

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg trifluridine και 6,14 mg tipiracil (ως hydrochloride).

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90,735 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg trifluridine και 8,19 mg tipiracil (ως hydrochloride).

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120,980 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το δισκίο είναι λευκό, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου 7,1 mm και πάχους 2,7 mm, φέρει την επισήμανση '15' στη μια πλευρά και '102' και '15 mg' στην άλλη πλευρά, με γκρι μελάνι.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Το δισκίο είναι απαλό κόκκινο, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, διαμέτρου 7,6 mm και πάχους 3,2 mm, φέρει την επισήμανση '20' στη μια πλευρά και '102' και '20 mg' στην άλλη πλευρά, με γκρι μελάνι.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ορθοκολικός καρκίνος

Το Lonsurf ενδείκνυται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (CRC), οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία ή δεν θεωρούνται υποψήφιοι για θεραπεία με τις διαθέσιμες αγωγές, όπως χημειοθεραπείες με βάση την φλουροπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη, παράγοντες αντι-VEGF και παράγοντες αντι-EGFR.

Γαστρικός καρκίνος

Το Lonsurf ενδείκνυται ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τουλάχιστον δύο προηγούμενα σχήματα συστηματικής θεραπείας για προχωρημένη νόσο (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Lonsurf πρέπει να συνταγογραφείται από γιατρούς έμπειρους στη χορήγηση αντικαρκινικής θεραπείας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Lonsurf σε ενήλικες είναι 35 mg/m²/δόση, χορηγούμενη από του στόματος δύο φορές την ημέρα, τις Ημέρες 1 έως 5 και τις Ημέρες 8 έως 12 για κάθε κύκλο 28 ημερών και εφόσον έχει παρατηρηθεί όφελος ή έως ότου παρατηρηθεί μη αποδεκτή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η δοσολογία υπολογίζεται βάσει επιφάνειας σώματος (BSA) (βλ. Πίνακα 1). Η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 80 mg/δόση.

Εάν παραλειφθούν κάποιες δόσεις ή ξεχαστούν, ο ασθενής δεν πρέπει να αναπληρώσει τις χαμένες δόσεις.

Πίνακας 1 – Υπολογισμός δόσης έναρξης σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος (BSA)

Δόση έναρξης	BSA (m ²)	Δόση σε mg (2x ημερησίως)	Δισκία ανά δόση (2x ημερησίως)		Συνολική ημερήσια δόση (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Συνιστώμενες προσαρμογές δόσης

Προσαρμογές της δοσολογίας μπορεί να απαιτούνται με βάση την ατομική ασφάλεια και ανοχή.

Επιτρέπονται κατά ανώτατο όριο 3 μειώσεις στη δοσολογία, μέχρι την ελάχιστη δόση των 20 mg/m² δύο φορές την ημέρα. Κλιμάκωση των δόσεων δεν επιτρέπεται μετά τη μείωση.

Σε περίπτωση αιματολογικής ή/και μη αιματολογικής τοξικότητας, οι ασθενείς πρέπει να τηρούν τα κριτήρια διακοπής, επανάληψης και μείωσης της δόσης, που αναφέρονται στον Πίνακα 2, Πίνακα 3 και Πίνακα 4.

Πίνακας 2 - Κριτήρια διακοπής και επανάληψης της δόσης για αιματολογικές τοξικότητες που σχετίζονται με μυελοκαταστολή

Παράμετρος	Κριτήρια διακοπής	Κριτήρια επανάληψης ^α
Ουδετερόφιλα	$< 0,5 \times 10^9/L$	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Αιμοπετάλια	$< 50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$

^α Κριτήρια επανάληψης που ισχύουν κατά την έναρξη του επόμενου κύκλου, για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από το εάν πληρούνταν ή όχι τα κριτήρια διακοπής.

Πίνακας 3 – Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το Lonsurf σε περίπτωση αιματολογικών και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Ανεπιθύμητη αντίδραση	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης
<ul style="list-style-type: none"> • Εμπύρετη ουδετεροπενία • CTCAE* Βαθμού 4 ουδετεροπενία ($< 0.5 \times 10^9/L$) ή θρομβοπενία ($< 25 \times 10^9/L$) που οδηγεί σε πάνω από 1 εβδομάδας καθυστέρηση της έναρξης του επόμενου κύκλου • CTCAE* μη αιματολογική Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ανεπιθύμητη αντίδραση, εκτός από Βαθμού 3 ναυτία ή/και έμετο ελεγχόμενο με αντιεμετική αγωγή ή διάρροια που ανταποκρίνεται σε αντιδιαρροϊκά φάρμακα 	<ul style="list-style-type: none"> • Να διακόπτετε τη δόση έως ότου η τοξικότητα να επανέρχεται στον Βαθμό 1 ή στην αρχική τιμή. • Όταν επαναλαμβάνετε τη χορήγηση, να μειώνετε το επίπεδο δοσολογίας κατά 5 mg/m²/δόση σε σχέση με την προηγούμενη δοσολογία (Πίνακας 4). • Μειώσεις των δόσεων επιτρέπονται έως την ελάχιστη δοσολογία των 20 mg/m²/δόση δύο φορές την ημέρα. • Μην αυξάνετε τη δόση, αφ' ότου έχει μειωθεί.

* Κριτήρια συνήθους ορολογίας για ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας 4 – Μειώσεις της δόσης ανάλογα με την επιφάνεια σώματος (BSA)

Μειωμένη Δόση	BSA (m ²)	Δόση σε mg (2x ημερησίως)	Δισκία ανά δόση (2x ημερησίως)		Συνολική ημερήσια δόση (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Μείωση δόσης επιπέδου 1: Από 35 mg/m² σε 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
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
Μείωση δόσης επιπέδου 2: Από 30 mg/m² σε 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
Μείωση δόσης επιπέδου 3: Από 25 mg/m² σε 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 Σε συνολική ημερήσια δόση των 50 mg, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 1 δισκίο x 20 mg/8,19 mg το πρωί και 2 δισκία x 15 mg/6,14 mg το βράδυ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

- *Ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60 έως 89 mL/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 59 mL/min)*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

- *Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 mL/min) νεφρική νόσος τελικού σταδίου*

Η χορήγηση δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα γι' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

- *Ήπια ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

- *Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται η χορήγηση του Lonsurf σε ασθενείς με αρχικά μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κριτήρια Ομάδων C και D Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου [NCI] που προσδιορίζονται από την ολική χολερυθρίνη > 1,5 x ULN), καθώς μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπερχολερυθριναιμίας των σταδίων 3 ή 4 παρατηρείται σε ασθενείς με αρχικά μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αν και αυτό βασίζεται σε πολύ περιορισμένα στοιχεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς ≥ 65 ετών (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς >75 ετών είναι περιορισμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Lonsurf στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου και μεταστατικού γαστρικού καρκίνου.

Φυλή

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης ανάλογα με τη φυλή του ασθενή (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το Lonsurf σε Μαύρους/Αφρο-αμερικανούς ασθενείς, αλλά δεν υπάρχει βιολογική βάση για να αναμένεται κάποια διαφορά μεταξύ αυτής της υποομάδας και του συνολικού πληθυσμού.

Τρόπος χορήγησης

Το Lonsurf προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με 1 ποτήρι νερό μέσα σε 1 ώρα από την ολοκλήρωση του πρωινού και του βραδινού γεύματος.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καταστολή του μυελού των οστών

Το Lonsurf προκάλεσε αύξηση της συχνότητας εκδήλωσης μυελοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένης αναιμίας, ουδετεροπενίας, λευκοπενίας και θρομβοπενίας.

Πλήρεις εξετάσεις αίματος πρέπει να πραγματοποιούνται πριν την έναρξη της θεραπείας και όποτε χρειάζεται, ώστε να ελέγχεται η τοξικότητα, το λιγότερο, όμως, πριν από κάθε θεραπευτικό κύκλο.

Η αγωγή δεν πρέπει να ξεκινάει, εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων είναι $< 1,5 \times 10^9/L$, εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 75 \times 10^9/L$ ή εάν ο ασθενής έχει μία ανεπίλυτη μη αιματολογικά σχετιζόμενη τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4 από προηγούμενες θεραπείες.

Σοβαρές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με Lonsurf (βλ. παράγραφο 4.8). Δεδομένου ότι, οι περισσότερες αναφέρθηκαν στο πλαίσιο της καταστολής του μυελού των οστών, η κατάσταση του ασθενή πρέπει να παρακολουθείται στενά και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα, όπως χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων και διεγερτικού παράγοντα αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF), με βάση τις κλινικές ενδείξεις. Στις μελέτες RECURSE και TAGS, το 9,4% και 17,3% αντίστοιχα των ασθενών της ομάδας Lonsurf έλαβε G-CSF κυρίως για θεραπευτική χρήση.

Γαστρεντερική τοξικότητα

Το Lonsurf προκάλεσε αύξηση της συχνότητας εκδήλωσης γαστρεντερικής τοξικότητας, όπως ναυτία, έμετος και διάρροια.

Οι ασθενείς με ναυτία, έμετο, διάρροια και άλλες μορφές γαστρεντερικής τοξικότητας πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να τους χορηγούνται αντιεμετικά, αντιδιαρροϊκά και άλλες αγωγές, όπως θεραπεία υποκατάστασης υγρών/ηλεκτρολυτών, με βάση τις κλινικές ενδείξεις. Προσαρμογές της δόσης (καθυστέρηση ή/και μείωση) πρέπει να εφαρμόζονται ως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Lonsurf δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου [κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 30 mL/min ή ανάγκη αιμοκάθαρσης, αντίστοιχα], καθώς το Lonsurf δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Η παγκόσμια επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) είναι παρόμοια σε υποομάδες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl ≥ 90 mL / min), ήπια (CrCl = 60 to 89 mL/min), ή μέτρια (CrCl = 30 έως 59 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο η επίπτωση σοβαρών ΑΕ και ΑΕ που οδηγούν στην τροποποίηση της δόσης τείνει να αυξάνεται αναλογικά με τα προχωρημένα επίπεδα νεφρικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, υψηλότερη έκθεση σε trifluridine και tipiracil παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν λαμβάνουν αγωγή με Lonsurf. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά για αιματολογική τοξικότητα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Lonsurf δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με αρχικά μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κριτήρια Ομάδων C και D Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου [NCI], που προσδιορίζονται από την ολική χολερυθρίνη > 1,5 x ULN), καθώς μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπερχολερυθριναιμίας των σταδίων 3 ή 4 παρατηρείται σε ασθενείς με αρχικά μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αν και αυτό βασίζεται σε πολύ περιορισμένα στοιχεία (βλ. παράγραφο 5.2).

Πρωτεϊνουρία

Συνιστάται η παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας με ταινία εξέτασης ούρων, πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Lonsurf περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η trifluridine, tipiracil hydrochloride και 5-[τριφλουρομεθυλο] ουρασίλη (FTY) δεν αναστέλλουν τη δραστηριότητα ισομορφών του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP). Αξιολογήσεις *in vitro* έδειξαν ότι η trifluridine, η tipiracil hydrochloride και η FTY, δεν έχουν διεγερτική δράση σε ανθρώπινες CYP ισομορφές (βλ. παράγραφο 5.2).

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η trifluridine είναι ένα υπόστρωμα για τους μεταφορείς νουκλεοσιδίων CNT1, ENT1 και ENT2. Επομένως απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αλληλεπιδρούν με αυτούς τους μεταφορείς. Η tipiracil hydrochloride είναι ένα υπόστρωμα για τα OCT2 και MATE1, επομένως η συγκέντρωση μπορεί να αυξηθεί όταν το Lonsurf χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς των OCT2 ή MATE1.

Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα ανθρώπινης κινάσης της θυμιδίνης, π.χ. ζιδοβουδίνη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, εάν χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα με το Lonsurf, μπορεί να ανταγωνίζονται τον τελεστή, trifluridine, για ενεργοποίηση μέσω κινάσων της θυμιδίνης. Επομένως, όταν χορηγούνται αντικά φάρμακα, που είναι υποστρώματα της ανθρώπινης κινάσης της θυμιδίνης, να ελέγχεται η πιθανή μειωμένη αποτελεσματικότητα του αντικού φαρμακευτικού προϊόντος και να εξετάζεται η περίπτωση αντικατάστασης με εναλλακτικό αντικό, που να μην είναι υπόστρωμα κινάσης της θυμιδίνης, όπως λαμβουδίνη, διδανοσίνη και αμπακαβίρη (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν είναι γνωστό εάν το Lonsurf μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης. Επομένως, γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονική αντισύλληψη πρέπει να χρησιμοποιούν και αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Με βάση τα ευρήματα σε πειραματόζωα, η trifluridine μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν το Lonsurf και για έως και 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Επομένως, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν ιδιαίτερα αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης ενώ λαμβάνουν το Lonsurf και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος εάν το Lonsurf μπορεί να μειώνει την αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης και ως εκ τούτου, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονική αντισύλληψη, πρέπει να προσθέσουν και αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

Οι άνδρες που έχουν σύντροφο σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι και 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση του Lonsurf σε έγκυες γυναίκες. Με βάση το μηχανισμό δράσης της η trifluridine είναι πιθανόν να προκαλέσει συγγενείς δυσμορφίες εάν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Το Lonsurf δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν λόγω της κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτείται θεραπεία με Lonsurf.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Lonsurf ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδείξει την απέκκριση της trifluridine, tipiracil hydrochloride και/ή των μεταβολιτών τους, στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με Lonsurf.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Lonsurf στην ανθρώπινη γονιμότητα. Αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κάποια επίδραση του Lonsurf στη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lonsurf έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κόπωση, ζάλη ή αίσθημα κακουχίας μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν Lonsurf είναι η καταστολή του μυελού των οστών και η γαστρεντερική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις ($\geq 30\%$) που παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν Lonsurf είναι η ουδετεροπενία [53% (34% \geq Βαθμού 3)], η ναυτία [34% (1% \geq Βαθμού 3)], η κόπωση [32% (4% \geq Βαθμού 3)], η αναιμία [32% (12% \geq Βαθμού 3)].

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις ($\geq 2\%$) σε ασθενείς που λαμβάνουν Lonsurf, οι οποίες κατέληξαν σε διακοπή της αγωγής, μείωση της δόσης, καθυστέρηση της δόσης ή διακοπή της δόσης, ήταν η ουδετεροπενία, η αναιμία, η λευκοπενία, η κόπωση, η **θρομβοκυτοπενία**, η ναυτία και η διάρροια.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε 533 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο που έλαβαν αγωγή στην ελεγχόμενη έναντι placebo Φάσης III κλινική μελέτη (RECOURSE), και σε 335 ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο που έλαβαν αγωγή στην ελεγχόμενη έναντι placebo Φάσης III κλινική μελέτη (TAGS), αναγράφονται στον Πίνακα 5. Είναι ταξινομημένες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (System Organ Class – SOC) και χρησιμοποιείται ο κατάλληλος όρος βάσει του Ιατρικού Λεξικού MedDRA, για την περιγραφή συγκεκριμένης φαρμακευτικής αντίδρασης, των συνωνύμων της και των σχετικών καταστάσεων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ομαδοποιημένες ανάλογα με τις συχνότητές τους. Οι ομάδες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 5 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν Lonsurf

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA) ^a	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος	Σηπτική καταπληξία ^b Λοιμώδης εντερίτιδα Λοίμωξη του πνεύμονα Λοίμωξη των χοληφόρων Γρίπη Ουρολοίμωξη Ουλίτιδα Ερπηής ζωστήρ Τριχοφυτία των ποδιών Λοίμωξη από Candida Βακτηριακή λοίμωξη Λοίμωξη Ουδετεροπενική σήψη Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Επιπεφυκίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			Καρκινικό άλγος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ουδετεροπενία Λευκοπενία Αναιμία Θρομβοπενία	Εμπύρετη ουδετεροπενία Λεμφοπενία	Πανκυτταροπενία Κοκκιοκυτταροπενία Μονοκυτταροπενία Ερυθροπενία Λευκοκυττάρωση Μονοκυττάρωση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA) ^a	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ορεξη μειωμένη	Υποαλβουμιναιμία	Αφυδάτωση Υπεργλυκαιμία Υπερκαλιαιμία Υποκαλιαιμία Υποφωσφοραιμία Υπερνατριαιμία Υπονατριαιμία Υπασβεστιαιμία Ουρική αρθρίτιδα
Ψυχιατρικές διαταραχές			Άγχος Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Δυσγευσία Περιφερική νευροπάθεια	Νευροτοξικότητα Δυσαισθησία Υπεραισθησία Υπαισθησία Συγκοπή Παραισθησία Αίσθηση εγκαύματος Λήθαργος Ζάλη Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές			Οπτική οξύτητα μειωμένη Οραση θαμπή Διπλωπία Καταρράκτης Ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος Δυσφορία του ωτός
Καρδιακές διαταραχές			Στηθάγχη Αρρυθμία Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές			Εμβολή Υπέρταση Υπόταση Εξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια	Πνευμονική εμβολή ^b Πλευριτική συλλογή Ρινόρροια Δυσφωνία Στοματοφαρυγγικό άλγος Επίσταξη Βήχας

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA) ^a	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια Ναυτία Έμετος	Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Στοματίτιδα Διαταραχή στόματος	Εντεροκολίτιδα αιμορραγική Γαστρεντερική αιμορραγία Παγκρεατίτιδα οξεία Ασκίτης Ειλεός Ατελής ειλεός Κολίτιδα Γαστρίτιδα Γαστρίτιδα από παλινδρόμηση Οισοφαγίτιδα Επιβραδυνθείσα γαστρική κένωση Διάταση της κοιλίας Φλεγμονή του πρωκτού Εξέλκωση του στόματος Δυσπεψία Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Πρωκταλγία Πολύποδας του στόματος Ουλορραγία Γλωσσίτιδα Περιοδοντική νόσος Διαταραχή οδόντος Ακούσια προσπάθεια για έμετο Μετεωρισμός Απόπνοια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχολερυθριναιμία	Ηπατοτοξικότητα Διάταση των χοληφόρων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας ^c Εξάνθημα Αλωπεκία Κνησμός Ξηροδερμία	Αποφολίδωση του δέρματος Κνίδωση Αντίδραση φωτοευαισθησίας Ερύθημα Ακμή Υπεριδρωσία Φλύκταινα Διαταραχή όνυχα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Διόγκωση άρθρωσης Αρθραλγία Οστικός πόνος Μυαλγία Μυοσκελετικός πόνος Μυϊκή αδυναμία Μυϊκοί σπασμοί Πόνος άκρου
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία	Νεφρική ανεπάρκεια Κυστίτιδα μη λοιμώδης Διαταραχή ούρησης Αιματουρία Πυουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Διαταραχές εμμήνου ρύσης

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA) ^a	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Πυρεξία Οίδημα Φλεγμονή βλεννογόνου Αίσθημα κακουχίας	Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης Άλγος Αίσθηση μεταβολής της θερμοκρασίας του σώματος Εξήρωση Δυσφορία
Παρακλινικές εξετάσεις		Ηπατικά ένζυμα αυξημένα Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Σωματικό βάρος μειωμένο	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος Ουρία αίματος αυξημένη Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Πρωτεΐνη ολική μειωμένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη Αιματοκρίτης μειωμένος

- Διαφορετικοί προτιμώμενοι όροι βάσει MedDRA, που θεωρήθηκαν κλινικά όμοιοι, ομαδοποιήθηκαν κάτω από έναν όρο.
- Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά.
- Δερματική αντίδραση χεριού-άκρου ποδός.

Ηλικιωμένοι

Ασθενείς 65 ετών ή μεγαλύτεροι, οι οποίοι έλαβαν Lonsurf, είχαν υψηλότερη συχνότητα εκδήλωσης των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με ασθενείς κάτω των 65 ετών:

- μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος (RECOURSE): ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4 (48% έναντι 30%), αναιμία Βαθμού 3 (26% έναντι 12%), λευκοπενία Βαθμού 3 ή 4 (26% έναντι 18%) και θρομβοπενία Βαθμού 3 ή 4 (9% έναντι 2%).
- μεταστατικός γαστρικός καρκίνος (TAGS): μείωση ουδετερόφιλων Βαθμού 3 ή 4 (17,0% έναντι 6,6%), μειωμένη όρεξη (37,3% έναντι 31,9%) ασθένεια (22,2% έναντι 17,0%) και στοματίτιδα (7,2% έναντι 2,2%).

Λοιμώξεις

Στις κλινικές μελέτες Φάσης III, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία λοιμώξεις εμφανίστηκαν περισσότερο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με Lonsurf (5,8%) συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1,8%).

Πρωτεϊνουρία

Η σχετιζόμενη με τη θεραπεία πρωτεϊνουρία εμφανίστηκε περισσότερο συχνά στους ασθενείς υπό αγωγή με Lonsurf (1,8%), σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (0,9%), όλες οι περιπτώσεις Βαθμού 1 ή 2 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ακτινοθεραπεία

Στη μελέτη RECOURSE, υπήρξε μια ελαφρά αυξημένη συχνότητα στην εμφάνιση συνολικά των αιματολογικών και σχετικών με την μυελοκαταστολή-ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που είχαν κάνει προηγούμενα ακτινοθεραπεία συγκριτικά με αυτούς που δεν είχαν κάνει (54,6% έναντι

49,2% αντίστοιχα). Ενδεικτικά, η εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν πιο συχνή στους θεραπευόμενους με Lonsurf ασθενείς που είχαν κάνει ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν κάνει.

Μετεγκριτική εμπειρία σε ασθενείς με ανεγχείρητο προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα ορθοκολικό καρκίνο

Υπήρξαν αναφορές διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που έλαβαν Lonsurf μετά την έγκρισή του.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).*

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση Lonsurf που χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες ήταν 180 mg/m² την ημέρα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν σε σχέση με τις υπερδοσολογίες ήταν συναφείς προς το εδραιωμένο προφίλ ασφαλείας.

Η κύρια προβλεπόμενη επιπλοκή μιας υπερδοσολογίας είναι η καταστολή του μυελού των οστών.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Lonsurf.

Η ιατρική αντιμετώπιση μιας υπερδοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει τη συνήθη θεραπευτική και υποστηρικτική παρέμβαση, με στόχο την αποκατάσταση των υφιστάμενων κλινικών εκδηλώσεων και την πρόληψη των πιθανών επιπλοκών τους.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, κωδικός ATC: L01BC59

Μηχανισμός δράσης

Το Lonsurf αποτελείται από ένα αντινεοπλασματικό ανάλογο νουκλεοσιδίου θυμιδίνης, την trifluridine και από τον αναστολέα της φωσφορυλάσης της θυμιδίνης, tipiracil hydrochloride, σε μοριακή αναλογία 1:0,5 (λόγος βάρους: 1:0,471).

Μετά την πρόσληψη από τα καρκινικά κύτταρα, η trifluridine φωσφορυλιώνεται από την κινάση της θυμιδίνης, μεταβολίζεται περαιτέρω στα κύτταρα σε υπόστρωμα δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος DNA και ενσωματώνεται απευθείας στο DNA, παρεμβαίνοντας, έτσι, στη λειτουργία του DNA ώστε να προλαμβάνεται ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων.

Ωστόσο, η trifluridine διασπάται ταχέως από την TPase και μεταβολίζεται εύκολα λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου μετά την από του στόματος χορήγηση, γι' αυτό και η εισαγωγή του αναστολέα TPase, tipiracil hydrochloride.

Σε μη κλινικές μελέτες, με trifluridine/tipiracil hydrochloride, αποδείχτηκε αντικαρκινική δράση κατά των ευαίσθητων στην 5-φλουοουρασίλη (5-FU) και ανθεκτικών κυτταρικών σειρών ορθοκολικού καρκίνου.

Η κυτταροτοξική δράση της trifluridine/tipiracil hydrochloride κατά διαφόρων ξενομοσχευμάτων ανθρώπινων όγκων συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με την ποσότητα trifluridine που ενσωματώνεται στο DNA, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτός είναι ο κύριος μηχανισμός δράσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Lonsurf δεν άσκησε κλινικά σχετική επίδραση στην παράταση του διαστήματος QT/QTc, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη, σε ασθενείς με προχωρημένους στερεούς όγκους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Lonsurf αξιολογήθηκαν σε διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη Φάσης III (RECOURSE), σε ασθενείς που είχαν προηγούμενα ακολουθήσει αγωγή για μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και τα συμπληρωματικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR).

Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 800 ασθενείς σε αναλογία 2:1 ώστε να λάβουν Lonsurf (N = 534) συν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (N = 266) συν BSC. Το δοσολογικό σχήμα του Lonsurf βασίστηκε στην επιφάνεια σώματος (BSA) με δόση έναρξης τα 35 mg/m²/δόση. Η αγωγή της μελέτης χορηγούνταν από το στόμα, δύο φορές την ημέρα, μετά το πρωινό και το βραδινό γεύμα, για 5 ημέρες την εβδομάδα, με 2 ημέρες χωρίς θεραπεία και για συνολική διάρκεια 2 εβδομάδες. Ακολουθούσαν 14 ημέρες χωρίς θεραπεία και το δοσολογικό σχήμα επαναλαμβανόταν ανά 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Από τους 800 τυχαιοποιημένους ασθενείς, μέσης ηλικίας 63 ετών, το 61% ήταν άνδρες, το 58% Καυκάσιοι/Λευκοί, το 35% Ασιάτες/Ανατολίτες και το 1% Μαύροι/Αφροαμερικανοί. Όλοι δε οι ασθενείς είχαν Κατάσταση Απόδοσης (PS) 0 ή 1 βάσει της κλίμακας ECOG, κατά την έναρξη. Η πρωτοπαθής εντόπιση της νόσου ήταν το κόλον (62%) ή το ορθό (38%). Η κατάσταση του KRAS ήταν μη μεταλλαγμένου (49%) ή μεταλλαγμένου τύπου (51%) κατά την έναρξη στη μελέτη. Ο μέσος αριθμός προηγούμενων σειρών θεραπείας για μεταστατική νόσο ήταν 3. Όλοι οι ασθενείς είχαν ακολουθήσει προηγουμένως χημειοθεραπεία με φλουοροπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη. Όλοι, εκτός 1, έλαβαν μπεβασιζουμάμπη και όλοι οι ασθενείς με KRAS μη μεταλλαγμένου τύπου, εκτός 2, έλαβαν πανιτουμουμάμπη ή σετουξιμάμπη. Οι 2 θεραπευτικές ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους και τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Μία ανάλυση OS της μελέτης, που πραγματοποιήθηκε όπως είχε προγραμματιστεί στο 72% (N = 574) των επεισοδίων, απέδειξε κλινικά ουσιαστικό και στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση με Lonsurf συν BSC, συγκριτικά με εικονικό φάρμακο συν BSC [αναλογία κινδύνου: 0,68, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) (0,58 έως 0,81), p < 0,0001] και μέση OS 7,1 μήνες έναντι 5,3 μηνών, αντίστοιχα, με ποσοστά επιβίωσης για 1 έτος 26,6% και 17,6%, αντίστοιχα. Η PFS ήταν σημαντικά βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν Lonsurf συν BSC [αναλογία κινδύνου: 0,48, 95% CI (0,41 έως 0,57), p < 0,0001] (βλ. Πίνακα 6, Σχήμα 1 και Σχήμα 2).

Πίνακας 6 - Αποτελέσματα της κλινικής μελέτης Φάσης ΙΙΙ (RECOURSE) ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο

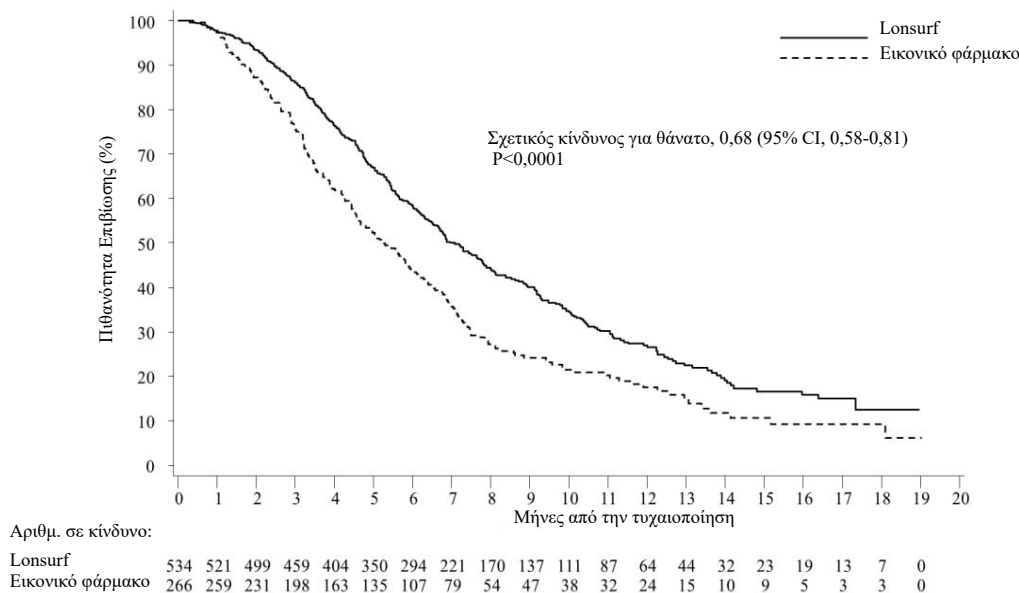
	Lonsurf συν BSC (N=534)	Εικονικό φάρμακο συν BSC (N=266)
Συνολική επιβίωση (OS)		
Αριθμός θανάτων, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Μέση OS (μήνες) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Αναλογία κινδύνου [95% CI]	0,68 [0,58, 0,81]	
Τιμή P ^c	< 0,0001 (μονόπλευρος και αμφίπλευρος έλεγχος)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Αριθμός εξελίξεων ή θανάτων, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Μέση PFS (μήνες) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Αναλογία κινδύνου [95% CI]	0,48 [0,41, 0,57]	
Τιμή P ^c	<0,0001 (μονόπλευρος και αμφίπλευρος έλεγχος)	

^a Εκτιμήσεις Kaplan-Meier

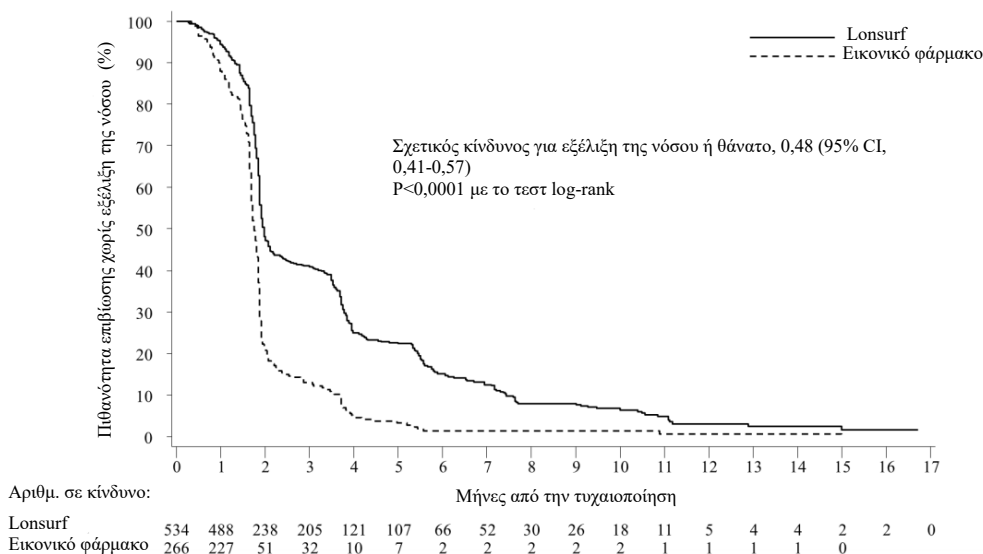
^b Μεθοδολογία Brookmeyer and Crowley

^c Στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank (στρώματα: κατάσταση KRAS, χρόνος από τη διάγνωση της πρώτης μετάστασης, περιοχή)

Σχήμα 1 - Καμπύλες Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο



Σχήμα 2 - Καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο



Επικαιροποιημένη ανάλυση OS, που πραγματοποιήθηκε στο 89% (N = 712) των επεισοδίων, επιβεβαίωσε το κλινικά ουσιαστικό και στατιστικά σημαντικό όφελος ως προς την επιβίωση με Lonsurf συν BSC, συγκριτικά με εικονικό φάρμακο συν BSC [αναλογία κινδύνου: 0,69, 95% CI (0,59 έως 0,81), $p < 0,0001$] και μέση OS 7,2 μήνες έναντι 5,2 μηνών, με ποσοστά επιβίωσης για 1 έτος 27,1% και 16,6%, αντίστοιχα.

Το όφελος ως προς την OS και την PFS παρατηρήθηκε σταθερά, σε όλες τις σχετικές προκαθορισμένες υπο-ομάδες, όπως βάσει φυλής, γεωγραφικής περιοχής, ηλικίας (< 65, ≥ 65), φύλου, κατάστασης απόδοσης κατά ECOG, τύπου KRAS, χρόνου από τη διάγνωση της πρώτης μετάστασης, αριθμού μεταστατικών εντοπίσεων και πρωτοπαθούς εντόπισης όγκου. Το όφελος ως προς την επιβίωση με Lonsurf διατηρήθηκε μετά την προσαρμογή ως προς όλους τους σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, δηλαδή τον χρόνο από τη διάγνωση της πρώτης μετάστασης, την κατάσταση απόδοσης κατά ECOG και τον αριθμό μεταστατικών εντοπίσεων [αναλογία κινδύνου: 0,69, 95% CI (0,58 έως 0,81)].

Το 61% (N = 485) όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών έλαβε φλουοροπυριμιδίνη ως μέρος του τελευταίου θεραπευτικού σχήματος πριν την τυχαιοποίηση. Οι 455 (94%) εξ αυτών παρουσίαζαν αντίσταση στη φλουοροπυριμιδίνη εκείνη τη στιγμή. Σε αυτούς τους ασθενείς διατηρήθηκε το όφελος ως προς την OS με Lonsurf [αναλογία κινδύνου: 0,75, 95% CI [0,59 έως 0,94]].

Το 18% (N = 144) όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών έλαβε ρεγοραφενίμπη πριν την τυχαιοποίηση. Σε αυτούς τους ασθενείς, διατηρήθηκε το όφελος ως προς την OS με Lonsurf [αναλογία κινδύνου: 0,69, 95% CI (0,45 έως 1,05)]. Η επίδραση αυτή διατηρήθηκε και στους ασθενείς χωρίς ρεγοραφενίμπη [αναλογία κινδύνου: 0,69, 95% CI [0,57 έως 0,83]]. Το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσος) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν Lonsurf (44% έναντι 16%, $p < 0,0001$).

Η αγωγή με Lonsurf επιπλέον της BSC είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική επιμήκυνση της κατάστασης απόδοσης (PS) <2, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν BSC. Ο διάμεσος χρόνος έως PS ≥ 2 για τις ομάδες Lonsurf και εικονικού φαρμάκου ήταν 5,7 και 4,0 μήνες, αντίστοιχα, με αναλογία κινδύνου 0,66 [95% CI: (0,56 έως 0,78)], $p < 0,0001$.

Μεταστατικός γαστρικός καρκίνος

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Lonsurf αξιολογήθηκαν σε μια διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη έναντι placebo μελέτη φάσης III (TAGS) σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία για μεταστατικό γαστρικό καρκίνο (συμπεριλαμβανομένου του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής) με τουλάχιστον δύο προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα συστηματικής θεραπείας για προχωρημένη νόσο, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας που βασίζεται σε φθοροπυριμιδίνη και πλατίνα και χημειοθεραπείας που βασίζεται σε ταξάνη ή ιρινοτεκάνη, και ενδεχομένως εάν απαιτούνταν στοχευμένη θεραπεία ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2). Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση, και τα συμπληρωματικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR), το χρονικό διάστημα της επιδείνωσης της Κατάστασης Απόδοσης κατά ECOG ≥ 2 και η ποιότητα ζωής (QoL). Οι εκτιμήσεις του όγκου, σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Στερεούς Όγκους (RECIST), έκδοση 1.1, πραγματοποιούνταν από τον ερευνητή / τοπικό ακτινολόγο κάθε 8 εβδομάδες.

Συνολικά, 507 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2: 1 για να λάβουν Lonsurf (N = 337) συν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ή placebo (N = 170) συν BSC. Η δοσολογία του Lonsurf βασίστηκε στη BSA με αρχική δόση 35 mg/m²/δόση. Η αγωγή της μελέτης χορηγήθηκε από το στόμα δύο φορές την ημέρα μετά από πρωινά και βραδινά γεύματα για 5 ημέρες την εβδομάδα με ανάπαυση 2 ημερών για 2 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 14 ημέρες ανάπαυσης, και επανάληψη κάθε 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα (βλ. Παράγραφο 4.2).

Από τους 507 τυχαιοποιημένους ασθενείς, η μέση ηλικία ήταν τα 63 έτη, το 73% ήταν άνδρες, το 70% ήταν λευκοί, το 16% ήταν ασιάτες και το <1% ήταν μαύροι/αφροαμερικανοί και όλοι οι ασθενείς είχαν αρχική Κατάσταση απόδοσης (PS) 0 ή 1 κατά ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ). Ο πρωτοπαθής καρκίνος ήταν γαστρικός (71,0%) ή καρκίνος γαστροοισοφαγικής συμβολής (28,6%) ή και οι δύο (0,4%). Ο μέσος αριθμός λήψης προηγούμενων θεραπευτικών αγωγών για την αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου ήταν 3. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (99,8%) είχαν λάβει αγωγή με φθοροπυριμιδίνη, το 100% είχε λάβει προηγούμενη αγωγή με πλατίνα και το 90,5% είχε λάβει προηγούμενη αγωγή με ταξάνη. Περίπου το ήμισυ (55,4%) των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη αγωγή με ιρινοτεκάνη, το 33,3% είχε λάβει ραμουσιρουμάμπη, και το 16,6% είχε λάβει στοχευμένη θεραπεία με HER2. Οι 2 θεραπευτικές ομάδες ήταν συγκρίσιμες σε σχέση με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα βασικά χαρακτηριστικά της ασθένειας.

Μια ανάλυση της μελέτης ως προς τη συνολική επιβίωση, η οποία διεξήχθη όπως είχε προγραμματιστεί στο 76% των περιστατικών (N=384), έδειξε ότι το Lonsurf επιπλέον της BSC είχε στατιστικά σημαντική βελτίωση ως προς τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με το placebo συν BSC με αναλογία κινδύνου (HR) 0,69 95% CI: 0,56, 0,85, τιμές p μονής και διπλής όψης: 0,0003 και 0,0006 αντίστοιχα) που αντιστοιχούσαν σε μείωση κατά 31% του κινδύνου θανάτου στην ομάδα Lonsurf. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 5,7 μήνες (95% CI: 4,8, 6,2) για την ομάδα Lonsurf έναντι 3,6 μηνών (95% CI: 3,1, 4,1) για την ομάδα placebo με ετήσιο ποσοστό επιβίωσης 21,2% και 13,0% αντίστοιχα.

Το PFS βελτιώθηκε σημαντικά στους ασθενείς που έλαβαν Lonsurf επιπλέον της BSC σε σύγκριση με το placebo και BSC (HR 0,57, 95% CI [0,47 έως 0,70], p <0,0001 (βλέπε Πίνακα 7, Εικόνα 3 και Εικόνα 4).

Πίνακας 7 – Αποτελέσματα της κλινικής μελέτης Φάσης III (TAGS) ως προς την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο

	Lonsurf συν BSC (N=337)	Placebo συν BSC (N=170)
Συνολική Επιβίωση		
Αριθμός θανάτων, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Διάμεση συνολική επιβίωση (μήνες) ^a [95% CI] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]

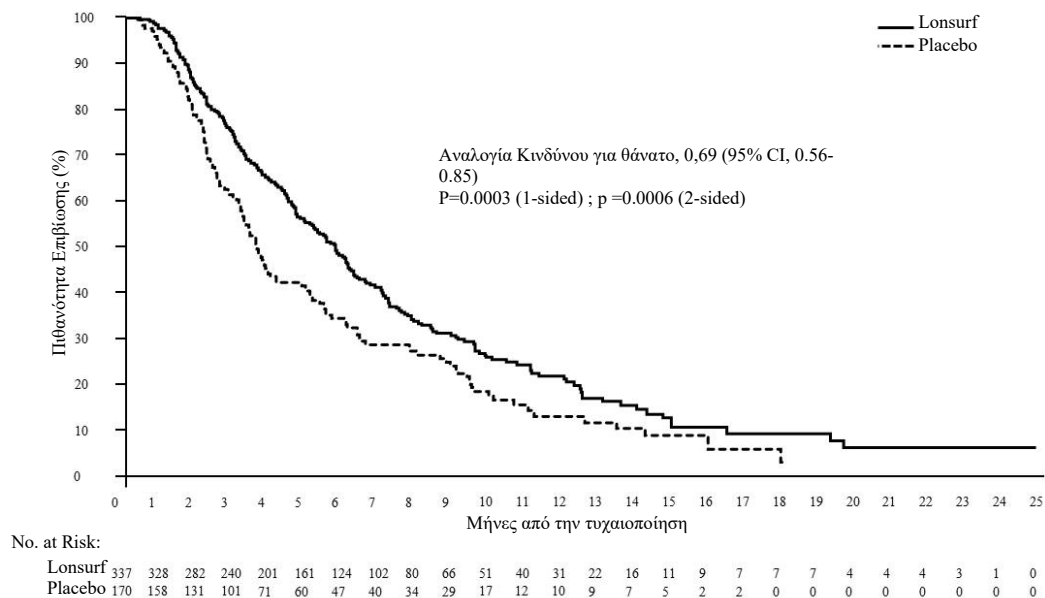
	Lonsurf συν BSC (N=337)	Placebo συν BSC (N=170)
Αναλογία κινδύνου [95% CI]	0,69 [0,56, 0,85]	
Τιμή-P ^c	0,0003 (μονής όψης), 0,0006 (διπλής όψης)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Αριθμός Εξέλιξης ή Θανάτου, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Διάμεση PFS (μήνες) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Αναλογία κινδύνου [95% CI]	0,57 [0,47, 0,70]	
Τιμή-P ^c	<0,0001 (μονής και διπλής όψης)	

^a Τιμές Kaplan-Meier

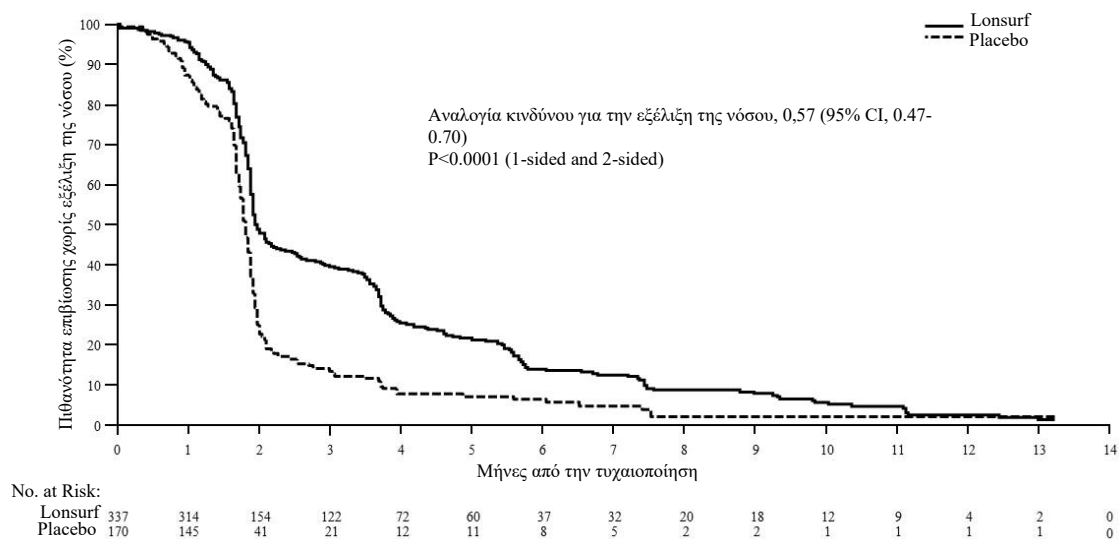
^b Μεθοδολογία Brookmeyer και Crowley

^c Στρωματοποιημένος έλεγχος κατά log-rank (στρώματα: περιοχή, κατάσταση ECOG κατά την έναρξη, πριν τη θεραπεία με ραμουσιρουμάμπη)

Εικόνα 3 - Καμπύλες Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο



Εικόνα 4 - Καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο



Το όφελος στη συνολική επιβίωση και στην PFS παρατηρήθηκε σταθερά, σε όλα τα τυχαιοποιημένα στρώματα και στις περισσότερες προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της ηλικίας (<65, ≥ 65 ετών), της εθνικής καταγωγής, της PS κατά ECOG, της προηγούμενης θεραπείας με ραμουσιρουμάμπη, προηγούμενης θεραπείας με ιρινοτεκάνη, πλήθος προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων (2, 3, ≥ 4), προηγούμενη γαστρεκτομή, θέση πρωτοπαθούς όγκου (γαστρικός, γαστροοισοφαγική συμβολή) και κατάσταση HER2. Το ORR (πλήρης ανταπόκριση + μερική ανταπόκριση) δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε ασθενείς που έλαβαν Lonsurf (4,5% έναντι 2,1%, τιμή $p = 0,2833$) αλλά η DCR (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση η ή σταθερή νόσος) με το Lonsurf ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν Lonsurf (44,1% έναντι 14,5%, $p < 0,0001$).

Ο διάμεσος χρόνος επιδείνωσης της κατάστασης απόδοσης του ECOG σε ≥ 2 ήταν 4,3 μήνες για την ομάδα Lonsurf έναντι 2,3 μηνών για την ομάδα placebo με HR 0,69 (95% CI: 0,562, 0,854), p τιμή = 0,0005.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Lonsurf σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον ανθιστάμενο μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο και ανθεκτικό μεταστατικό γαστρικό καρκίνο (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα για ασθενείς που έλαβαν Lonsurf με ηλικία 75 ετών και άνω [87 ασθενείς (10%) στα συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών RECURSE και TAGS από τις οποίες δύο ασθενείς ήταν 85 ετών και άνω] είναι περιορισμένα. Η επίδραση του Lonsurf στη συνολική επιβίωση, ήταν παρόμοια σε ασθενείς <65 ετών και σε ασθενείς ≥ 65 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση Lonsurf με [^{14}C]-trifluridine, απορροφήθηκε το 57% τουλάχιστον της χορηγηθείσας trifluridine και μόνο το 3% της δόσης αποβλήθηκε με τα κόπρανα. Μετά την από του στόματος χορήγηση Lonsurf με [^{14}C]-tipiracil hydrochloride, απορροφήθηκε το 27% τουλάχιστον της χορηγηθείσας tipiracil hydrochloride και το 50% της συνολικής δόσης ραδιενέργειας μετρήθηκε στα κόπρανα, γεγονός που υποδηλώνει μέτρια γαστρεντερική απορρόφηση της tipiracil hydrochloride.

Μετά από εφ' άπαξ δόση Lonsurf (35 mg/m^2), σε ασθενείς με προχωρημένους στερεούς όγκους, ο μέσος χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (t_{max}) trifluridine και tipiracil hydrochloride ήταν περίπου 2 και 3 ώρες, αντίστοιχα.

Στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής (ΦΚ) της χορήγησης πολλαπλών δόσεων Lonsurf (35 mg/m^2 /δόση, δύο φορές την ημέρα για 5 ημέρες την εβδομάδα, με 2 ημέρες χωρίς θεραπεία και για 2 εβδομάδες. Στη συνέχεια, 14 ημέρες χωρίς θεραπεία και επανάληψη του θεραπευτικού σχήματος ανά 4 εβδομάδες), η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου για την trifluridine, από την ώρα 0 έως την τελευταία μέτρηση ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) ήταν περίπου 3πλάσια και η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν περίπου 2πλάσια μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων Lonsurf (Ημέρα 12 του Κύκλου 1), συγκριτικά με τη μία δόση (Ημέρα 1 του Κύκλου 1).

Εντούτοις, δεν σημειώθηκε συσσώρευση της tipiracil hydrochloride, ούτε περαιτέρω συσσώρευση της trifluridine με τους διαδοχικούς κύκλους (Ημέρα 12 των Κύκλων 2 και 3) χορήγησης Lonsurf. Μετά

τις πολλαπλές δόσεις Lonsurf (35 mg/m²/δόση δύο φορές την ημέρα), σε ασθενείς με προχωρημένους στέρεους όγκους, οι μέσοι χρόνοι έως τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (t_{max}) trifluridine και tipiracil hydrochloride ήταν περίπου 2 και 3 ώρες, αντίστοιχα.

Συμβολή της tipiracil hydrochloride

Η χορήγηση μίας δόσης Lonsurf (35 mg/m²/δόση) αύξησε τη μέση AUC_{0-last} της trifluridine κατά 37 φορές και τη C_{max} κατά 22 φορές, με μειωμένη μεταβλητότητα συγκριτικά με την trifluridine μόνο (35 mg/m²/δόση).

Επίδραση της τροφής

Όταν χορηγήθηκε μία δόση Lonsurf των 35 mg/m² σε 14 ασθενείς με στέρεους όγκους, μετά από τυποποιημένο γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και θερμίδες, η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) της trifluridine δεν μεταβλήθηκε, αλλά η C_{max} της trifluridine, η C_{max} και η AUC της tipiracil hydrochloride μειώθηκαν κατά περίπου 40%, συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές σε κατάσταση νηστείας. Σε κλινικές μελέτες, το Lonsurf χορηγούνταν 1 ώρα μετά την ολοκλήρωση του πρωινού και του βραδινού γεύματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η σύνδεση της trifluridine με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν πάνω από 96% και η trifluridine συνδέθηκε κυρίως με την αλβουμίνη του ορού. Η σύνδεση της tipiracil hydrochloride με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν κάτω από 8%. Μετά από μία δόση Lonsurf (35 mg/m²) σε ασθενείς με προχωρημένους στέρεους όγκους, ο εμφανής όγκος κατανομής (Vd/F) για την trifluridine και την tipiracil hydrochloride ήταν 21 L και 333 L, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η trifluridine μεταβολίστηκε κυρίως μέσω της TPase και σχημάτισε τον αδρανή μεταβολίτη FTY. Η απορροφηθείσα trifluridine μεταβολίστηκε και απεκκρίθηκε στα ούρα ως FTY και ισομερή γλυκορινιδίου τριφλουριδίνης. Ανιχνεύθηκαν και άλλοι δευτερεύοντες μεταβολίτες, 5-καρβοξυ-ουρακίλη και 5-καρβοξυ-2'-δεσοξυουριδίνη, αλλά τα επίπεδά τους στο πλάσμα και στα ούρα ήταν χαμηλά ή σε επίπεδα ίχνους.

Η tipiracil hydrochloride δεν μεταβολίστηκε σε κλάσματα S9 ανθρώπινου ήπατος ή κρυοδιατηρημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα. Η tipiracil hydrochloride ήταν το κύριο συστατικό και η 6-υδροξυμεθυλουρακίλη ήταν ο κύριος μεταβολίτης που εντοπιζόνταν σταθερά στο ανθρώπινο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα.

Αποβολή

Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων Lonsurf στη συνιστώμενη δόση και θεραπευτικό σχήμα, η μέση ημιπερίοδος απομάκρυνσης (t_{1/2}) για την trifluridine την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 και την ημέρα 12 του Κύκλου 1 ήταν 1,4 ώρες και 2,1 ώρες, αντίστοιχα. Η μέση t_{1/2} για την tipiracil hydrochloride την Ημέρα 1 του Κύκλου 2 και την Ημέρα 12 του Κύκλου 1 ήταν 2,1 ώρες και 2,4 ώρες, αντίστοιχα.

Μετά από μία δόση Lonsurf (35 mg/m²), σε ασθενείς με προχωρημένους στέρεους όγκους, η από του στόματος κάθαρση (CL/F) για την trifluridine και την tipiracil hydrochloride ήταν 10,5 L/ώρα και 109 L/ώρα, αντίστοιχα.

Μετά από μία από του στόματος χορήγηση Lonsurf με [¹⁴C]-trifluridine, η συνολική αθροιστική αποβολή ραδιενέργειας ανερχόταν στο 60% της χορηγηθείσας δόσης. Το μεγαλύτερο μέρος της ανακτημένης ραδιενέργειας αποβλήθηκε μέσω των ούρων (55% της δόσης) εντός 24 ωρών και η αποβολή μέσω των κοπράνων και του εκπνεόμενου αέρα ήταν κάτω του 3% και για τα δύο. Μετά από μία από του στόματος χορήγηση Lonsurf με [¹⁴C]-tipiracil hydrochloride, η ανακτημένη ραδιενέργεια ανερχόταν στο 77% της δόσης, με το 27% της απέκκρισης να πραγματοποιείται μέσω των ούρων και

το 50% μέσω των κοπράνων.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε μελέτη προσδιορισμού της δόσης (15 έως 35 mg/m² δύο φορές την ημέρα), η AUC από την ώρα 0 έως τις 10 ώρες (AUC₀₋₁₀) της trifluridine παρουσίασε αυξητική τάση μεγαλύτερη της αναμενόμενης, ανάλογα προς την αύξηση της δόσης. Εντούτοις, η από του στόματος κάθαρση (CL/F) και ο εμφανής όγκος κατανομής (Vd/F) της trifluridine ήταν γενικά σταθερά στο δοσολογικό εύρος 20 έως 35mg/m². Σε ό,τι αφορά τις άλλες παραμέτρους έκθεσης της trifluridine και της tipiracil hydrochloride, αυτές φάνηκαν να είναι αναλογικές.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικία, φύλο και φυλή

Με βάση ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, δεν υπάρχει κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας, του φύλου ή της φυλής στη ΦΚ της trifluridine ή της tipiracil hydrochloride.

Νεφρική δυσλειτουργία

Από τους 533 ασθενείς της μελέτης RECURSE, που έλαβαν Lonsurf, 306 (57%) είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl \geq 90 mL/min), 178 (33%) είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 60 έως 89 mL/min) και 47 (9%) είχαν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30 έως 59 mL/min), με δεδομένα να λείπουν για 2 ασθενείς. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν εγγράφηκαν στη μελέτη.

Με βάση ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, η έκθεση του Lonsurf σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl = 60 έως 89 mL/min) ήταν όμοια με την αντίστοιχη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl \geq 90mL/min). Υψηλότερη έκθεση του Lonsurf παρατηρήθηκε κατά τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl = 30 έως 59 mL/min). Η εκτιμώμενη κάθαρση της κρεατινίνης (CrCl) ήταν σημαντική συμμεταβλητή της CL/F στα τελικά μοντέλα trifluridine και tipiracil hydrochloride. Η μέση σχετική αναλογία της AUC σε ασθενείς με ήπια (n=38) και μέτρια (n=16) νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (n=84) ήταν 1,31 και 1,43 για την trifluridine, αντίστοιχα και 1,34 και 1,65 για την tipiracil hydrochloride, αντίστοιχα. Δεν μελετήθηκε η ΦΚ της trifluridine και της tipiracil hydrochloride σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, οι παράμετροι ηπατικής λειτουργίας, όπως αλκαλική φωσφατάση (ALP, 36-2322 U/L), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST, 11-197 U/L), αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT, 5-182 U/L) και συνολική χολερυθρίνη (0,17-3,20 mg/dL) δεν ήταν σημαντικές συμμεταβλητές για τις παραμέτρους ΦΚ, ούτε για την trifluridine, ούτε για την tipiracil hydrochloride. Η λευκωματίνη ορού βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση της trifluridine, με αρνητική συσχέτιση. Για χαμηλές τιμές λευκωματίνης που κυμαίνονται από 2,2 έως 3,5 g/dL, οι αντίστοιχες τιμές κάθαρσης κυμαίνονται από 4,2 to 3,1 L/h

Σε μια ειδικού προορισμού μελέτη η ΦΚ της trifluridine και της tipiracil hydrochloride αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κριτήρια ομάδων B και C Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου [NCI], αντίστοιχα) και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Με βάση περιορισμένα δεδομένα με σημαντική μεταβλητότητα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική των ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία έναντι των ασθενών με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση για την trifluridine ούτε για την tipiracil hydrochloride μεταξύ των παραμέτρων ΦΚ και AST ή και της ολικής χολερυθρίνης αίματος. Η ημιπερίοδος ζωής (t_{1/2}) και ο λόγος της συσσώρευσης της trifluridine και της tipiracil hydrochloride ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών με μέτρια και ήπια ηπατική δυσλειτουργία και αυτών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της εναρκτήριας δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Γαστρεκτομή

Η επίδραση της γαστρεκτομής στις παραμέτρους ΦΚ δεν ήταν δυνατόν να εξεταστεί στη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού, γιατί υπήρχαν λίγοι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε γαστρεκτομή (1% του συνόλου).

Μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro*

Η trifluridine είναι υπόστρωμα της TPase, αλλά δεν μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 (CYP). Η tipiracil hydrochloride δεν μεταβολίζεται ούτε στο κλάσμα S9 του ανθρώπινου ήπατος, ούτε σε κρυοδιατηρημένα ηπατοκύτταρα..

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η trifluridine, η tipiracil hydrochloride και η FTY (αδρανής μεταβολίτης της trifluridine) δεν αναστέλλουν τις ισομορφές του CYP, που ελέγχθηκαν (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4/5). Η αξιολόγηση *in vitro* έδειξε ότι η trifluridine, η tipiracil hydrochloride και η FTY δεν ασκούν επαγωγική δράση στα ανθρώπινα CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4/5. Επομένως, δεν αναμένεται η trifluridine και η tipiracil hydrochloride να προκαλέσουν ή να υποστούν σημαντική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικό προϊόν, που να επηρεάζεται από το CYP.

Η αξιολόγηση *in vitro* της trifluridine και της tipiracil hydrochloride πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ανθρώπινους μεταφορείς πρόσληψης και αποβολής (trifluridine με MDR1, OATP1B1, OATP1B3 και BCRP, tipiracil hydrochloride με OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 και BCRP). Ούτε η trifluridine, ούτε η tipiracil hydrochloride δεν ήταν αναστολέας ή υπόστρωμα των ανθρώπινων μεταφορέων πρόσληψης και αποβολής, με βάση μελέτες *in vitro*, εκτός από τους OCT2 και MATE1. Η tipiracil hydrochloride ήταν αναστολέας των OCT2 και MATE1 *in vitro*, αλλά σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από την C_{max} στο ανθρώπινο πλάσμα, σε σταθερή κατάσταση. Επομένως, είναι απίθανο να προκαλεί αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, στις συνιστώμενες δόσεις, λόγω της αναστολής των OCT2 και MATE1. Η μεταφορά της tipiracil hydrochloride από τους OCT2 και MATE1 μπορεί να επηρεαστεί όταν το Lonsurf χορηγείται ταυτόχρονα με αναστολείς των OCT2 και MATE1.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική συσχέτιση

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Lonsurf στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο συγκρίθηκε μεταξύ μιας ομάδας υψηλής έκθεσης (>διάμεσο) και μιας ομάδας χαμηλής έκθεσης (\leq διάμεσο) με βάση τη διάμεσο τιμή για την AUC της trifluridine. Η συνολική επιβίωση (OS), εμφανίστηκε περισσότερο ευνοϊκή στην ομάδα υψηλής τιμής AUC σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλής τιμής AUC (διάμεσος OS 9,3 έναντι 8,1 μήνες, αντίστοιχα). Όλες οι ομάδες AUC απέδωσαν καλύτερα από το εικονικό φάρμακο καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης. Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας (Grade \geq 3), ήταν υψηλότερη στην ομάδα με υψηλή τιμή AUC της trifluridine (47,8%) σε σύγκριση με την ομάδα με χαμηλή τιμή AUC της trifluridine (30,4%).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Αξιολόγηση της τοξικότητας της trifluridine/tipiracil hydrochloride πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους. Τα όργανα-στόχος που προσδιορίστηκαν ήταν το λεμφικό, το αιμοποιητικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Όλες οι μεταβολές, δηλ. λευκοπενία, αναιμία, υποπλασία μυελού των οστών, ατροφικές αλλοιώσεις του λεμφικού και αιμοποιητικού ιστού και της γαστρεντερικής οδού, ήταν αναστρέψιμες μέσα σε 9 εβδομάδες από την απόσυρση του φαρμάκου. Στα δόντια των αρουραίων που έλαβαν trifluridine/tipiracil hydrochloride, παρατηρήθηκαν άσπρισμα, θραύση και ανώμαλη σύγκλειση, που θεωρούνται χαρακτηριστικά των τρωκτικών και δεν αφορούν τον άνθρωπο.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιόγonos δράση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μακροχρόνιες μελέτες που να αξιολογούν την καρκινογόνο δράση της trifluridine/tipiracil hydrochloride σε πειραματόζωα. Η trifluridine αποδείχθηκε γονοτοξική σε δοκιμή αναστροφής μετάλλαξης σε βακτήρια, σε δοκιμή χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε καλλιιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και σε δοκιμή μικροπυρήνων σε ποντικούς. Επομένως, το Lonsurf πρέπει να αντιμετωπίζεται ως εν δυνάμει καρκινογόνο.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα δεν έδειξαν επίδραση της trifluridine και tipiracil hydrochloride στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων. Οι αυξήσεις του αριθμού ωχρών σωματίων και του αριθμού εμφυτεύσεων εμβρύου, σε θηλυκούς αρουραίους, σε υψηλές δόσεις, δεν θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.6). Αποδείχτηκε ότι το Lonsurf προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα σε εγκύους αρουραίους, όταν χορηγείται σε δόσεις χαμηλότερες από την κλινική έκθεση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας κατά την περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)
Στεατικό οξύ

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη (8000)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Μαγνήσιο στεατικό

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη (8000)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Μαγνήσιο στεατικό

Μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Αργιλούχος λάκα ινδικοτίνης (E132)
Κηρός καρναούβης
Τάλκης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη Αλουμινίου/Αλουμινίου με συνενωμένα φύλλα και αφυγραντική ουσία (οξείδιο του ασβεστίου), που περιέχει 10 δισκία.

Κάθε συσκευασία περιέχει 20, 40 ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να πλένονται τα χέρια μετά τη χρήση των δισκίων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1096/001-006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Απριλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/XXXX

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για αυτό το προϊόν εντός 6 μηνών από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonsurf 15 mg /6,14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
trifluridine/tipiracil trifluridine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg trifluridine και 6,14 mg tipiracil (ως hydrochloride).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
40 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1096/001 20 film-coated tablets
EU/1/16/1096/002 40 film-coated tablets
EU/1/16/1096/003 60 film-coated tablets

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonsurf 15 mg/6,14 mg δισκία
trifluridine/tipiracil

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonsurf 20 mg/8,19 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
trifluridine/tipiracil

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg trifluridine και 8,19 mg tipiracil (as hydrochloride).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
40 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από του στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1096/004 20 film-coated tablets
EU/1/16/1096/005 40 film-coated tablets
EU/1/16/1096/006 60 film-coated tablets

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lonsurf 20 mg/8,19 mg δισκία
trifluridine/tipiracil

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lonsurf 15 mg/6,14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Lonsurf 20 mg/8,19 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
trifluridine/tipiracil

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης

1. Τι είναι το Lonsurf και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lonsurf
3. Πώς να πάρετε το Lonsurf
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lonsurf
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lonsurf και ποια είναι η χρήση του

Το Lonsurf είναι τύπος χημειοθεραπείας για τον καρκίνο, το οποίο ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ονομάζονται «κυτταροστατικά αντιμεταβολικά φάρμακα».

Το Lonsurf περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες: την trifluridine και την tipiracil.

- Η trifluridine, σταματά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.
- Η tipiracil, εμποδίζει τη διάσπαση της trifluridine από τον οργανισμό, επιτρέποντας την trifluridine να δρά για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Το Lonsurf χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με καρκίνο του παχέος εντέρου ή του ορθού – ορισμένες φορές ονομάζεται «ορθοκολικός» καρκίνος και του καρκίνου του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της συμβολής μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου).

- Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.
- Χρησιμοποιείται όταν άλλες αγωγές δεν έχουν λειτουργήσει – ή όταν άλλες αγωγές δεν είναι κατάλληλες για σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lonsurf

Μην πάρετε το Lonsurf:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην trifluridine ή την tipiracil ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Μην πάρετε το Lonsurf, εάν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Lonsurf.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lonsurf:

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lonsurf.

Η θεραπεία είναι πιθανό να οδηγήσει στις ακόλουθες παρενέργειες (βλ. παράγραφο 4):

- μείωση του αριθμού συγκεκριμένων τύπων λευκοκυττάρων (ουδετεροπενία) τα οποία είναι σημαντικά για την προστασία του οργανισμού κατά των λοιμώξεων από βακτήρια και μύκητες. Ως επακόλουθο της ουδετεροπενίας, μπορεί να εμφανιστεί πυρετός (εμπύρετη ουδετεροπενία) και λοίμωξη του αίματος (σηπτική καταπληξία)
- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα (θρομβοπενία), τα οποία είναι σημαντικά για να σταματούν την αιμορραγία, αφού συσσωρεύονται και πήζουν στις βλάβες των αιμοφόρων αγγείων
- γαστρεντερικά προβλήματα.

Εξετάσεις και έλεγχοι

- Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί αναλύσεις αίματος πριν από κάθε κύκλο του Lonsurf. Ξεκινάτε νέο κύκλο κάθε 4 εβδομάδες. Οι εξετάσεις είναι απαραίτητες, γιατί μπορεί το Lonsurf, ορισμένες φορές, να επηρεάσει τα αιμοσφαίριά σας.

Παιδιά και έφηβοι

- Το φάρμακο αυτό δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, επειδή μπορεί να μην είναι αποτελεσματικό ή ασφαλές.

Άλλα φάρμακα και Lonsurf

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή ή φάρμακα φυτικής προέλευσης, γιατί το Lonsurf μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν άλλα φάρμακα. Κάποια άλλα φάρμακα μπορεί επίσης να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Lonsurf.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV, όπως ζιδοβουδίνη, γιατί μπορεί να μην λειτουργήσει τόσο καλά, εάν παίρνετε Lonsurf. Ενημερώστε σχετικά τον γιατρό σας, εάν πρέπει να αντικαταστήσετε την αγωγή σας με διαφορετικό φάρμακο για τον HIV.

Εάν τα παραπάνω ισχύουν για σας (ή εάν έχετε αμφιβολίες), ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, πριν πάρετε το Lonsurf.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Lonsurf μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Εάν μείνετε έγκυος, εσείς και ο γιατρός θα πρέπει να αποφασίσετε εάν τα οφέλη του Lonsurf είναι μεγαλύτερα από τον κίνδυνο να βλάψετε το μωρό.

Μην θηλάζετε εάν παίρνετε το Lonsurf, γιατί δεν είναι γνωστό εάν το Lonsurf περνά στο μητρικό γάλα.

Αντισύλληψη

Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, γιατί μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Εσείς και ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, αλλά και για 6 μήνες αφ' ότου σταματήσετε να παίρνετε αυτό το

φάρμακο. Εάν η γυναίκα μείνει έγκυος κατά το διάστημα αυτό όπου ο ένας εκ των δύο συντρόφων ακολουθεί θεραπεία, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το Lonsurf μεταβάλλει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Να μην οδηγείτε ή να μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν παρουσιάζετε συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά σας για συγκέντρωση και αντίδραση.

Το Lonsurf περιέχει λακτόζη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι παρουσιάζετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Lonsurf

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση για σας – η δόση εξαρτάται από το βάρος και το ύψος σας.
- Ο γιατρός σας θα σας πει πόσα δισκία να παίρνετε κάθε φορά.
- Θα παίρνετε μία δόση 2 φορές την ημέρα.

Πώς να το πάρετε

Θα πάρετε το Lonsurf για 10 ημέρες κατά τις 2 πρώτες εβδομάδες και, στη συνέχεια, θα διακόψετε για 2 εβδομάδες. Αυτό το διάστημα 4 εβδομάδων ονομάζεται «κύκλος». Το ειδικό δοσολογικό σχήμα έχει ως εξής:

- **Εβδομάδα 1**
 - παίρνετε τη δόση 2 φορές την ημέρα για 5 ημέρες
 - στη συνέχεια, διακόπτετε για 2 ημέρες – καθόλου φάρμακο
- **Εβδομάδα 2**
 - παίρνετε τη δόση 2 φορές την ημέρα για 5 ημέρες
 - στη συνέχεια, διακόπτετε για 2 ημέρες – καθόλου φάρμακο
- **Εβδομάδα 3**
 - Χωρίς φάρμακο
- **Εβδομάδα 4**
 - Χωρίς φάρμακο

Στη συνέχεια, θα αρχίσετε ξανά, για άλλον έναν κύκλο των 4 εβδομάδων ακολουθώντας το παραπάνω σχήμα.

Το Lonsurf διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει και τις δύο περιεκτικότητες για τη συνιστώμενη δοσολογία σας.

Παίρνοντας αυτό το φάρμακο

- Παίρνετε αυτό το φάρμακο από το στόμα.
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.
- Παίρνετε το φάρμακο μέσα σε 1 ώρα μετά το πρωινό και το βραδινό γεύμα.
- Πλένετε τα χέρια αφού έχετε χρησιμοποιήσει αυτό το φάρμακο.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lonsurf από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lonsurf από την κανονική, ενημερώστε τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας το κουτί με το φάρμακο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lonsurf

- Εάν ξεχάσετε μια δόση, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν με αυτό το φάρμακο:

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνονται στις εργαστηριακές εξετάσεις –π.χ. αυτές που επηρεάζουν τα αιμοσφαίριά σας):

- Ουδετεροπενία (*πολύ συχνές*), εμπύρετη ουδετεροπενία (*συχνές*) και σηπτικό σοκ (*όχι συχνές*). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ρίγη, πυρετό, εφίδρωση και άλλα σημάδια βακτηριακής ή μυκητιασικής λοίμωξης (βλ. παράγραφο 2).
- Αναιμία (*πολύ συχνές*). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα λαχανιάσματος, κόπωση και χλωμό δέρμα (βλ. παράγραφο 2)
- Εμετός (*πολύ συχνές*) και διάρροια (*πολύ συχνές*), τα οποία εάν είναι σοβαρά και επιμένουν, μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση
- Σοβαρά γαστρεντερικά προβλήματα: κοιλιακός πόνος (*συχνές*), ασκίτης (*όχι συχνές*), κολίτιδα (*όχι συχνές*), οξεία παγκρεατίτιδα (*όχι συχνές*), ειλεός (*όχι συχνές*) και ατελής ειλεός (*όχι συχνές*). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έντονο πόνο στο στομάχι ή στην κοιλιά που μπορεί να σχετίζεται με εμετό, απόφραξη ή μερική απόφραξη των εντέρων, πυρετό ή πρήξιμο της κοιλιάς.
- Θρομβοπενία (*πολύ συχνές*). Τα σημεία περιλαμβάνουν ασυνήθιστο μελάνιασμα ή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 2).
- Πνευμονική εμβολή (*όχι συχνές*): δημιουργία θρόμβων στους πνεύμονες. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια και πόνο στο στήθος ή στα πόδια.
- Διάμεση πνευμονοπάθεια έχει αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δυσχέρεια στην αναπνοή, δύσπνοια με βήχα ή πυρετό.

Κάποιες από αυτές τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνονται σε εργαστηριακές εξετάσεις – για παράδειγμα, αυτές που επηρεάζουν τα αιμοσφαίριά σας. Ο γιατρός σας θα αναζητήσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα αποτελέσματα των εξετάσεών σας.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στους 10 χρήστες

- μειωμένη όρεξη
- κόπωση
- ναυτία ή έμετος
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται «λευκοκύτταρα» - αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες

- πυρετός
- τριχόπτωση

- απώλεια σωματικού βάρους
- μεταβολές στη γεύση
- δυσκοιλιότητα
- κακοκεφιά (κακουχία)
- χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ή χαμηλών πρωτεϊνών στο αίμα
- αυξημένη «χολερυθρίνη» στο αίμα – αυτό μπορεί να προκαλέσει κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται «λεμφοκύτταρα» - αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών ή των άκρων ποδιών
- κοκκίνισμα, πρήξιμο, πόνος στις παλάμες των χεριών και στα πέλματα των άκρων ποδιών («σύνδρομο χεριού-άκρου ποδός»)
- αίσθημα μούδιασματος στα χέρια ή στα πόδια
- πόνος ή προβλήματα στο στόμα
- πρήξιμο των βλεννογόνων σας – μέσα στη μύτη, το στόμα, τον λαιμό, τα μάτια, τον κόλπο, τους πνεύμονες ή το έντερο
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα
- πρωτεΐνες στα ούρα σας
- εξάνθημα, φαγούρα ή αποφολίδωση (ξεφλούδισμα) του δέρματος
-

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες

- χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση
- θρόμβοι αίματος, π.χ. στον εγκέφαλο ή στα πόδια,
- εργαστηριακές εξετάσεις αίματος που δείχνουν προβλήματα με την πήξη του αίματος, που σας κάνουν να αιμορραγείτε πιο εύκολα
- πιο έντονος καρδιακός παλμός, πόνος στο στήθος
- μη φυσιολογική αύξηση ή μείωση της καρδιακής συχνότητας
- μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
- αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια
- αυξημένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται «μονοκύτταρα»
- αύξηση στα επίπεδα «γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH)» στο αίμα σας
- χαμηλά επίπεδα φωσφορικών, νατρίου, καλίου ή ασβεστίου στο αίμα σας
- μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται «κοκκιοκύτταρα» ή «μονοκύτταρα» - μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για λοίμωξη
- υψηλό ζάχαρο (υπεργλυκαιμία), αυξημένα άλατα, ουρία, κρεατινίνη και κάλιο στο αίμα σας
- εργαστηριακή εξέταση που δείχνει φλεγμονή (αυξημένη C-Reactive Protein)
- πόνος στα αυτιά
- αίσθημα «περιδίνησης» (ίλιγγος)
- ζάλη, πονοκέφαλος
- συνάχι ή αιμορραγία από τη μύτη, προβλήματα με τα ιγμόρεια
- πονόλαιμος, βραχνή φωνή, προβλήματα με τη φωνή σας
- κοκκίνισμα, φαγούρα στα μάτια, μολύνσεις των ματιών, υγρά μάτια
- ξηρά μάτια,
- προβλήματα όρασης όπως θαμπή όραση, διπλή όραση, μειωμένη όραση, καταρράκτης
- αφυδάτωση
- φούσκωμα, αέρια, δυσπεψία
- πόνος ή φλεγμονή του ανώτερου ή του κατώτερου τμήματος του γαστρεντερικού συστήματος
- φλεγμονή, πρήξιμο ή αιμορραγία στα έντερα
- φλεγμονή και εντερική λοίμωξη
- φλεγμονή ή αυξημένα οξέα στο στομάχι ή στον οισοφάγο, παλινδρόμηση
- πόνος στη γλώσσα, πολύποδες μέσα στο στόμα, στοματικά έλκη, αναγούλα
- κακοσμία στόματος, τερηδόνα, προβλήματα στα δόντια ή τα ούλα, αιμορραγία ούλων, λοιμώξεις ούλων

- ξηροδερμία
- έξαψη
- πρήξιμο ή πόνος στις αρθρώσεις ή τα μεγάλα δάχτυλα των ποδιών
- πόνος ή δυσφορία στα χέρια ή στα πόδια
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου και του «καρκινικού πόνου»
- πόνος στα οστά, μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία ή σπασμοί, πόνος στους τένοντες, τα νεύρα ή τους συνδέσμους
- αίσθηση ότι κρυώνετε
- έρπης ζωστήρ (πόνος και φυσαλιδώδες εξάνθημα στο δέρμα πάνω από νευρικά κύτταρα που έχουν προσβληθεί από φλεγμονή λόγω του ιού του έρπητα ζωστήρα)
- ηπατική δυσλειτουργία
- φλεγμονή ή λοίμωξη των χοληφόρων, αύξηση της διαμέτρου του χοληδόχου πόρου
- νεφρική ανεπάρκεια
- ιογενείς λοιμώξεις
- βήχας, αίσθημα λαχανιάσματος, λοίμωξη των ιγμορείων, του λαιμού, του αεραγωγού ή των πνευμόνων, του θώρακα
- φλεγμονή ή λοίμωξη της ουροδόχου κύστεως
- μεταβολές των αναλύσεων ούρων, αίμα στα ούρα
- προβλήματα στην ούρηση (κατακράτηση ούρων), απώλεια ελέγχου της ούρησης (ακράτεια)
- πόδι του αθλητή – μυκητίαση των ποδιών, μυκητιασική λοίμωξη
- συσσώρευση υγρών στους πνεύμονες
- λοίμωξη του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού συστήματος
- μεταβολές της εμμηνου ρύσης
- άγχος
- λιποθυμία
- αίσθημα καψίματος, δυσαρέσκεια, αύξηση ή απώλεια στην αίσθηση της αφής και άλλα μη σοβαρά νευρολογικά προβλήματα
- αυξημένο εξάνθημα με φαγούρα, κοκκίνισμα του δέρματος, φουσκάλες, αποφολίδωση (ξεφλούδισμα) του δέρματος, κνίδωση, ακμή
- εφίδρωση περισσότερο από το φυσιολογικό, ευαισθησία στο φως, προβλήματα με τα νύχια
- πρόβλημα με τον ύπνο ή την επέλευση του ύπνου

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε, επίσης, να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της μεταφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lonsurf

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά. Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο εξωτερικό κουτί ή στην κυψέλη (blister) μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης για αυτό το φάρμακο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lonsurf

Δισκία Lonsurf 15mg/6,14 mg

- Οι δραστικές ουσίες είναι η trifluridine και η tipiracil. Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg trifluridine και 6,14 mg tipiracil.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου – λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου) και στεατικό οξύ.
 - Επικάλυψη με λεπτό υμένιο – υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη (8000), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και μαγνήσιο στεατικό.
 - Μελάني εκτύπωσης – κόμμεα λάκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), τιτανίου διοξείδιο (E171), λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμίνης (E132), κηρός καρναούβης και τάλκης.

Δισκία Lonsurf 20mg/8,19 mg

- Οι δραστικές ουσίες είναι η trifluridine και η tipiracil. Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg trifluridine και 8,19 mg tipiracil.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου – λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου) και στεατικό οξύ.
 - Επικάλυψη με λεπτό υμένιο – υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη (8000), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και μαγνήσιο στεατικό.
 - Μελάني εκτύπωσης – κόμμεα λάκας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), τιτανίου διοξείδιο (E171), λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμίνης (E132), κηρός καρναούβης και τάλκης.

Εμφάνιση του Lonsurf και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Lonsurf 15 mg/6,14 mg είναι λευκό, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει την επισήμανση “15” στη μια πλευρά και “102” και “15 mg” στην άλλη πλευρά, με γκρι μελάني.
- Το Lonsurf 20 mg/8,19 mg είναι απαλό κόκκινο, αμφίκυρτο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει την επισήμανση “20” στη μια πλευρά και “102” και “20 mg” στην άλλη πλευρά, με γκρι μελάني.

Κάθε συσκευασία περιέχει 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [2 κυψέλες (blisters) των 10 δισκίων η καθεμία] ή 40 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [4 κυψέλες (blisters) των 10 δισκίων η καθεμία] ή 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [6 κυψέλες (blisters) των 10 δισκίων η καθεμία].

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Γαλλία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

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

Lietuva
UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

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

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

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

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom
Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον MM/XXXX

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και εκτιμά ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.