

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Lonsurf[®], 15 mg/6,14 mg, film tableta

Lonsurf[®], 20 mg/8,19 mg, film tableta

INN: trifluridin, tipiracil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lonsurf, 15 mg/6,14 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži: 15 mg trifluridina i 6,14 mg tipiracila (u obliku tipiracil-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna film tableta sadrži 90,735 mg laktoze, monohidrat.

Lonsurf, 20 mg/8,19 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži: 20 mg trifluridina i 8,19 mg tipiracila (u obliku tipiracil-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna film tableta sadrži 120,980 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Lonsurf, 15 mg/6,14 mg, film tableta

Okrugle, bikonveksne, film tablete bele boje, sa utisnutim oznakama sive boje „15“ na jednoj strani i „102“ i „15 mg“ na drugoj strani.

Lonsurf, 20 mg/8,19 mg, film tableta

Okrugle, bikonveksne, film tablete bledocrvene boje, sa utisnutim oznakama sive boje „20“ na jednoj strani i „102“ i „20 mg“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Lonsurf je indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (KRK) koji su prethodno lečeni ili nisu kandidati za lečenje, raspoloživim terapijama koje uključuju hemioterapiju baziranu na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu, anti-VEGF i anti-EGFR lekove.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Lonsurf treba da propisuje samo lekar koji ima iskustvo u primeni terapije za lečenje karcinoma.

Doziranje

Preporučena početna doza leka Lonsurf kod odraslih pacijenata je 35 mg/m²/doza, oralno, dva puta dnevno, od prvog (1.) do petog (5.) dana, i od osmog (8.) do dvanaestog (12.) dana svakog 28-dnevnog ciklusa terapije, sve dok se uočava korist terapije ili sve dok ne dođe do razvoja neprihvatljive toksičnosti (videti odeljak 4.4).

Doza se izračunava na osnovu površine tela pacijenta (BSA) (videti Tabelu 1). Doza ne sme da bude veća od 80 mg/doza.

U slučaju da pacijent propusti da uzme dozu leka, ili odloži njeno uzimanje, ne sme da uzme dodatnu dozu da bi nadoknadio propuštenu.

Tabela 1 – Izračunavanje početne doze na osnovu površine tela pacijenta (BSA)

Početna doza	BSA (m ²)	Doza u mg (2 x dnevno)	Broj tableta po dozi		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg	20 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	

Preporučeno prilagođavanje doze

Može biti potrebno da se uradi prilagođavanje doze leka na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti.

Doza može da se smanji maksimalno 3 puta, do minimalne doze od 20 mg/m² dva puta dnevno. Povećanje doze nije dozvoljeno nakon njenog smanjivanja.

U slučaju razvoja hematološke i/ili nehematološke toksičnosti, pacijenti treba da slede kriterijume za prekid i nastavljanje terapije i smanjivanje doze koji su navedeni u Tabelama 2, 3 i 4.

Tabela 2: Kriterijumi za prekid i nastavljanje terapije u slučaju hematološke toksičnosti povezane sa mijelosupresijom

Parametar	Kriterijumi za prekid terapije	Kriterijumi za nastavljanje terapije ^a
Neutrofili	< 0,5 x 10 ⁹ /L	≥ 1,5 x 10 ⁹ /L
Trombociti	< 50 x 10 ⁹ /L	≥ 75 x 10 ⁹ /L

^aKriterijumi za nastavljanje terapije se primenjuju na početku svakog narednog terapijskog ciklusa, kod svih pacijenata, bez obzira da li je prethodno prekinuta terapija kod datog pacijenta.

Tabela 3: Preporučene modifikacije doze leka Lonsurf u slučaju hematoloških i nehematoloških neželjenih reakcija

Neželjena reakcija	Preporučena modifikacija doze
<ul style="list-style-type: none">• Febrilna neutropenija.• Netropenija gradusa 4 prema CTCAE* (< 0,5 x 10⁹/L), ili trombocitopenija (< 25 x 10⁹/L), koja uzrokuje odlaganje započinjanja	<ul style="list-style-type: none">• Prekinuti doziranje sve dok se toksičnost ne smanji na gradus 1 ili na nivo sa početka terapije.• Prilikom nastavljanja doziranja, smanjivati

<p>narednog terapijskog ciklusa za duže od nedelju dana.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nehematološke neželjene reakcije gradusa 3 ili 4 prema CTCAE*; izuzev muke i/ili povraćanja gradusa 3 koji su kontrolisani antiemetičkom terapijom, ili dijareje koja reaguje na antidijaroičke. 	<p>dozu za po 5 mg/m²/doza u odnosu na prethodnu dozu (Tabela 4).</p> <ul style="list-style-type: none"> Dozvoljeno je smanjivanje doze do minimalne doze od 20 mg/m²/doza, dva puta dnevno. Doza leka ne sme da se povećava nakon njenog smanjivanja.
---	--

*Uobičajeni terminološki kriterijumi za neželjene događaje.

Tabela 4: Smanjivanje doze na osnovu površine tela pacijenta (BSA)

Smanjena doza	BSA (m ²)	Doza u mg (2 x dnevno)	Broj tableta po dozi (2 x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg	20 mg	
Prvi nivo smanjivanja doze: Sa 35 mg/m² na 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
Drugi nivo smanjivanja doze: Sa 30 mg/m² na 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
	Treći nivo smanjivanja doze: Sa 25 mg/m² na 20 mg/m²				
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^aKod ukupne dnevne doze od 50 mg, pacijenti treba da uzimaju jednu tabletu od 20 mg ujutru, i dve tablete od 15 mg uveče.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

- Blago (CL_{CR} od 60 do 89 mL/min) ili umereno (CL_{CR} od 30 do 59 mL/min) oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagođavanje početne doze leka kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

- *Teško oštećenje funkcije bubrega (CL_{CR} manji od 30 mL/min), ili terminalni stadijum oštećenja funkcije bubrega*

Ne preporučuje se primena leka kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, ili sa terminalnim stadijumom oštećenja funkcije bubrega, usled nedostatka podataka u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

- *Blago oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se prilagođavanje početne doze leka kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre.

- *Umereno do teško oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se primena leka kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre usled nedostatka podataka u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Primena kod starijih pacijenata

Ne zahteva se prilagođavanje početne doze leka kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2). Podaci o efikasnosti i bezbednosti leka kod pacijenata iznad 75 godina starosti su ograničeni.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji odgovarajuća primena leka Lonsurf u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Rasa

Ne zahteva se prilagođavanje početne doze leka na osnovu rase pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2). Na raspolaganju su ograničeni podaci o primeni leka Lonsurf kod pacijenata crne/afričko-američke rase, ali ne postoji biološko obrazloženje na osnovu koga bi mogle da se očekuju razlike između ovih podgrupa i ukupne populacije.

Način primene

Lonsurf je lek za oralnu upotrebu. Tablete treba uzeti sa čašom vode, a u vremenu od jednog sata nakon završetka jutarnjeg i večernjeg obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance, ili na bilo koju od pomoćnih materija navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Supresija koštane srži

Lek Lonsurf je uzrokovao povećanje incidence mijelosupresije, uključujući anemiju, neutropeniju, leukopeniju i trombocitopeniju.

Pre započinjanja terapije mora da se uradi kompletna krvna slika, a treba je i, po potrebi, ponoviti radi praćenja toksičnosti, a minimalno pre početka svakog terapijskog ciklusa.

Terapija ne sme da se započinje ako je apsolutni broj neutrofila $< 1,5 \times 10^9/L$, ako je broj trombocita $< 75 \times 10^9/L$ ili ako kod pacijenta postoji nerešena, klinički relevantna, nehematološka toksičnost gradusa 3 ili 4 koja potiče iz prethodnih terapija.

Nakon terapije lekom Lonsurf zabeležene su ozbiljne infekcije (videti odeljak 4.8). Budući da je većina ovih infekcija zabeležena u sklopu supresije koštane srži, potrebno je da se pažljivo prati stanje pacijenta i da se, ako je to klinički indikovano, primene odgovarajuće mere, poput davanja antimikrobnih lekova i faktora stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF). U RECOOURSE studiji, 9,4% pacijenata u grupi koja je primala lek Lonsurf su dobijali G-CSF, uglavnom u terapijske svrhe.

Gastrointestinalna toksičnost

Lek Lonsurf je doveo do povećane incidence gastrointestinalne toksičnosti, uključujući mučninu, povraćanje i dijareju.

Potrebno je da se pažljivo prate pacijenti sa mučninom, povraćanjem, dijarejom i drugim manifestacijama gastrointestinalne toksičnosti i, ako je to klinički indikovano, pacijentu treba dati antiemetike, antidijaroičke, i primeniti druge mere, poput nadoknade tečnosti i elektrolita. Ako je to potrebno, treba uraditi modifikaciju doze (odlaganje uzimanja i/ili smanjivanje doze) (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Primena leka Lonsurf se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{CR} manji od 30 mL/min), ili sa terminalnim oštećenjem funkcije bubrega (kada je neophodna dijaliza) zato što lek Lonsurf nije ispitivan kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{CR} od 30 do 59 mL/min) zabeležena je veća incidenca (koja se definiše kao razlika od najmanje 5%) neželjenih događaja gradusa 3 ili većeg, ozbiljnih neželjenih događaja, kao i odlaganja doziranja i smanjivanja doze, u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega ($CL_{CR} \geq 90$ mL/min), ili sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{CR} od 60 do 89 mL/min). Pored toga, kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, uočena je veća izloženost trifluridinu i tipiracilu nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ili kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Potrebno je češće praćenje pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega zbog moguće hematološke toksičnosti.

Oštećenje funkcije jetre

Primena leka Lonsurf se ne preporučuje kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (kriterijumi toksičnosti grupe C i D Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]) zato što lek Lonsurf nije ispitivan kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Proteinurija

Pre započinjanja, kao i tokom trajanja terapije, preporučuje se praćenje proteinurije pomoću odgovarajuće metode (tračica koja se uroni u čašu sa urinom) (videti odeljak 4.8).

Netolerancija na laktozu

Lek Lonsurf sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp-laktaze, ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

In vitro studije ukazuju da trifluridin, tipiracil-hidrohlorid i 5-[trifluorometil] uracil (FTY), ne inhibiraju aktivnost izoformi humanog citohroma P450 (CYP). *In vitro* ispitivanja ukazuju da trifluridin i FTY ne ispoljavaju induktivni efekat na izoforme humanog CYP enzima (videti odeljak 5.2). Ne može da se isključi postojanje induktivnog efekta tipiracila na izoforme humanog CYP enzima.

In vitro studije ukazuju da je trifluridin supstrat za nukleozidne transportere CNT1, ENT1 i ENT2. Stoga se zahteva oprez kada se primenjuju lekovi koji stupaju u interakcije sa ovim transporterima. Tipiracil-

hidrohlorid je supstrat za OCT2 i MATE1 i stoga, je moguće da dođe do povećanja koncentracije kada se lek Lonsurf primenjuje istovremeno sa inhibitorima OCT2 i MATE1.

Zahteva se oprez kada se daju lekovi koji su supstrati za humanu timidin kinazu, kao što je to zidovudin. Ako se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa lekom Lonsurf, mogu da se takmiče sa efektorom, trifluridinom, za aktivaciju preko timidin kinaze. Stoga, ako se primenjuju antivirusni lekovi koji su supstrati za humanu timidin kinazu, potrebno je praćenje zbog mogućeg smanjenja efikasnosti antivirusnih lekova, a treba razmotriti i prelazak na terapiju nekim drugim antivirusnim lekovima koji nisu supstrati za humanu timidin kinazu, kao što su to, na primer, lamivudin, zalcitabin, didanozin i abakavir (videti odeljak 5.1).

Nije poznato da li lek Lonsurf može da umanjí efikasnost hormonskih kontraceptiva. Stoga, žene koje koriste hormonske kontraceptive, takođe treba da primenjuju i neku od metoda barijerne kontracepcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Na osnovu podataka dobijenih iz ispitivanja na životinjama, trifluridin može da dovede do oštećenja fetusa kada se daje trudnicama. Žene treba savetovati da izbegnu trudnoću tokom terapije lekom Lonsurf, kao i u periodu do 6 meseci nakon prestanka terapije. Stoga, žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije lekom Lonsurf, kao i u periodu do 6 meseci nakon prestanka terapije. Trenutno nije poznato da li lek Lonsurf može da umanjí efikasnost hormonskih kontraceptiva, tako da žene koje koriste hormonske kontraceptive takođe treba da primenjuju i neku od metoda barijerne kontracepcije. Muškarci, čije su partnerke u reproduktivnom periodu, takođe treba da primenjuju efikasnu kontracepciju tokom terapije, kao i u periodu do 6 meseci nakon prestanka terapije.

Trudnoća

Na raspolaganju nema podataka o primeni leka Lonsurf kod trudnica. Na osnovu mehanizma dejstva, pretpostavlja se da trifluridin dovodi do kongenitalnih malformacija kada se primenjuje tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Lek Lonsurf ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene zahteva lečenje ovim lekom.

Dojenje

Nije poznato da li se lek Lonsurf, ili njegovi metaboliti, izlučuju u majčino mleko. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se trifluridin, tipiracil-hidrohlorid i/ili njihovi metaboliti, izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3). Ne može da se isključi rizik po novorođenče/odojče. Dojenje treba prekinuti za vreme terapije lekom Lonsurf.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o uticaju leka Lonsurf na plodnost kod ljudi. Rezultati dobijeni iz ispitivanja na životinjama nisu pokazali da postoji uticaj leka Lonsurf na plodnost mužjaka ili ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Lonsurf ima mali uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Tokom primene ovog leka može da dođe do pojave umora, vrtoglavice, ili malaksalost (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najozbiljnije neželjene reakcije na lek koje su uočene kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf su supresija koštane srži i gastrointestinalna toksičnost (videti odeljak 4.4).

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek ($\geq 30\%$) kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf su neutropenija (54% [$35\% \geq$ gradus 3]), mučnina (39% [$1\% \geq$ gradus 3]), umor (35% [$4\% \geq$ gradus 3]), anemija (32% [$13\% \geq$ gradus 3]), i leukopenija (31% [$12\% \geq$ gradus 3]).

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf, a koje su zahtevale prekid terapije, smanjivanje doze leka, odlaganje doze ili prekid doziranja, bile su neutropenija, opšte pogoršanje zdravlja, anemija, febrilna neutropenija, umor, dijareja i dispnea.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Na Tabeli 5 su prikazane neželjene reakcije na lek zabeležene kod 533 pacijenta sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su dobijali lek Lonsurf u početnoj dozi od 35 mg/m²/doza, u placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III (RECOURSE). Ove neželjene reakcije su klasifikovane prema klasama sistema organa (SOC), a za opis određene neželjene reakcije na lek i njenih sinonima i srodnih stanja, koristio se odgovarajući termin iz Medicinskog rečnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory, MedDRA*).

Neželjena dejstva su grupisana na osnovu njihove učestalosti ispoljavanja. Prema učestalosti ispoljavanja, neželjena dejstva se dele na sledeće grupe: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); i povremena ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su poredana po redosledu od težih ka lakšim.

Tabela 5 - Neželjene reakcije na lek zabeležene kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, koji su dobijali lek Lonsurf u kliničkom ispitivanju faze III (RECOURSE)

Klasa sistema organa (MedDRA) ^a	Veoma česta	Česta	Povremena
Infekcije i infestacije		Infekcije donjeg respiratornog trakta. Infekcije gornjeg respiratornog trakta.	Septički šok ^b . Infektivni enteritis. Infekcija pluća. Infekcija bilijarnog trakta. Influenca. Infekcija urinarnog trakta. Infekcija gingive. Herpes zoster. Tinea pedis. Kandidijaza. Bakterijska infekcija. Infekcija.
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			Kancerski bol.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Neutropenija. Leukopenija.	Febrilna neutropenija. Limfopenija.	Pancitopenija. Granulocitopenija.

	Anemija. Trombocitopenija.	Monocitoza.	Monocitopenija. Eritropenija. Leukocitoza.
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit.	Hipoalbuminemija.	Dehidracija. Hiperglikemija. Hiperkalemija. Hipokalemija. Hipofosfatemija. Hipernatremija. Hiponatremija. Hipokalcemija. Giht.
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica.	Anksioznost.
Poremećaji nervnog sistema		Disgeuzija. Periferna neuropatija. Vrtoglavica. Glavobolja.	Neurotoksičnost. Disestezija. Hiperestezija. Hipoestezija. Sinkopa. Parestezija. Osećaj pečenja. Letargija.
Poremećaji oka			Smanjena oštrina vida. Zamagljen vid. Diplopija. Katarakta. Konjunktivitis. Suve oči.
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo. Neugodan osećaj u ušima.
Kardiološki poremećaji			Angina pectoris. Aritmije. Palpitacije.
Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine.	Embolija. Hipertenzija. Hipotenzija.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispnea. Kašalj.	Plućna embolija. Pleuralna efuzija. Rinoreja. Disfonija. Orofaringealni bol. Epistaksa.
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja Mučnina. Povraćanje.	Abdominalni bol. Konstipacija. Stomatitis. Poremećaji u ustima.	Hemoragijski enterokolitis. Gastrointestinalno krvarenje. Akutni pankreatitis. Ascites. Ileus. Subileus. Kolitis. Gastritis. Refluksni gastritis. Ezofagitis.

			<p>Poremećeno pražnjenje iz želuca.</p> <p>Abdominalna distenzija.</p> <p>Zapaljenje anusa.</p> <p>Ulceracije u ustima.</p> <p>Dispepsija.</p> <p>Gastroezofagealna refluksna bolest.</p> <p>Proktalgija.</p> <p>Polipi na bukalnoj sluznici.</p> <p>Krvarenje iz desni.</p> <p>Glositis.</p> <p>Periodontalna bolest.</p> <p>Poremećaji zuba.</p> <p>Nagon na povraćanje.</p> <p>Flatulencija.</p> <p>Zadah iz usta.</p>
Hepatobilijarni poremećaji		Hiperbilirubinemija.	Hepatotoksičnost. Dilatacija žučnih puteva.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		<p>Palmaro-plantarna eritrodisestezija^c.</p> <p>Osip.</p> <p>Alopecija.</p> <p>Pruritus.</p> <p>Suva koža.</p>	<p>Eksfolijacija kože.</p> <p>Urtikarija.</p> <p>Reakcije fotoosetljivosti.</p> <p>Eritem.</p> <p>Akne.</p> <p>Hiperhidroza.</p> <p>Plikovi.</p> <p>Poremećaji noktiju.</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			<p>Oticanje zglobova.</p> <p>Artralgija.</p> <p>Bol u kostima.</p> <p>Mijalgija.</p> <p>Mišićnokoštani bol.</p> <p>Mišićna slabost.</p> <p>Mišićni spazam.</p> <p>Bol u ekstremitetima.</p> <p>Osećaj težine.</p>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Proteinurija.	<p>Insuficijencija bubrega.</p> <p>Neinfektivni cistitis.</p> <p>Poremećaj mokrenja.</p> <p>Hematurija.</p> <p>Leukociturija.</p>
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Menstrualni poremećaji.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor.	<p>Pireksija.</p> <p>Edem.</p> <p>Zapaljenje mukoze.</p> <p>Malaksalost.</p>	<p>Pogoršanje opšteg fizičkog zdravlja.</p> <p>Bol.</p> <p>Osećaj da se promenila telesna temperatura.</p> <p>Kseroza.</p>
Ispitivanja		<p>Povećane vrednosti enzima jetre.</p> <p>Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi.</p>	<p>Povećane vrednosti kreatinina u krvi.</p> <p>Produženi QT interval na elektrokardiogramu.</p>

		Smanjenje telesne mase.	Povišene vrednosti INR (engl. <i>International normalised ratio</i>). Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme. Povećane vrednosti uree u krvi. Povećane vrednosti laktat- dehidrogenaze u krvi. Snižene vrednosti ukupnih proteina. Povećane vrednosti C-reaktivnog proteina. Snižen hematokrit.
--	--	-------------------------	--

- a. Različiti preporučeni MedDRA termini, za koje se smatralo da su klinički slični, objedinjeni su jednim zajedničkim terminom.
- b. Zabeleženi su slučajevi sa smrtnim ishodom.
- c. Sindrom šaka-stopalo.

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starosti 65 godina i više, koji su primali lek Lonsurf, zabeležena je povećana incidenca sledećih neželjenih događaja u odnosu na pacijente mlađe od 65 godina: neutropenija gradusa 3 ili 4 (48% u odnosu na 30%), anemija gradusa 3 (26% u odnosu na 12%), leukopenija gradusa 3 ili 4 (26% u odnosu na 18%), i trombocitopenija gradusa 3 ili 4 (9% u odnosu na 2%).

Infekcije

U kliničkom ispitivanju faze III (RECOURSE), infekcije povezane sa primenjenom terapijom pojavljivale su se češće kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf (5,6%) u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (1,9%).

Proteinurija

U kliničkom ispitivanju RECOURSE, proteinurija povezana sa primenjenom terapijom pojavljivala se češće kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf (2,8%) u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (1,5%), a, u svim slučajevima, proteinurija je, prema težini, bila gradusa 1 ili 2 (videti odeljak 4.4).

Radioterapija

U kliničkom ispitivanju RECOURSE, kod pacijenata koji su prethodno lečeni radioterapijom, u poređenju sa pacijentima koji je nisu lečeni radioterapijom, zabeležena je malo veća incidenca ukupnih hematoloških neželjenih reakcija i neželjenih reakcija povezanih sa mijelosupresijom (54,6% u poređenju sa 49,2%). Naročito, febrilna neutropenija je bila češća kod pacijenata koji su dobijali lek Lonsurf, a koji su prethodno primali radioterapiju, u poređenju sa pacijentima koji je nisu primali.

Postmarketinško iskustvo kod pacijenata sa neresektabilnim uznapredovalim ili rekurentnim kolorektalnim karcinomom

Nakon puštanja leka u promet, u Japanu su zabeleženi slučajevi intersticijalne bolesti pluća kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Najveća doza leka Lonsurf primenjena u kliničkim ispitivanjima bila je 180 mg/m² dnevno.

Neželjene reakcije na lek povezane sa predoziranjem bile su u skladu sa utvrđenim bezbednosnim profilom leka.

Komplikacija predoziranja koja se primarno očekuje je supresija koštane srži.

Ne postoji poznati antidot za predoziranje lekom Lonsurf.

Medicinsko lečenje predoziranja treba da uključuje uobičajene terapijske i suportivne mere lečenja koje su usmerene na korekciju postojećih kliničkih manifestacija i sprečavanje njihovih mogućih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastični lekovi, antimetaboliti.

ATC šifra: L01BC59

Mehanizam dejstva

Lek Lonsurf se sastoji od trifluridina, antineoplastičnog nukleozidnog analoga na bazi timidina, i tipiracil-hidrohlorida, inhibitora timidin-fosforilaze (TPaze), u molarnom odnosu 1:0,5 (težinski odnos, 1:0,471).

Nakon preuzimanja u ćelije karcinoma, trifluridin podleže fosforilizaciji od strane timidin-kinaze, a zatim se dalje metaboliše u ćelijama u supstrat dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), i ugrađuje neposredno u DNK i tako ometa funkciju DNK kako bi sprečio ćelijsku proliferaciju.

Međutim, nakon oralne primene, TPaza brzo razgrađuje trifluridin, i on se brzo metaboliše prvim prolazom, i zbog toga se u lek uključuje inhibitor TPaze, tipiracil-hidrohlord.

U nekliničkim studijama trifluridin/tipiracil-hidrohlord je ispoljio antitumorsko dejstvo na ćelijskim linijama kolorektalnog karcinoma, i na onima koje su osetljive, kao i na onima koje su rezistentne na 5-fluorouracil (5-FU).

Citotoksično dejstvo trifluridina/tipiracil-hidrohlorida na nekoliko ksenograft modela humanih tumora bilo je u visokoj korelaciji sa količinom trifluridina ugrađenog u DNK, što ukazuje na činjenicu da je ovo primarni mehanizam dejstva.

Farmakodinamsko dejstvo

U jednoj otvorenoj studiji na pacijentima sa uznapredovalim solidnim tumorima, lek Lonsurf nije ispoljio klinički značajno dejstvo na produženje QT/QTc intervala u poređenju sa placebom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička efikasnost i bezbednost leka Lonsurf procenjivane su u jednom međunarodnom, randomizovanom, dvostruko-slepom, placebom-kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III (RECOURSE) na pacijentima sa prethodno lečenim metastatskim kolorektalnim karcinomom. Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je ukupno preživljavanje (OS), a suportivni parametri praćenja efikasnosti bili su preživljavanje bez progresije bolesti (PFS), stopa ukupnog odgovora (ORR), i stopa kontrole bolesti (DCR).

Randomizovano je ukupno 800 pacijenata, u odnosu 2:1, tako da su primali lek Lonsurf (N = 534) sa najboljom suportivnom terapijom (BSC), ili odgovarajući placebo (N = 266) sa BSC. Doziranje leka Lonsurf zasnivalo se na telesnoj površini pacijenata (BSA), sa početnom dozom od 35 mg/m²/doza. Ispitivana terapija primenjivana je oralno, dva puta dnevno, nakon jutarnjeg i večernjeg obroka, 5 dana nedeljno, uz 2 dana pauze od uzimanja leka, tokom 2 nedelje, nakon čega je sledila pauza od 14 dana bez uzimanja leka, a ovakav način davanja je ponavljan na svake 4 nedelje. Pacijenti su nastavljali da primaju terapiju sve do pojave progresije bolesti, ili neprihvatljive toksičnosti (videti odeljak 4.2).

Od 800 randomizovanih pacijenata, medijana starosti je bila 63 godine; 61% su činili pacijenti muškog pola, 58% su bili pripadnici bele rase, 35% su bili pacijenti azijske/orijentalne rase, a 1% crne/afričko-američke rase. Svi pacijenti su, na početku ispitivanja, imali 0 ili 1 ECOG performans status (PS) (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Primarno mesto bolesti bilo je debelo crevo (62%) ili rektum (38%). Na prijemu u studiju status gena KRAS je bio ili *wild* tipa (49%), ili mutacijski (51%). Medijana broja prethodnih linija terapije metastatske bolesti bila je 3. Svi pacijenti su prethodno dobijali hemoterapiju baziranu na fluoropirimidinu, oksaliplatinu i irinotekanu. Svi, osim jednog pacijenta, su primali bevacizumab, i svi, osim 2 pacijenta sa KRAS *wild* tip tumorima, su primali panitumumab ili cetuksimab. Dve terapijske grupe su bile uporedive u smislu demografskih karakteristika pacijenata i karakteristika bolesti na početku ispitivanja.

Analiza ukupnog preživljavanja (OS) u studiji sprovedena, kako je i planirano, za 72% (N = 574) događaja, pokazala je klinički i statistički značajno preživljavanje kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf sa BSC, u poređenju sa onima koji su dobijali placebo sa BSC (HR: 0,68; 95% interval pouzdanosti [CI] [0,58 do 0,81]; p < 0,0001), uz medijanu ukupnog preživljavanja (OS) od 7,1, odnosno 5,3 meseca i stopom jednogodišnjeg preživljavanja od 26,6%, odnosno 17,6%. Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) je značajno poboljšano kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf sa BSC (HR: 0,48; 95% interval pouzdanosti [CI] [0,41 do 0,57]; p < 0,0001) (videti Tabelu 6, Sliku 1, i Sliku 2).

Tabela 6 – Rezultati efikasnosti iz kliničkog ispitivanja faze III (RECOURSE)

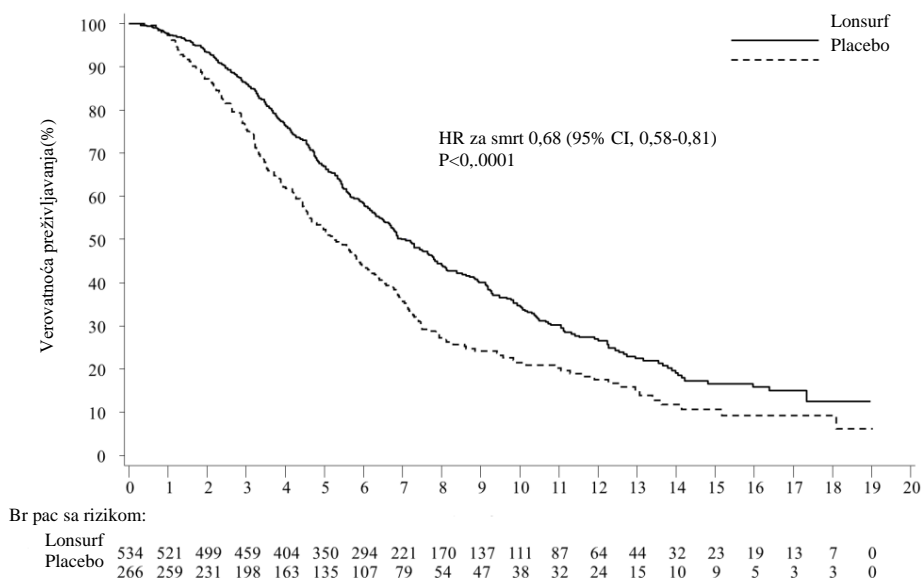
	Lonsurf sa BSC (N = 534)	Placebo sa BSC (N = 266)
Ukupno preživljavanje		
Broj smrtnih slučajeva, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Medijana OS (u mesecima) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5 - 7,8]	5,3 [4,6 - 6,0]
HR [95% CI]	0,68 [0,58 - 0,81]	
P-vrednost ^c	< 0,0001 (jednostrani i dvostrani test)	
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Broj slučajeva progresije bolesti ili broj smrtnih slučajeva, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Medijana PFS (u mesecima) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9 - 2,1]	1,7 [1,7 - 1,8]
HR [95% CI]	0,48 [0,41 - 0,57]	
P-vrednost ^c	< 0,0001 (jednostrani i dvostrani test)	

^aProcena pomoću *Kaplan- Meier*-ove metode.

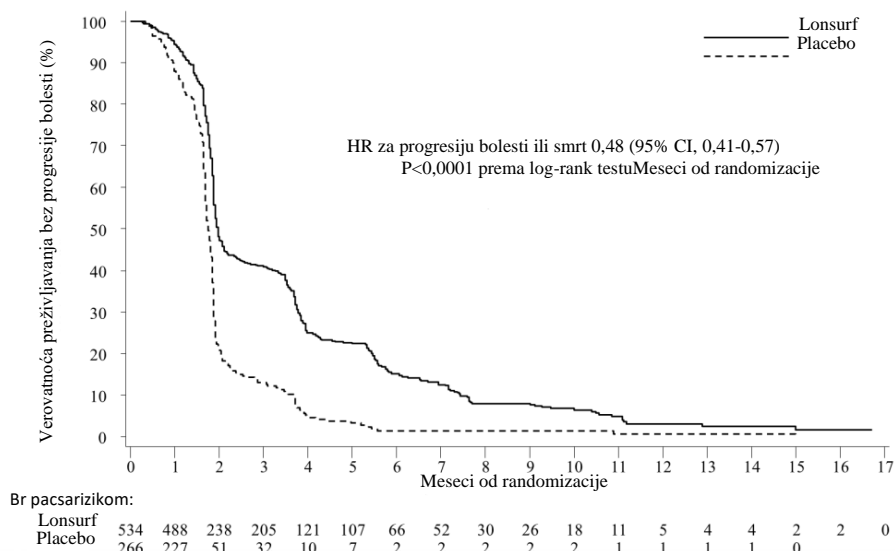
^bMetode *Brookmayer*-a i *Crowley*-a.

^cStratifikovani log-rank test (stratifikacija u odnosu na: status gena *KRAS*, vreme proteklo od dijagnostikovanja prve metastaze, regija).

Slika 1 – Kaplan- Meier-ove krive ukupnog preživljavanja



Slika 2 - Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja bez progresije bolesti



Ažurirana analiza ukupnog preživljavanja (OS), sprovedena za 89% (N = 712) događaja, potvrdila je klinički i statistički značajno preživljavanje kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf sa BSC, u poređenju sa onima koji su dobijali placebo sa BSC (HR: 0,69; 95% CI [0,59 do 0,81]; p <0,0001), uz medijanu ukupnog preživljavanja (OS) od 7,2, odnosno 5,2 meseca, i stopom jednogodišnjeg preživljavanja od 27,1%, odnosno 16,6%.

Korist za OS i PFS je uočavana konzistentno u svim relevantnim, prethodno specifikovanim, podgrupama pacijenata, uključujući rasu, geografsku regiju, starost (< 65; ≥ 65), pol, ECOG PS, status gena KRAS, vreme proteklo od dijagnostikovanja prve metastaze, broj metastatskih mesta i mesto primarnog tumora. Korist leka Lonsurf za preživljavanje održana je i nakon prilagođavanja za sve značajne prognostičke faktore, a naročito za vreme proteklo od dijagnostikovanja prve metastaze, za ECOG PS, i za broj metastatskih mesta (HR: 0,69; 95% CI [0,58 do 0,81]).

Šezdeset jedan posto (61%, N = 485) svih randomizovanih pacijenata primili su fluoropirimidin kao deo njihovog poslednjeg režima lečenja pre randomizacije, a, od njih, 455 (94%) su, u to vreme, bili refraktorni na terapiju fluoropirimidinom. Korist leka Lonsurf u smislu ukupnog preživljavanja (OS) je održana kod ovih pacijenata (HR: 0,75; 95% CI [0,59 do 0,94]).

Osamnaest posto (18%, N = 144) svih randomizovanih pacijenata primili su regorafenib pre randomizacije. Korist leka Lonsurf u smislu ukupnog preživljavanja (OS) je održana kod ovih pacijenata (HR: 0,69; 95% CI [0,45 do 1,05]). Ovaj efekat je takođe održan kod pacijenata koji ranije nisu primali regorafenib (HR: 0,69; 95% CI [0,57 do 0,83]).

Stopa kontrole bolesti (DCR) (potpun odgovor ili delimičan odgovor ili stabilna bolest) bila je značajno veća kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf (44% u odnosu na 16%, p < 0,0001).

Terapija lekom Lonsurf sa BSC dovela je do statistički značajnog produženja PS-a <2 u poređenju sa terapijom placebom sa BSC. Medijana vremena do postizanja PS ≥ 2 u grupi koja je primala lek Lonsurf bila je 5,7 meseci, a u grupi koja je dobijala placebo 4,0 meseci, uz HR od 0,66 (95% CI: [0,56, 0,78]), p < 0,0001.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je izuzela od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Lonsurf u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju refraktornog metastatskog kolorektalnog karcinoma (videti odeljak 4.2 za podatke o upotrebi kod dece).

Stariji pacijenti

Na raspolaganju su ograničeni podaci za pacijente starosti od 75 do 84 godine (N = 60). U RECURSE studiji i u studiji faze II koja je sprovedena u Japanu, nije bilo pacijenata starosti od 85 godina, ili starijih. Uticaj leka Lonsurf na ukupno preživljavanje bio je sličan kod pacijenata mlađih od 65 godina i onih ≥ 65 godina starosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene leka Lonsurf sa radioaktivno označenim [¹⁴C]-trifluridinom, resorbuje se najmanje 57% datog trifluridina, a samo 3% unete doze se izluči u fecesu. Nakon oralne primene leka Lonsurf sa radioaktivno označenim [¹⁴C]-tipiracil-hidrohloridom, resorbuje se najmanje 27% datog tipiracil-hidrohlorida, a 50% ukupne doze radioaktivnosti se izluči u fecesu, što ukazuje na umerenu gastrointestinalnu resorpciju tipiracil-hidrohlorida.

Nakon davanja pojedinačne doze leka Lonsurf (35 mg/m²) kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, srednje vreme postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) za trifluridin bilo je oko 2 sata, a za tipiracil-hidrohlorid oko 3 sata.

U farmakokinetičkoj (PK) analizi nakon primene više doza leka Lonsurf (35 mg/m²/doza, dva puta dnevno, 5 dana nedeljno, uz 2 dana pauze od uzimanja leka, tokom 2 nedelje, iza kojih sledi pauza od uzimanja leka od 14 dana, a zatim se ceo ovaj ciklus ponavlja svake 4 nedelje), površina ispod krive koncentracija-vreme trifluridina, od početnog vremena (0) do vremena poslednje merljive koncentracije (PIK_{0-poslednje}), bila je oko 3 puta veća, a maksimalna koncentracija (C_{max}) bila je oko 2 puta veća nakon davanja više doza (dvanaesti dan prvog ciklusa) leka Lonsurf, u poređenju sa vrednostima nakon davanja pojedinačne doze leka (prvi dan prvog ciklusa).

Međutim, nakon sledećih ciklusa davanja leka Lonsurf (dvanaesti dan drugog i trećeg ciklusa), nije došlo do akumulacije tipiracil-hidrohlorida, niti do dalje akumulacije trifluridina. Nakon davanja višestrukih doza leka Lonsurf (35 mg/m²/doza, dva puta dnevno) kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, srednje vreme postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (t_{max}) za trifluridin bilo je oko 2 sata, a za tipiracil-hidrohlorid oko 3 sata.

Doprinos tipiracil-hidrohlorida

Primena pojedinačne doze leka Lonsurf (35 mg/m²/doza) dovela je do 37-strukog povećanja srednje vrednosti površine ispod krive (PIK_{0-poslednje}) trifluridina, 22-strukog povećanja C_{max} trifluridina, uz smanjenu varijabilnost u poređenju sa davanjem samog trifluridina (35 mg/m²/doza).

Uticao hrane

Kada je lek Lonsurf, u dozi od 35 mg/m²/doza, primenjen kod 14 pacijenata sa solidnim tumorima nakon uzimanja standardizovanog obroka sa visokim sadržajem masnoće i kalorija, nije došlo do promena u vrednostima površine ispod krive koncentracija-vreme trifluridina (AUC), ali je uočeno smanjenje vrednosti C_{max} trifluridina i vrednosti C_{max} i AUC tipiracil-hidrohlorida za oko 40% u poređenju sa njihovim vrednostima kada je lek primenjivan našte. U kliničkim ispitivanjima lek Lonsurf je primenjivan u vremenu od jednog sata nakon konzumiranja jutarnjeg i večernjeg obroka (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje trifluridina za proteine plazme kod ljudi iznosilo je preko 96%, a trifluridin se uglavnom vezivao za serumski albumin. Vezivanje tipiracil-hidrohlorida za proteine plazme bilo je manje od 8%. Nakon primene pojedinačne doze leka Lonsurf (35 mg/m²) kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, prividni volumen distribucije (Vd/F) trifluridina bio je 21 L, a tipiracil-hidrohlorida 333 L.

Biotransformacija

Trifluridin se uglavnom metaboliše preko TPaze i obrazuje neaktivni metabolit, FTY. Resorbovani trifluridin se metaboliše i izlučuje u urinu u obliku FTY i izomera trifluridin-glukuronida. Uočeni su i ostali, manje značajni metaboliti, 5-karboksiuracil i 5-karboksi-2'-deoksiuridin, ali njihove koncentracije u plazmi i urinu bile su niske, ili u tragovima.

Tipiracil-hidrohlorid se nije metabolisao u ljudskom homogenatu jetre (S9 frakcija), niti u krioprezerviranim humanim hepatocitima. Tipiracil-hidrohlorid je bio glavna komponenta, a 6-hidroksimetiluracil glavni metabolit konzistentno prisutan u plazmi, urinu i fecesu kod čoveka.

Eliminacija

Nakon primene više doza leka Lonsurf u preporučenim dozama i režimu doziranja, srednje poluvreme eliminacije (t_{1/2}) trifluridina bilo je 1,4 sata prvog dana prvog ciklusa, a 2,1 sat dvanaestog dana prvog

ciklusa. Srednje poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) tipiracil-hidrohlorida bilo je 2,1 sat prvog dana prvog ciklusa, a 2,4 sata dvanaestog dana prvog ciklusa.

Nakon davanja pojedinačne doze leka Lonsurf (35 mg/m^2) kod pacijenata sa uznapredovalim solidnim tumorima, oralni klirens (CL/F) trifluridina bio je $10,5 \text{ L/sat}$, a tipiracil-hidrohlorida 109 L/sat . Nakon oralne primene pojedinačne doze leka Lonsurf sa radioaktivno označenim [^{14}C]-trifluridinom, ukupno kumulativno izlučivanje radioaktivnosti bilo je 60% od unete doze. Veći deo radioaktivnosti eliminiše se preko urina (55% unete doze) tokom 24 sata, a manje od po 3% se eliminiše preko fecesa i izdahnutog vazduha. Nakon oralne primene pojedinačne doze leka Lonsurf sa radioaktivno označenim [^{14}C]-tipiracil-hidrohloridom, izlučena radioaktivnost je iznosila 77% unete doze, od čega je 27% izlučeno urinom, a 50% fecesom.

Linearnost/nelinearnost:

U jednoj studiji određivanja doze ($15 \text{ do } 30 \text{ mg/m}^2$, dva puta dnevno), PIK od 0 do 10 sati (PIK_{0-10}) trifluridina imala je veću tendenciju porasta od one koja se očekivala na osnovu povećanja doze. Međutim, vrednosti oralnog klirensa (CL/F) i prividnog volumena distribucije (Vd/F) trifluridina bile su uglavnom konstantne pri rasponu doza od $20 \text{ do } 35 \text{ mg/m}^2$. Kao što je to slučaj kod ostalih parametara izloženosti trifluridinu i tipiracil-hidrohloridu, izgleda da su i ovi parametri bili proporcionalni primenjenoj dozi leka.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Starost, pol i rasa

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, nije uočen klinički značajan uticaj godina starosti, pola ili rase na farmakokinetiku trifluridina ili tipiracil-hidrohlorida.

Oštećenje funkcije bubrega

Od 533 pacijenta koji su, u RECURSE studiji, primali lek Lonsurf, njih 306 (57%) su imali normalnu funkciju bubrega ($\text{CL}_{\text{CR}} \geq 90 \text{ mL/min}$), 178 (33%) pacijenata su imali blago ($\text{CL}_{\text{CR}} = 60 - 89 \text{ mL/min}$), a 47 (9%) umereno oštećenje funkcije bubrega ($\text{CL}_{\text{CR}} = 30 - 59 \text{ mL/min}$). Nedostajali su podaci za 2 pacijenta. U ovu studiju nisu bili uključeni pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, izloženost leku Lonsurf kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CL}_{\text{CR}} = 60 - 89 \text{ mL/min}$) bila je slična onoj kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ($\text{CL}_{\text{CR}} \geq 90 \text{ mL/min}$). Povećana izloženost leku Lonsurf uočena je kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CL}_{\text{CR}} = 30 - 59 \text{ mL/min}$). Procenjena vrednost klirensa kreatinina (CL_{CR}) bila je značajna kovarijansa za CL/F u finalnim modelima i trifluridina, i tipiracil-hidrohlorida. Srednji relativni odnos vrednosti PIK za trifluridin kod pacijenata sa blagim ($n=38$) oštećenjem funkcije bubrega bio je 1,31, a 1,43 kod pacijenata sa umerenim ($n=16$) oštećenjem funkcije bubrega, u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom ($n=84$), a za tipiracil-hidrohlorid 1,34, odnosno 1,65. Farmakokinetika trifluridina i tipiracil-hidrohlorida nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, ili sa terminalnim stadijumom oštećenja funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, parametri funkcije jetre, uključujući alkalnu fosfatazu (ALP, $36-2322 \text{ U/L}$), aspartat-aminotransferazu (AST, $11-197 \text{ U/L}$), alanin-aminotransferazu (ALT, $5-182 \text{ U/L}$) i ukupni bilirubin ($0,17-3,20 \text{ mg/dL}$), nisu bili značajne kovarijanse za farmakokinetičke parametre trifluridina ili tipiracil-hidrohlorida. Farmakokinetika trifluridina i tipiracil-hidrohlorida nije ispitivana kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (kriterijumi toksičnosti grupe C i D Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]) (videti odeljak 4.4). Uočeno je da serumski albumin ima značajan uticaj na klirens trifluridina, sa negativnom korelacijom. Za niske vrednosti albumina u rasponu od $2,2 \text{ do } 3,5 \text{ g/dL}$, odgovarajuće vrednosti klirensa trifluridina kreću se u rasponu od $4,2 \text{ do } 3,1 \text{ L/sat}$.

Gastrektomija

Nije bilo moguće da se, u populacionim farmakokinetičkim analizama, ispita uticaj gastrektomije na farmakokinetičke parametre zato što je u ispitivanju učestvovalo samo nekoliko pacijenata kod kojih je urađena gastrektomija (1% od ukupnog broja pacijenata).

In vitro ispitivanja interakcija

Trifluridin je supstrat TPaze, ali se ne metaboliše posredstvom citohroma P450 (CYP). Tipiracil-hidrohlorid se ne metaboliše u ljudskom homogenatu jetre (S9 frakcija), niti u krioprezerviranim humanim hepatocitima.

In vitro studije ukazuju da trifluridin, tipiracil-hidrohlorid, i FTY (inaktivni metabolit trifluridina) nisu inhibirali ispitivane CYP izoforme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4/5). *In vitro* procena ukazuje da trifluridin i FTY nisu ispoljili induktivno dejstvo na humane CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4/5. Stoga se ne očekuje da bi trifluridin mogao da uzrokuje ili da bude podložan, značajnim interakcijama među lekovima koje se odigravaju posredstvom CYP. Ne može da se isključi induktivno dejstvo tipiracila na izoforme humanog CYP enzima.

In vitro ispitivanje trifluridina i tipiracil-hidrohlorida je sprovedeno korišćenjem humanih transportera za preuzimanje i efluks transportera (trifluridin sa MDR1, OATP1B1, OATP1B3 i BCRP; tipiracil-hidrohlorid sa OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 i BCRP). Na osnovu *in vitro* studija, ni trifluridin, niti tipiracil-hidrohlorid, nisu bili inhibitori ili supstrati humanih transportera za preuzimanje i efluks transportera, osim transportera OCT2 i MATE1. Tipiracil-hidrohlorid je bio inhibitor OCT2 i MATE1 *in vitro*, ali u koncentracijama koje su bile značajno veće od maksimalnih koncentracija (C_{max}) u plazmi čoveka u stanju dinamičke ravnoteže. Stoga je mala verovatnoća da bi, kada se primenjuje u preporučenim dozama, mogao da stupi u interakciju sa drugim lekovima zbog inhibicije OCT2 i MATE1. Istovremena primena leka Lonsurf sa inhibitorima OCT2 i MATE1 može da utiče na transport tipiracil-hidrohlorida preko OCT2 i MATE1.

Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike

Efikasnost i bezbednost leka Lonsurf upoređivane su između grupe pacijenata sa visokom izloženošću leku (> medijane) i grupe sa niskom izloženošću leku (\leq medijane), a na osnovu medijane vrednosti PIK trifluridina. Izgleda da je ukupno preživljavanje bilo povoljnije u grupi pacijenata sa visokom izloženošću, u poređenju sa pacijentima sa niskom izloženošću leku (medijana vrednosti ukupnog preživljavanja je bila 9,3 meseca u poređenju sa 8,1 mesec). Tokom celog perioda praćenja nakon završetka ispitivanja, za sve vrednosti PIK u obe grupe uočena je bolja performansa nego kod pacijenata koji su primali placebo. Incidenca netropenije gradusa ≥ 3 bila je veća u grupi pacijenata koji su imali visoku izloženost trifluridinu (47,8%), u poređenju sa grupom sa niskom izloženošću leku (30,4%).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost ponovljenih doza

Ispitivanje toksičnosti trifluridina/tipiracil-hidrohlorida sprovedeno je na pacovima, psima i majmunima. Utvrđeni ciljni organi toksičnosti su bili limfatički sistem, hematopoetski sistem i gastrointestinalni trakt. Sve promene, kao što su, na primer, leukopenija, anemija, hipoplazija koštane srži, atrofične promene u limfatičkim i hematopoetskim tkivima i u gastrointestinalnom traktu, bile su reverzibilne u vremenu od 9 nedelja nakon prestanka uzimanja leka. Na zubima pacova koji su primali trifluridin/tipiracil-hidrohlorid uočeno je izbeljivanje, lomljivost i malokluzija, ali za ove pojave se smatra da su specifične za glodare i nisu relevantne za ljude.

Karcinogeneza i mutageneza

Nisu sprovedene dugoročne studije na životinjama za ispitivanje karcinogenog potencijala trifluridina/tipiracil-hidrohlorida. Genotoksičnost trifluridina je dokazana testom reverznih mutacija kod

bakterija, testom za detekciju hromozomskih aberacija u kultivisanim ćelijama sisara, i mikronukleusnim testom kod miševa. Stoga, lek Lonsurf treba posmatrati kao potencijalno kancerogen.

Reproduktivna toksičnost

Rezultati dobijeni iz ispitivanja na životinjama nisu ukazivali da trifluridin i tipiracil-hidrohlorid utiču na fertilitet mužjaka i ženki pacova. Povećanje broja korpus luteuma i povećanje broja implantiranih embriona su uočeni kod ženki pacova koje su dobijale velike doze leka, ali se to nije smatralo za neželjeno dejstvo (videti odeljak 4.6). Dokazano je da lek Lonsurf uzrokuje smrt embriona i fetusa i embriofetalnu toksičnost kod skotnih ženki pacova kada se primenjuje u dozama koje su manje od kliničke izloženosti leku. Nisu sprovedena ispitivanja perinatalne/postnatalne razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lonsurf, 15 mg/6,14 mg

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni, preželatinizovani;
Stearinska kiselina.

Film (oblga) tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 8000;
Titan-dioksid (E171);
Magnezijum-stearat.

Mastilo za štampu:

Šelak;
Gvožđe-oksidi, crveni (E172);
Gvožđe-oksidi, žuti (E172);
Titan-dioksid (E171);
Boja indigo karmin *aluminium lake* (E132);
Karnauba vosak;
Talk.

Lonsurf, 20 mg/8,19 mg:

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni, preželatinizovani;
Stearinska kiselina.

Film (oblga) tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 8000;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe-oksidi, crveni (E172);
Magnezijum-stearat.

Mastilo za štampu:

Šelak;
Gvožđe-oksidi, crveni (E172);
Gvožđe-oksidi, žuti (E172);

Titan-dioksid (E171);
Boja indigo karmin *aluminium lake* (E132);
Karnauba vosak;
Talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

36 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je aluminijum/aluminijumski blister (Al/Al) sa laminiranim desikantom (kalcijum-oksidi) koji sadrži 10 tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 20 film tableta) ili 6 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nakon rukovanja tabletama treba oprati ruke.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Milutina Milankovića 11a
Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lonsurf, 15mg/6.14mg, 20 film tableta: 515-01-04002-16-001

Lonsurf, 15mg/6.14mg, 60 film tableta: 515-01-04003-16-001

Lonsurf, 20mg/8.19mg, 20 film tableta: 515-01-04004-16-001

Lonsurf, 20mg/8.19mg, 60 film tableta: 515-01-04005-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lonsurf, 15mg/6.14mg, 20 film tableta: 22.11.2017.

Lonsurf, 15mg/6.14mg, 60 film tableta: 22.11.2017.

Lonsurf, 20mg/8.19mg, 20 film tableta: 22.11.2017.

Lonsurf, 20mg/8.19mg, 60 film tableta: 22.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.