min, N=12) indeboliment moderat tal-kliewi (CrCl =30 sa 59 mL/min, N=11), jew indeboliment sever tal-kliewi (CrCl =15 sa 29 mL/min, N=8). Il-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ngħataw doża tal-bidu aġġustata ta' 20 mg/m² darbtejn kuljum (imnaqqa għal 15 mg/m² darbtejn kuljum ibbażata fuq is-sigurtà u t-tollerabbiltà tal-individwu). L-effett tal-indeboliment tal-kliewi wara għoti ripetut kien żieda ta' 1.6 u 1.4 darbiet tal-esponiment totali ta' trifluridine f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali; is-C_{max} baqgħet simili. L-esponiment totali ta' tipiracil hydrochloride f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi wara għoti ripetut kien ta' 2.3 u 4.1 darbiet aktar, rispettivament, meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali; dan huwa marbut ma' tnaqqis fit-tneħħija b'żieda fl-indeboliment fil-kliewi. Il-PK ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride ma ġewx studjati f'pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (CrCl < 15 mL/min jew li għandhom bżonn dijalizi) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, il-parametri tal-funzjoni tal-fwied inkludew alkaline phosphatase (ALP, 36-2322 U/L), aspartate aminotransferase (AST, 11-197 U/L), alanine aminotransferase (ALT, 5-182 U/L), u bilirubin totali (0.17-3.20 mg/dL) ma kinux kovarjanti sinifikanti għall-parametri PK jew ta' trifluridine jew tipiracil hydrochloride. Instab li l-albumina tas-serum taffetwa b'mod sinifikanti it-tneħħija ta' trifluridine, b'korrelazzjoni negattiva. Għal valuri baxxi tal-albumina minn 2.2 sa 3.5 g/dL, il-valuri tat-tneħħija korrispondenti huma minn 4.2 sa 3.1 L/h. Fi studju dedikat, il-PK ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride ġew evalwati f'pazjenti b'kanċer b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Kriterji tal-Istitut Nazzjoanli tal-Kanċer [NCI] Grupp B u Ċ, rispettivament) u f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Abbażi ta' *data* limitata b'varjabbiltà konsiderevoli, ebda differenza statistikament sinifikanti ma giet osservata fil-farmakokinetiċi f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali kontra pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat. Ma dehret ebda korrelazzjoni għal trifluridine lanqas għal tipiracil hydrochloride bejn il-parametri PK u AST u/jew it-total ta' bilirubin fid-dem. Il-hin tan-nofs ħajja (t_{1/2}) u l-proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride kienu simili bejn il-pazjenti b'funzjoni tal-fwied moderata, hafifa u normali. M'hemm ebda bżonn għal aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ara sezzjoni 4.2).

Gastrektomija

L-influenza tal-gastrektomija fuq il-parametri PK ma setgħetx tiġi eżaminata fl-analiżi tal-popolazzjoni PK minhabba li ftit kien hemm pazjenti li kellhom gastrektomija (1% min-numru generali).

Studji dwar l-interazzjoni *in-vitro*

Trifluridine huwa substrat ta' TPase, imma mhuwiex metabolizzat miċ-ċitokromu P450 (CYP). Tipiracil hydrochloride mhuwiex metabolizzat kemm fl-S9 tal-fwied tal-bnedmin jew fiċ-ċelloli tal-fwied krijopriservati.

Studji *in vitro* indikaw li trifluridine, tipiracil hydrochloride u FTY (metabolit inattiv ta' trifluridine) ma impedixxux l-iżoformi CYP ittestjati (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 u CYP3A4/5). Evalwazzjoni *in vitro* indikat li trifluridine, tipiracil hydrochloride u FTY ma kellhomx effett ta' induzzjoni fuq CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4/5 tal-bnedmin. Għaldaqstant trifluridine u tipiracil hydrochloride mhumiex mistennija li jikkawżaw jew ikunu soġġetti għal interazzjoni sinifikanti ta' prodott mediċinali medjat minn CYP.

Evalwazzjoni *in vitro* ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride twettqet bl-użu tal-assorbiment tal-bniedem u trasportaturi tal-effluss (trifluridine b'MDR1, OATP1B1, OATP1B3 u BCRP; tipiracil hydrochloride b'OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 u BCRP). La trifluridine u lanqas tipiracil hydrochloride ma kienu inibituri ta' jew substrat tal-assorbiment tal-bniedem u trasportaturi tal-effluss abbażi ta' studji *in vitro* hlief għal OCT2 u MATE1. Tipiracil hydrochloride kien inibitur ta' OCT2 u MATE1 *in vitro*, imma f'koncentrazzjonijiet oghla b'mod sostanzjali mill-plażma tal-bniedem C_{max} fl-istat fiss. Għaldaqstant mhuwiex probabbli li jikkawża interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra, fid-dożi rakkomandati, minħabba inibizzjoni ta' OCT2 u MATE1. It-trasport ta' tipiracil hydrochloride permezz ta' OCT2 u MATE1 jista' jkun affetwat meta Lonsurf huwa mogħti b'mod konkomitanti b'inibituri ta' OCT2 u MATE1.

Relazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika

L-effikaċja u sigurtà ta' Lonsurf fil-kanċer koloretali metastatiku kienu mqabbla bejn grupp b'esponiment għoli (> medjan) u grupp b'esponiment baxx (≤ medjan) abbażi tal-valur tal-AUC ta' trifluridine. L-OS deher aktar favorevoli fil-grupp tal-AUC għoli meta mqabbel mal-grupp tal-AUC baxx (OS medjan ta' 9.3 kontra 8.1 xhur, rispettivament) Il-gruppi kollha tal-AUC kellhom prestazzjoni aħjar mill-plaċebo matul il-perjodu ta' segwitu. L-inċidenzi ta' newtopenija tal-Grad ≥ 3 kienu oghla fil-grupp tal-AUC ta' trifluridine għoli (47.8%) meta mqabbla mal-grupp tal-AUC ta' trifluridine baxx (30.4%).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn dożi ripetuti

Il-valutazzjoni tossikoloġika ta' trifluridine/tipiracil hydrochloride twettqet fil-firien, fil-klieb u fix-xadini. L-organi fil-mira identifikati kienu s-sistemi limfatiċi u ematopojtiċi u l-passaġġ gastrointestinali. Il-bidliet kollha, jiġifieri lewkopenija, anemija, ipoplasja tal-mudullun, bidliet atrofici fit-tessuti limfatiċi u ematopojtiċi u l-passaġġ gastrointestinali, kienu riversibbli fi żmien 9 ġimgħat mit-twaqqif tal-mediċina. Kienu osservati t-tibjid, il-ksur u l-malokklużjoni (malocclusion) fis-snien tal-firien ikkurati b'trifluridine/tipiracil hydrochloride, li huma meqjusa speċifiċi għall-annimali gerriema u mhuwiex relevanti għall-bniedem.

Karċinoġenesi u mutaġenesi

Ma twettqux studji fit-tul li jevalwaw il-potenzjal karċinoġeniku ta' trifluridine/tipiracil hydrochloride fl-annimali. Trifluridine ntweri li kellu effett tossiku fuq il-ġeni f'test tal-mutazzjoni riversiva fil-batterji, test dwar anormalità fil-kromożomi f'ċelluli kkulturati tal-mammiferi u test tal-mikronukleu fil-ġrieden. Għaldaqstant, Lonsurf għandu jiġi ttrattat bħala sustanza li tista' twassal għall-kanċer.

Tossiċità riproduttiva

Riżultati ta' studji fl-annimali ma indikawx effett ta' trifluridine u tipiracil hydrochloride fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa fil-firien. Iż-żidiet fl-għadd tal-corpus luteum u l-għadd tal-impjantazzjoni tal-embrijuni osservat fil-firien nisa b'dożi għolja ma kinux meqjusa avversi (ara sezzjoni 4.6). Lonsurf ġie muri li jikkawża l-mewt fl-embriju u l-fetu u toossiċità fl-embriju u l-fetu f'firien tqal meta mogħti f'livelli tad-doża aktar baxxi mill-esponiment kliniku. Ma twettqux studji dwar l-effett tossiku fl-iżvilupp matul u wara t-twelid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate

Lantu, preġelatinizzat (qamhirrum)
Aċidu stearic

Kisi tar-rita

Lonsurf 15-il mg/6.14 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose
Macrogol (8000)
Titanium dioxide (E171)
Magnesium stearate

Lonsurf 20 mg/8.19 mg pilloli miksija b'rita

Hypromellose
Macrogol (8000)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)
Magnesium stearate

Inka tal-stampar

Shellac
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Titanium dioxide (E171)
Indigo carmine aluminium lake (E132)
Xemgħa tal-karnawba
Talc

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Aluminju/Folja tal-aluminju b'dessikant laminat (calcium oxide) li fiha 10 pilloli.

Kull pakkett fih 20, 40 jew 60 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-idejn għandhom jinħaslu wara li jiġu mmaniġġjati l-pilloli.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1096/001-006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' April 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 14 ta' Diċembru 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow
Co. Wicklow
Y14 E284,
L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lonsurf 15-il mg/6.14 mg pilloli miksijin b'rita
trifluridine/tipiracil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 15-il mg trifluridine u 6.14 mg tipiracil (b'hala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih actose monohydrate, ara l-fulfett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

20 pillola miksija b'rita
40 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1096/001 20 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1096/002 40 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1096/003 60 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lonsurf 15 mg/6.14 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lonsurf 15-il mg/6.14 mg pilloli
trifluridine/tipiracil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lonsurf 20 mg/8.19 mg pilloli miksija b'rita
trifluridine/tipiracil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg trifluridine u 8.19 mg tipiracil (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih actose monohydrate, ara l-fulfett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

20 pillola miksija b'rita
40 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1096/004 20 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1096/005 40 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1096/006 60 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lonsurf 20 mg/8.19 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lonsurf 20 mg/8.19 mg pilloli
trifluridine/tipiracil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Les Laboratoires Servier

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lonsurf 15-il mg/6.14 mg pilloli miksijin b'rita
Lonsurf 20 mg/8.19 mg pilloli miksijin b'rita
trifluridine/tipiracil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Lonsurf u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lonsurf
3. Kif għandek tiehu Lonsurf
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Lonsurf
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lonsurf u għalxiex jintuża

Lonsurf huwa tip ta' kimoterapija tal-kanċer li jagħmel parti minn grupp ta' mediċini li jissejhu "mediċini ċitostatiċi antimetaboliti".

Lonsurf fih żewġ sustanzi attivi differenti: trifluridine u tipiracil.

- Trifluridine iwaqqaf it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer.
- Tipiracil iwaqqaf it-trifluridine milli jtkisser mill-gisem, b'hekk jgħin lil trifluridine sabiex jaħdem aktar.

Lonsurf huwa użat sabiex jikkura adulti b'kanċer tal-kolon u tar-rektum - xi drabi jissejjaħ kanċer 'kolorettali' u kanċer tal-istonku (inkluż kanċer tal-ġunzjoni bejn l-esofagu u l-istonku).

- Huwa użat meta l-kanċer jinfirex għal partijiet oħra tal-ġisem (metastasi).
- Huwa użat meta kuri oħrajn ma jaħdmux - jew meta kuri oħrajn mhumiex tajbin għalik.

Lonsurf jista' jingħata f'kombinazzjoni ma' bevacizumab. Huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' bevacizumab. Jekk għandek kwalunkwe mistoqsija dwar din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lonsurf

Tihux Lonsurf

- jekk inti allergiku għal trifluridine jew tipiracil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Tihux Lonsurf jekk kwaunkwe minn dan ta' hawn fuq japplika għalik. Jekk mintix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Lonsurf.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kllem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Lonsurf:

- jekk għandek problemi fil-kliewi
- jekk għandek problemi fil-fwied

Jekk mintix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Lonsurf.

Il-kura tista' twassal għal dawn l-effetti sekondarji li ġejjin (ara sezzjoni 4).

- numru mnaqqas ta' ċerta tipi ta' ċelloli bojod tad-demem (newtrogenija) li huma importanti sabiex iħarsu lill-ġisem kontra infezzjonijiet battaerjali jew fungali. Bħala konsegwenza tan-newtrogenija, id-deni (newtrogenija bid-deni) u l-infezzjoni tad-demem (xokk settiku) jistgħu isehħu
- numru mnaqqas ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija)
- numru mnaqqas ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija) li huma importanti sabiex iwaqqfu l-fsada u jaħdmu billi jgħaqqdu l-korrimenti tal-vini/arterji
- problemi gastrointestinali.

Testijiet u verifiki

It-tabib tiegħek sejjer jagħmel it-testijiet tad-demem qabel kull ċiklu ta' Lonsurf. Inti tibda ċiklu ġdid kull 4 ġimgħat. It-testijiet huma meħtieġa minhabba li Lonsurf jista' xi kultant jaffetwa ċ-ċelluli tad-demem tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex indikata għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena. Dan huwa għaliex tista' ma taħdimx jew mhijiex sigura.

Medicini oħra u Lonsurf

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra. Dan jinkludi medicini miksuba mingħajr riċetta u medicini erbali. Dan huwa għaliex Lonsurf jista' jaffetwa l-mod kif medicini oħra jaħdmu. Barraminhekk medicini oħra jistgħu jaffetwaw il-mod kif jaħdem Lonsurf.

B'mod partikolari għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu medicini użati għall-kura tal-HIV, bħal zidovudine. Dan huwa għaliex zidovudine jista' ma jaħdimx ukoll jekk qed tieħu Lonsurf. Kellem lit-tabib tiegħek dwar jekk għandekx tbiddel għal medicina differenti tal-HIV.

Jekk dan ta' hawn fuq japplika għalik (jew mintix ċert), kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Lonsurf.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina. Lonsurf jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhux imwielta tiegħek.

Jekk tinqabad tqila, inti u t-tabib tiegħek ikollkom tiddeċiedu jekk il-benefiċċji ta' Lonsurf humiex akbar mir-riskju ta' ħsara lit-tarbija.

Treddax jekk qed tieħu Lonsurf minhabba li mhuwiex magħruf jekk Lonsurf jgħaddix fil-ħalib tal-omm.

Kontraċezzjoni

Ma għandekx tinqabad tqila waqt li qed tieħu din il-medicina. Dan għaliex tista' tkun ta' ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek.

Inti u s-sieheb/sieħba tiegħek għandkom tużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li qed tieħu din il-medicina. Għandek tagħmel dan għal 6 xhur wara li tieqaf tieħu din il-medicina. Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tinqabad tqila waqt dan iż-żmien, għandek tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih.

Fertilità

Lonsurf jista' jaffetwa l-abbiltà tiegħek li jkollok tarbija. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel tużah.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex magħruf jekk Lonsurf ibbidilx il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Issuqx jew thaddimx għodda jew magni jekk tesperjenza sintomi li jaffetwaw il-hila tiegħek sabiex tikkoncentra u tirreagixxi.

Lonsurf fih il-lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu Lonsurf

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

- It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi dwar id-doża tajba għalik - id-doża tiddependi fuq il-piż u t-tul tiegħek u jekk għandekx problemi fil-kliewi.
- Lonsurf jiġi f'żewġ konċentrazzjonijiet. It-tabib tiegħek jista' jagħtik iż-żewġ konċentrazzjonijiet għad-doża mogħtija b'riċetta.
- It-tabib tiegħek ser jgħidlek kemm-il pillola għandek tieħu kuljum.
- Għandek tieħu doża darbtejn kuljum.

Meta għandek tieħu Lonsurf

Inti ser tieħu Lonsurf għal 10 ijiem waqt l-ewwel ġimagħtejn, imbagħad tieqaf għal ġimagħtejn. Dan il-perjodu ta' 4 ġimghat jissejjah 'ċiklu'. L-iskeda speċifika tad-dożagġ hija kif ġej:

- **Ġimgha 1**
 - hu d-doża darbtejn kuljum għal 5 ijiem
 - imbagħad ieqaf għal jumejn - l-ebda medicina
- **Ġimgha 2**
 - hu d-doża darbtejn kuljum għal 5 ijiem
 - imbagħad ieqaf għal jumejn - l-ebda medicina
- **Ġimgha 3**
 - L-ebda medicina
- **Ġimgha 4**
 - L-ebda medicina

Inti imbagħad terġa' tibda b'ċiklu ieħor ta' 4 ġimghat li jsegwi l-mudell ta' hawn fuq.

Kif għandek tieħu

- Hu din il-medicina mill-ħalq.
- Ibla l-pilloli sħaħ b'tazza ilma.
- Ħudhom fi żmien siegħa wara l-ikliet ta' filgħodu u filgħaxija.
- Aħsel idejk wara li timmaniġġja din il-medicina.

Jekk tieħu Lonsurf aktar milli suppost

Jekk tieħu aktar Lonsurf milli suppost, kellek tabib jew mur sal-isptar minnufih. Hu l-pakkett(i) tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tieħu Lonsurf

- Jekk tinsa doża, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina meta tittieħed wehidha jew ikkombinata ma' bevacizumab:

Effetti sekundarji serji

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tinnota xi whud minn dawn l-effetti sekundarji serji li ġejjin (hafna mill-effetti sekundarji huma murija fit-testijiet tal-laboratorju - pereżempju dawk li jaffettwaw iċ-ċelluli tad-demm tieghek):

- Newtropenija (*komuni hafna*), newtropenija bid-deni (*komuni*) u xokk settiku (*rari*). Is-sinjali jinkludu tertir, deni, għaraq jew sinjali ohra ta' infezzjoni batterika jew fungali (ara sezzjoni 2).
- Anemija (*komuni hafna*). Is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs, għejja jew li tidher pallidu (ara sezzjoni 2).
- Rimettar (*komuni hafna*) u dijarea (*komuni hafna*), li jista' jwassal għal deidrazzjoni jekk severi jew persistenti.
- Problemi gastrointestinali severi: uġiġħ addominali (*komuni*), axxite (*rari*), kolite (*mhux komuni*), pankreatite akuta (*rari*), ileus (*mhux komuni*) u subileus (*rari*). Is-sinjali jinkludu uġiġħ qawwi tal-istonku jew addominali li jista' jkun assoċjat ma' rimettar, musrana bblukkata jew ibblukkata parzjalment, deni jew nefha fl-addome.
- Tromboċitopenija (*komuni hafna*). Is-sinjali jinkludu tbengiġ jew fsada mhux tas-soltu (ara sezzjoni 2).
- Embolizmu pulmonari (*mhux komuni*): koaguli tad-demm fil-pulmun. Is-sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs u uġiġħ fis-sider jew fis-saqajn.
- Ġie rrapportat mard interstizjali tal-pulmun f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-medicina. Is-sinjali jinkludu diffikultà biex wiehed jieħu n-nifs, qtugħ ta' nifs, b'soghla jew deni.

Xi whud minn dawn l-effetti sekundarji serji jistgħu jwasslu għall-mewt.

Effetti sekundarji oħrajn

Ghid lit-tabib tieghek jekk tinnota xi whud mill-effetti sekundarji li ġejjin. Hafna mill-effetti sekundarji huma murija fit-testijiet tal-laboratorju - pereżempju dawk li jaffettwaw iċ-ċelluli tad-demm tieghek. It-tabib tieghejk ser ikun qiegħed attent għal dawn l-effetti sekundarji fir-riżultati tat-testijiet tieghejk.

Komuni hafna jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- nuqqas ta' aptit
- thossok għajjen hafna (għejja)
- thossok imdardar (nawzja)
- nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demm li jissejhu lewkoċiti - jista' jżidlek ir-riskju ta' infezzjoni
- nefha ta' membrani mukuži fil-ħalq

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- deni
- telf ta' xagħar
- telf ta' piż
- bidliet fit-togħma
- stitikezza
- thossok mhux f'postok generalment (thossok ma tiflaħx)
- livell baxx ta' albumina fid-demm
- zieda ta' bilirubin fid-demm tieghek - jista' jikkawża sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn
- numru mnaqqas ta' ċelloli bojod tad-demm li jissejhu limfoċiti - jista' jżidlek ir-riskju ta' infezzjoni
- nefha f'idekj jew riglejk jew saqajk
- uġiġħ jew problemi fil-ħalq
- nefha tal-membrani mukuži - dan jista' jkun ġewwa l-immieher, ħalq, griżmejn, għajnejn, vaġina, pulmun jew imsaren
- zieda fl-enzimi tal-fwied
- proteina fl-awrina tieghek
- raxx, ħakk jew ġilda xotta
- thossok nifsek maqtugħ, infezzjoni tal-passaġġ tal-arja jew tal-pulmun, infezzjoni tas-sider
- infezzjoni virali

- uġiġh fil-ġogi
- tħossok stordut(a), uġiġh ta' ras
- pressjoni tad-demmm għolja
- ulċeri fil-ħalq
- uġiġh fil-muskoli

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- pressjoni ta' demm baxxa
- riżultati tat-test tad-demmm jindikaw problemi bil-koagulazzjoni tad-demmm li jagħmlu l-fsada aktar malajr mis-soltu
- taħbit tal-qalb aktar ovvju, uġiġh fis-sider
- žieda jew tnaqqis mhux tas-soltu fir-rata tat-taħbit tal-qalb
- žieda fiċ-ċelloli bojod tad-demmm
- numru oġħla ta' ċelluli bojod speċifiċi tad-demmm imsejha monoċiti
- žieda fil-livell ta' lactate dehydrogenase fid-demmm tiegħek
- livelli baxxi ta' phosphates, sodium, potassium jew calcium fid-demmm tiegħek
- nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm li jissejhu monoċiti - jista' jżidlek ir-riskju ta' infezzjoni
- livell għoli ta' zokkor fid-demmm (iperglicemija), žieda fl-urea, krejatinina u potassium fid-demmm tiegħek
- riżultat tat-test tad-demmm li jindika infjammazzjoni (žieda fil-Proteina C-Reattiva)
- sensazzjoni ta' tidwir (vertigo)
- imnieher inixxi jew bi fsada, problemi fis-sinus
- uġiġh fil-grizmejn, lehen maħnuq, problemi bil-vuċi tiegħek
- ħmura, ħakk fl-għajnejn, infezzjonijiet fl-għajnejn, għajnejn idemmghu
- deidrazzjoni
- nefha, gass, indigestjoni
- infjammazzjoni fil-parti ta' isfel tas-sistema digestiva
- nefha jew fsada f'imsarnek
- infjammazzjoni jew žieda fl-aċidu fl-istonku jew l-esofagu, rifluss
- uġiġh fl-ilsien, taqligh
- taħsir tas-snien, problemi fis-snien, infezzjonijiet fil-ħanek
- ġilda li tihmar
- uġiġh jew skumdità f' dirgħajk jew f' riġlejk
- uġiġh, inkluz l-uġiġh mill-kanċer
- uġiġh fl-għadam, dgħufija fil-muskoli jew spażmi
- sensazzjoni ta' ksieħ
- ħruq ta' Sant' Antnin (uġiġh u raxx vesikulari fil-ġilda fuq is-sistemi tan-nervaturi affetwati minn infjammazzjoni tan-nervaturi mill-virus tal-herpes zoster)
- disturb fil-fwied
- infjammazzjoni jew infezzjoni tal-passaġġi tal-bili
- insuffiċjenza tal-kliwi
- sogħla, infezzjoni tas-sinus jew grizmejn,
- infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- demm fl-awrina
- problemi meta tagħmel l-ilma (żamma tal-awrina), telf tal-kontroll tal-bużżieqa tal-awrina (inkontinenza)
- bidliet fiċ-ċiklu mestruwali
- ansjetà
- problemi newroloġiċi mhux severi
- raxx imqabbeż li jqabba il-ħak, urtikarja, akne
- tegħreq aktar min-normal, problemi bid-dwiefer
- problemi bl-irqad jew biex torqod
- sensazzjoni ta' tmemnim jew labar fl-idejn jew is-saqajn
- ħmura, nefha, uġiġh fuq il-pali ta' idejk u ta' saqajk (sindromu tal-idejn u s-saqajn)

Rari: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000 persuna

- infjammazzjoni u infezzjoni fil-musrana tiegħek
- athlete's foot – infezzjoni fungali tas-sieq, kandidjaži
- nuqqas ta' ċelloli bojod tad-demm li jissejhu granulociti - jista' jzidlek ir-riskju ta' infezzjoni
- nefha jew uġiġħ fis-swaba' l-kbar tiegħek
- nefha fil-ġogi tiegħek
- melh miżjud fid-demm tiegħek
- sensazzjoni ta' ħruq, sens tal-mess spjaċevoli, miżjud jew imnaqqas
- ħass ħażin (sinkope)
- problemi bil-viżta bħal viżta mċajpra, viżta doppja, viżta mnaqqsa, kataretti
- għejnejn xotti
- uġiġħ fil-widna
- infjammazzjoni fil-parti ta' fuq tas-sistema diġestiva
- uġiġħ fil-parti ta' fuq jew ta' isfel tas-sistema diġestiva
- akkumulazzjoni tal-fluwidu fil-pulmun
- riħa ħażina fil-ħalq, problemi bil-ħanek, fsada fil-ħanek
- polipi ġewwa ħalqek
- infjammazzjoni jew fsada fil-musrana tiegħek
- zieda fid-djometru tal-passaġġ tal-bili
- ġilda ħamra, infafet, ġilda mejta li taqa'
- sensitività għad-dawl
- infjammazzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- bidliet fit-test tal-awrina
- koaguli tad-demm, eż. fil-moħħ jew fis-saqajn
- bidliet fir-rittmu tal-qalb (ECG - elettrokardjogram)
- livell baxx ta' proteini totali fid-demm

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lonsurf

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra jew folja wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lonsurf

Lonsurf 15 mg/6.14 mg pillola miksija b'rita

- Is-sustanzi attivi huma trifluridine u tipiracil. Kull pillola miksija b'rita fiha 15-il mg trifluridine u 6.14 mg tipiracil.

- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, lamtu preġelatinizzat (qamħirrun) u aċidu stearic (ara sezzjoni 2 “Lonsurf fih lactose”).
 - Rita: hypromellose, macrogol (8000), titanium dioxide (E171), u magnesium stearate.
 - Linka tal-istampar: shellac, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine aluminium lake (E132), xemgħa tal-karnawba u talc.

Lonsurf 20 mg/8.19 mg pillola miksija b’rita

- Is-sustanzi attivi huma trifluridine u tipiracil. Kull pillola miksija b’rita fiha 20 mg trifluridine u 8.19 mg tipiracil.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, lamtu preġelatinizzat (qamħirrun) u aċidu stearic (ara sezzjoni 2 “Lonsurf fih lactose”).
 - Rita: hypromellose, macrogol (8000), titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), u magnesium stearate.
 - Linka tal-istampar: shellac, iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), indigo carmine aluminium lake (E132), xemgħa tal-karnawba u talc.

Kif jidher Lonsurf u l-kontenut tal-pakkett

- Lonsurf 15 mg/6.14 mg hija bajda, mzaqqa miż-żewġ naħat, tonda, miksija b’rita, b’’15’ stampata fuq naħa waħda, u ‘102’ u ‘15 mg’ fuq in-naħa l-oħra, b’linka griża.
- Lonsurf 20 mg/8.19 mg hija ħamra ċara, mzaqqa miż-żewġ naħar, tonda, miksija b’rita, b’’20’ stampata fuq naħa waħda, u ‘102’ u ‘20 mg’ fuq in-naħa l-oħra, b’linka griża.

Kull pakkett fih 20 pillola miksija b’rita (2 folji ta’ 10 pilloli l-waħda) jew 40 pillola miksija b’rita (4 folji ta’ 10 pilloli l-waħda), jew 60 pillola miksija b’rita (6 folji ta’ 10 pilloli l-waħda). Huwa inkorporat dessikant f’kull fojl tal-folja.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franza

Manifattur

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

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow
Co. Wicklow
Y14 E284,
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)1753 666409

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.