

## UPUTSTVO ZA LEK

**Lonsurf<sup>®</sup>, 15 mg/6,14 mg, film tableta**

**Lonsurf<sup>®</sup>, 20 mg/8,19 mg, film tableta**

**INN: trifluridin, tipiracil**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek Lonsurf i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Lonsurf
3. Kako se uzima lek Lonsurf
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Lonsurf
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Lonsurf i čemu je namenjen

Lek Lonsurf je vrsta hemioterapije koja se primenjuje za lečenje raka, a pripada grupi lekova koji se zovu „citostatici antimetaboliti“.

Lek Lonsurf sadrži dve različite aktivne supstance: trifluridin i tipiracil.

- Trifluridin zaustavlja rast ćelija raka.
- Tipiracil sprečava da se trifluridin razgradi u organizmu i tako pomaže da trifluridin deluje duže.

Lek Lonsurf se koristi za lečenje odraslih pacijenata sa rakom debelog creva ili završnog dela debelog creva (rektuma) – koji se takođe naziva kolorektalni karcinom, i karcinoma želuca (uključujući karcinom spojnice između jednjaka i želuca).

- Ovaj lek se koristi kada se rak proširio na druge delove tela (metastaze). Koristi se kada drugi lekovi ne deluju – ili kada ti drugi lekovi nisu odgovarajući za Vas.

## 2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Lonsurf

### Lek Lonsurf ne smete uzimati:

- Ako ste alergični (preosetljivi) na trifluridin ili tipiracil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Nemojte uzimati lek Lonsurf ako se gore navedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, molimo da se posavetujete sa svojim lekarom pre nego što uzmete lek Lonsurf.

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Lonsurf:

- Ako imate probleme sa bubrezima.
- Ako imate probleme sa jetrom.

Ako niste sigurni, molimo da se posavetujete sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Lonsurf.

Lečenje može da dovede do sledećih neželjenih dejstava (vidite odeljak 4):

- Smanjen broj određenih vrsta belih krvnih zrnaca (neutropenija) koja su značajna za zaštitu organizma od bakterijskih ili gljivičnih infekcija. Kao posledica neutropenije mogu da se pojave povišena telesna temperatura (febrilna neutropenija) i infekcija krvi (septički šok).
- Smanjen broj crvenih krvnih zrnaca (anemija).
- Smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija) koje su značajne za zaustavljanje krvarenja, a deluju tako što se grupišu i zgrušavaju krv u slučaju povreda krvnih sudova.
- Problemi sa želucem i crevima.

Testovi i kontrole

Pre početka svakog ciklusa terapije lekom Lonsurf Vaš lekar će uraditi testove Vaše krvi. Novi ciklus započinjete svake 4 nedelje. Ovi testovi su neophodni zato što lek Lonsurf ponekad može da utiče na ćelije Vaše krvi.

Deca i adolescenti

Lek Lonsurf nije indikovano za primenu kod dece i adolescenata ispod 18 godina starosti. To je zbog toga što lek možda ne bi delovao ili ne bi bio bezbedan za primenu.

### Drugi lekovi i Lonsurf

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući lekove koji mogu da se kupe bez lekarskog recepta i biljne lekove. Ovo je važno zbog toga što lek Lonsurf može da utiče na način na koji deluju neki drugi lekovi. Takođe, neki drugi lekovi mogu da utiču na način na koji deluje lek Lonsurf.

Naročito je važno da obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate lekove za lečenje HIV infekcije, kao što je to zidovudin. To je zbog toga što zidovudin neće delovati kako treba ako se uzima istovremeno sa lekom Lonsurf. Posavetujte se sa svojim lekarom o tome da li treba da pređete na terapiju nekim drugim lekom za lečenje HIV infekcije.

Ako se gore navedeno odnosi na Vas (ili ako niste sigurni) molimo da se posavetujete sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Lonsurf.

### **Trudnoća i dojenje**

Ukoliko ste trudni ili dojite dete, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek. Lek Lonsurf može da naškodi Vašem nerođenom detetu.

Ako zatrudnite dok uzimate lek, Vi i Vaš lekar treba da odlučite da li je korist od primene leka Lonsurf veća od rizika za nanošenje štete Vašem nerođenom detetu.

Ne smete da dojite ako uzimate lek Lonsurf zato što se ne zna da li lek Lonsurf prolazi u majčino mleko.

### **Kontracepcija**

Ne smete da zatrudnite dok uzimate ovaj lek. To je zbog toga što ovaj lek može da naškodi Vašem nerođenom detetu.

Vi i Vaš partner morate da koristite odgovarajuće metode kontracepcije tokom primene ovog leka. Ove metode takođe morate da koristite i u periodu od 6 meseci nakon prestanka uzimanja leka. Ako dođe do trudnoće dok se Vi ili Vaš partner lečite lekom Lonsurf, odmah se obratite svom lekaru ili farmaceutu.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Ne zna se da li bi lek Lonsurf mogao da utiče na Vašu psihofizičku sposobnost da upravljate motornim vozilom ili rukujete mašinama. Nemojte da upravljate motornim vozilom i rukujete alatima ili mašinama ako Vam se jave simptomi koji bi mogli da utiču na Vašu sposobnost koncentracije i reagovanja.

### **Lek Lonsurf sadrži laktozu**

U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

## **3. Kako se uzima lek Lonsurf**

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

### **Koliko leka treba da uzmete**

Vaš lekar će da odluči koja je doza za Vas najbolja – doza leka zavisi od Vaše težine i visine i da li imate oštećenje funkcije bubrega.

- Lek Lonsurf je na raspolaganju u dve jačine doze. Vaš lekar može da Vam propiše obe jačine da biste dobili Vašu propisanu dozu.
- Vaš lekar će Vam reći koliko tačno tableta treba da uzmete svaki put.
- Dozu leka ćete uzimati 2 puta dnevno.

### **Kada da uzmete lek Lonsurf**

Lek Lonsurf treba da uzimate 10 dana tokom prve 2 nedelje, a zatim nećete uzimati lek tokom sledeće 2 nedelje. Ovaj period od 4 nedelje se naziva ciklus. Raspored doziranja je sledeći:

- **Prva nedelja**
  - Uzimajte dozu dva (2) puta dnevno tokom 5 dana.
  - Zatim nemojte uzimati lek tokom dva (2) dana (pauza).
- **Druga nedelja**
  - Uzimajte dozu dva (2) puta dnevno tokom 5 dana.
  - Zatim nemojte uzimati lek tokom dva (2) dana (pauza).
- **Treća nedelja**
  - Bez uzimanja leka.
- **Četvrta nedelja**
  - Bez uzimanja leka.

Zatim treba, po istom gornjem rasporedu, da započnete naredni 4-nedeljni ciklus.

#### **Kako uzeti lek**

- Lek se primenjuje oralno.
- Tablete treba da progutate cele, sa čašom vode.
- Lek treba da uzmete u vremenu od jednog (1) sata nakon Vašeg jutarnjeg i večernjeg obroka.
- Operite ruke nakon rukovanja ovim lekom.

#### **Ako ste uzeli više leka Lonsurf nego što treba**

Ako ste uzeli više leka Lonsurf nego što je trebalo, obratite se svom lekaru ili se odmah uputite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakovanje/a Vašeg leka.

#### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Lonsurf**

- Ako ste zaboravili da uzmete lek, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ne uzimajte duplu dozu da bi nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

## **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Prilikom upotrebe ovog leka mogu da se pojave sledeća neželjena dejstva:

#### **Ozbiljna neželjena dejstva**

**Odmah obavestite svog lekara** ako primetite bilo koje od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava (mnoga neželjena dejstva se uoče preko laboratorijskih testova – kao, na primer, ona koja utiču na ćelije Vaše krvi):

- Neutropenija (*veoma česta*), febrilna neutropenija (*česta*) i septički šok (*povremena*). Znaci uključuju drhtavicu, povišenu telesnu temperaturu, znojenje ili druge znake bakterijske ili gljivične infekcije (vidite odeljak 2).
- Anemija (*veoma česta*). Znaci uključuju otežano disanje, umor ili bledilo kože (vidite odeljak 2).
- Povraćanje (*veoma česta*) i proliv (*veoma česta*) koji mogu da dovedu do dehidracije ako su ozbiljni ili ako duže traju.
- Ozbiljni problemi u probavnom traktu: bol u trbuhu (*česta*), ascites (*povremena*), kolitis (*povremena*), akutni pankreatitis (*povremena*), ileus (*povremena*) i subileus (*povremena*). Znaci uključuju jak bol u želucu ili u stomaku koji može da bude udružen sa povraćanjem, blokiranim ili delimično blokiranim crevima, povišenom telesnom temperaturom ili oticanjem trbuha.
- Trombocitopenija (*veoma česta*). Znaci uključuju neobjašnjivu pojavu modrica ili krvarenja (vidite

- odeljak 2).
- Plućna embolija (*povremena*): krvni ugrušci u plućima. Znaci uključuju otežano disanje i bol u grudnom košu ili u nogama.
  - Intersticijalna bolest pluća je prijavljena kod pacijenata koji su primali ovaj lek. Znakovi ove bolesti mogu uključivati otežano disanje, nedostatak daha, sa kašljem ili povišenom temperaturom.

Neka od ovih ozbiljnih neželjenih dejstava mogu da dovedu do smrtnog ishoda.

### **Ostala neželjena dejstva**

Obavestite svog lekara ako primetite bilo koje od sledećih neželjenih dejstava. Mnoga neželjena dejstva se uoče preko laboratorijskih testova – kao, na primer, ona koja utiču na ćelije Vaše krvi. Vaš lekar će voditi računa da, preko rezultata Vaših laboratorijskih testova, uoči neželjena dejstva.

### **Veoma česta neželjena dejstva: mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek:**

- Smanjen apetit.
- Osećaj velikog umora.
- Osećaj mučnine (muka).
- Smanjen broj belih krvnih zrnaca koji se nazivaju leukociti – mogu da povećaju Vaš rizik za pojavu infekcije.

### **Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):**

- Povišena telesna temperatura.
- Gubitak kose.
- Gubitak telesne mase.
- Izmenjen osećaj ukusa.
- Zatvor.
- Osećaj opšteg lošeg stanja (malaksalost).
- Niska vrednost albumina u krvi.
- Povećane vrednosti bilirubina u krvi – mogu da izazovu žutu prebojenost kože i očiju.
- Smanjen broj belih krvnih zrnaca koji se nazivaju limfociti – mogu da povećaju Vaš rizik za pojavu infekcije.
- Oticanje šaka, nogu ili stopala.
- Crvenilo, otok i bol u dlanovima i tabanima (sindrom šaka-stopalo).
- Osećaj utrnulosti ili peckanja i bockanja u šakama ili stopalima.
- Bol ili drugi problemi u ustima.
- Oticanje sluznica – može da se pojavi na sluznicama u nosu, ustima, grlu, očima, vagini, plućima ili crevima.
- Povišene vrednosti enzima jetre.
- Prisustvo proteina u mokraći.
- Osip na koži, svrab ili suva koža.
- Nedostatak vazduha, infekcije disajnih puteva, pluća ili grudnog koša

### **Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):**

- Sniženi ili povišeni krvni pritisak.
- Stvaranje krvnih ugrušaka, na primer u mozgu ili u nogama.
- Rezultati testova krvi koji ukazuju na probleme sa zgrušavanjem krvi, što čini da mnogo lakše krvarite.
- Izraženije lupanje srca, bol u grudima.
- Nenormalno povećanje ili smanjenje brzine otkucaja srca.
- Promene u EKG-u (elektrokardiogramu).
- Povećan broj belih krvnih zrnaca koji se zovu monociti.
- Povećani nivoi laktat-dehidrogenaze u Vašoj krvi.
- Snižene koncentracije fosfata, natrijuma, kalijuma ili kalcijuma u Vašoj krvi.

- Smanjen broj belih krvnih zrnaca koji se zovu granulociti ili monociti - mogu da povećaju rizik za pojavu infekcije.
- Visoka koncentracija šećera u krvi (hiperglikemija), povećane koncentracije soli, uree, kreatinina i kalijuma u vašoj krvi.
- Rezultati testova krvi koji ukazuju na prisustvo zapaljenja (povišene vrednosti C-reaktivnog proteina).
- Bol u uhu.
- Osećaj vrtoglavice, glavobolja.
- Curenje ili krvarenje iz nosa, problemi sa sinusima.
- Bolno grlo, promukao glas, problemi sa glasom.
- Crvenilo i svrab očiju, infekcije očiju, suzne oči.
- Suve oči.
- Problemi sa vidom poput zamagljenog vida, duplih slika, oslabljenog vida, katarakte.
- Dehidracija.
- Nadimanje, gasovi, loše varenje.
- Bol ili zapaljenje, u gornjem ili donjem delu probavnog trakta.
- Zapaljenje, oticanje ili krvarenje u vašim crevima.
- Zapaljenje i infekcija u Vašim crevima.
- Zapaljenje ili povećan nivo kiseline u Vašem želucu ili jednjaku, refluks.
- Bolan jezik, polipi u ustima, čirevi u ustima, nagon na povraćanje.
- Loš zadah, kvarenje zuba, problemi sa zubima ili desnama, krvarenje iz desni, infekcija desni.
- Crvenilo kože
- Oticanje ili bol u Vašim zglobovima ili palcima.
- Bol ili osećaj nelagodnosti u Vašim rukama ili nogama.
- Bol, uključujući bol koji potiče od karcinoma.
- Bol u kostima, bol u mišićima, slabost ili grčenje mišića, bol u tetivama, nervima ili ligamentima.
- Osećaj hladnoće.
- Herpes zoster (bolni osip sa plikovima na koži duž nerva, koji nastaje zbog zapaljenja nerva usled herpes zoster virusa).
- Poremećaj u radu jetre.
- Zapaljenje ili infekcija žučnih puteva, povećanje prečnika žučnih puteva.
- Slabost bubrega.
- Virusne infekcije.
- Kašalj, infekcija sinusa, grla
- Zapaljenje ili infekcija Vaše mokraćne bešike.
- Promene u vrednostima testa mokraće, prisustvo krvi u mokraći.
- Problemi prilikom mokrenja (zadržavanje mokraće), gubitak kontrole nad radom mokraćne bešike (inkontinencija).
- Atletsko stopalo – gljivična infekcija stopala, gljivične infekcije.
- Nagomilavanje tečnosti u plućima.
- Promene u menstrualnom ciklusu.
- Anksioznost.
- Nesvestica (sinkopa).
- Osećaj pečenja, neugodan ili pojačan osećaj dodira ili gubitak osećaja dodira i ostale neurološke tegobe koje nisu ozbiljne po prirodi.
- Izdignuti osip koji svrbi, crvenilo kože, plikovi, ljuštenje kože, koprivnjača, akne.
- Pojačano znojenje u odnosu na normalno, osetljivost na svetlost, problemi sa noktima.
- Problemi sa spavanjem ili teškoće pri uspavlivanju.
- Niska vrednost ukupnih proteina u krvi

Prijavlјivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavlivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite 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  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 5. Kako čuvati lek Lonsurf

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Lonsurf posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju ili blisteru nakon "Važi do:". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## 6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### Šta sadrži lek Lonsurf

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

Aktivne supstance su trifluridin i tipiracil.

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

Pomoćne supstance su:

Jezgro tablete: laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni, preželatinizovani; stearinska kiselina, (videti odeljak 2, Lek Lonsurf sadrži laktozu).

Film (obloga) tablete: hipromeloza; makrogol 8000; titan-dioksid (E171); magnezijum-stearat.

Boja za označavanje: šelak; gvožđe(III)-oksid, crveni (E172); gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); titan-dioksid (E171); boja indigo karmin aluminijum lake (E132); karnauba vosak; talk.

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

Aktivne supstance su trifluridin i tipiracil.

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

Pomoćne supstance su:

Jezgro tablete: laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni, preželatinizovani; stearinska kiselina, (videti odeljak 2, Lek Lonsurf sadrži laktozu).

Film (obloga) tablete: hipromeloza; makrogol 8000; titan-dioksid (E171); gvožđe(III)-oksid, crveni (E172); magnezijum-stearat.

Boja za označavanje: šelak; gvožđe(III)-oksid, crveni (E172); gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); titan-dioksid (E171); boja indigo karmin aluminijum lake (E132); karnauba vosak; talk.

## Kako izgleda lek Lonsurf i sadržaj pakovanja

Film tableta.

*Lonsurf, 15 mg/6,14 mg:* 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:* Okrugle, bikonveksne, film tablete bledocrvene boje, sa utisnutim oznakama sive boje „20“ na jednoj strani i „102“ i „20 mg“ na drugoj strani.

Unutrašnje pakovanje je aluminijum/aluminijumski blister (Al/Al) sa laminiranim desikantom (kalcijum-oksidi) koji sadrži 10 tableta. U svaku blister foliju ugrađen je desikant (sredstvo za sušenje).

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.

### **Nosilac dozvole i proizvođač**

#### **Nosilac dozvole**

SERVIER D.O.O. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)

Milutina Milankovića 11a

Beograd – Novi Beograd

#### **Proizvođač**

ANDERSONBRECON (UK) LIMITED

Units 2-7, Wye Valley Business Park

Brecon Road, Hay-on-Wye

Hereford

Velika Britanija

LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE

905, route de Saran

Gidy

Francuska

Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

April, 2021.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i na lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poleđini lekarskog recepta.

### **Broj i datum dozvole:**

Lonsurf, 15mg/6.14mg, 20 film tableta: 515-01-04002-16-001 od 22.11.2017.

Lonsurf, 15mg/6.14mg, 60 film tableta: 515-01-04003-16-001 od 22.11.2017.

Lonsurf, 20mg/8.19mg, 20 film tableta: 515-01-04004-16-001 od 22.11.2017.

Lonsurf, 20mg/8.19mg, 60 film tableta: 515-01-04005-16-001 od 22.11.2017.

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:



## Terapijske indikacije

### Kolorektalni karcinom

Lek Lonsurf je indikovano kao monoterapija 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.

### Karcinom želuca

Lek Lonsurf je indikovano kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata obolelih od metastatskog karcinoma želuca, uključujući adenokarcinom gastroezofagealnog spoja, koji su prethodno lečeni sa najmanje 2 sistemskih terapijskih režima za uznapredovalu bolest (videti odeljak „Farmakodinamski podaci“ Sažetka karakteristika za lek).

## 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/m<sup>2</sup>/doza, primenjena 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 „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“ Sažetka karakteristika za lek).

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 <sup>2</sup> )	Doza u mg (2 x dnevno)	Broj tableta po dozi (2x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>a</sup>
Neutrofili	< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L
Trombociti	< 50 x 10 <sup>9</sup> /L	≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /L

<sup>a</sup>Kriterijumi 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"> <li>• Febrilna neutropenija.</li> <li>• Netropenija gradusa 4 prema CTCAE* (&lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L), ili trombocitopenija (&lt; 25 x 10<sup>9</sup>/L), koja uzrokuje odlaganje započinjanja narednog terapijskog ciklusa za duže od nedelju dana.</li> <li>• 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prekinuti doziranje sve dok se toksičnost ne smanji na gradus 1 ili na nivo sa početka terapije.</li> <li>• Prilikom nastavljanja doziranja, smanjivati dozu za po 5 mg/m<sup>2</sup>/doza u odnosu na prethodnu dozu (Tabela 4).</li> <li>• Dozvoljeno je smanjivanje doze do minimalne doze od 20 mg/m<sup>2</sup>/doza, dva puta dnevno (ili 15 mg/m<sup>2</sup>/doza dva puta dnevno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega).</li> <li>• Doza leka ne sme da se povećava nakon njenog smanjivanja.</li> </ul>

\*Uobičajeni terminološki kriterijumi za neželjene događaje.

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

Smanjena doza	BSA (m <sup>2</sup> )	Doza u mg (2 x dnevno)	Broj tableta po dozi (2 x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Prvi nivo smanjivanja doze: Sa 35 mg/m<sup>2</sup> na 30 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></b>	< 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
<b>Drugi nivo smanjivanja doze: Sa 30 mg/m<sup>2</sup> na 25 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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
<b>Treći nivo smanjivanja doze: Sa 25 mg/m<sup>2</sup> na 20 mg/m<sup>2</sup></b>					

<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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

<sup>a</sup>Kod ukupne dnevne doze od 50 mg, pacijenti treba da uzimaju jednu tabletu od 20 mg/8,19 mg ujutru, i dve tablete od 15 mg/6,14 mg uveče.

#### Posebne populacije pacijenata

#### Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

- *Blago (CL<sub>CR</sub> od 60 do 89 mL/min) ili umereno (CL<sub>CR</sub> 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 „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka" i „Farmakokinetički podaci" Sažetka karakteristika za lek).

#### Teško oštećenje funkcije bubrega (CL<sub>CR</sub> od 15 mL/min do 29 mL/min)

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučena je početna doza od 20 mg/m<sup>2</sup> primenjena dva puta dnevno (videti odeljke „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka" i „Farmakokinetički podaci" Sažetka karakteristika za lek). Dozvoljeno je jedno smanjenje doze na minimalnu dozu od 15 mg/m<sup>2</sup> primenjenu dva puta dnevno na osnovu individualne bezbednosti i podnošljivosti leka (videti Tabelu 5). Povećanje doze nije dozvoljeno nakon što je smanjena.

U slučaju hematološke i/ili nehematološke toksičnosti kod pacijenata potrebno je pratiti kriterijume za privremeni prekid primene, nastavak primene i kriterijum za smanjenje doze navedene u Tabeli 2., Tabeli 3. i Tabeli 5.

**Tabela 5. – Početna doza i smanjenje doze leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega prema površini tela (PT)**

Smanjena doza	PT (m <sup>2</sup> )	Doza u mg (2x dnevno)	Tablete po dozi (2x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg/6.14 mg	20 mg/8.19 mg	
<b>Početna doza</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1.14	20	0	1	40
	1.14 – 1.34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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
<b>Smanjenje doze: Sa 20 mg/m<sup>2</sup> na 15 mg/m<sup>2</sup></b>					

Smanjena doza	PT (m <sup>2</sup> )	Doza u mg (2x dnevno)	Tablete po dozi (2x dnevno)		Ukupna dnevna doza (mg)
			15 mg/6.14 mg	20 mg/8.19 mg	
15 mg/m <sup>2</sup>	< 1.15	15	1	0	30
	1.15 – 1.49	20	0	1	40
	1.50 – 1.84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1.85 – 2.09	30	2	0	60
	2.10 – 2.34	35	1	1	70
	≥ 2.35	40	0	2	80

<sup>a</sup>Kod ukupne dnevne doze od 50 mg, pacijenti treba da uzimaju jednu tabletu od 20 mg/ 8,19 mg ujutru, i dve tablete od 15 mg/6,14 mg uveče.

*Terminalni stadijum oštećenja funkcije bubrega (CL<sub>CR</sub> manji od 15 mL/min ili neophodna dijaliza)*

Ne preporučuje se primena leka kod pacijenata sa terminalnim stadijumom oštećenja funkcije bubrega, usled nedostatka podataka u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi" Sažetka karakteristika za lek).

#### ***Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre***

- *Blago oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se prilagođavanje početne doze leka kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak „Farmakokinetički podaci" Sažetka karakteristika za lek).

- *Umereno do teško oštećenje funkcije jetre*

Ne preporučuje se primena leka kod pacijenata sa osnovnim umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (kriterijumi toksičnosti grupe C i D Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute, NCI*], definisana ukupnim bilirubinom > 1,5 x ULN), pošto je povećana incidenca 3. i 4. stepena hiperbilirubinemije kod pacijenata sa osnovnim umerenim oštećenjem funkcije jetre, mada je ovo zasnovano na veoma organičnim podacima (videti odeljke „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka" i „Farmakokinetički podaci" Sažetka karakteristika za lek).

#### ***Primena kod starijih pacijenata***

Ne zahteva se prilagođavanje početne doze leka kod pacijenata starosti ≥ 65 godina (videti odeljke „Neželjena dejstva", „Farmakodinamski podaci" i „Farmakokinetički podaci" Sažetka karakteristika za lek). 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 i metastatskog karcinoma želuca.

#### ***Rasa***

Ne zahteva se prilagođavanje početne doze leka na osnovu rase pacijenata (videti odeljke „Farmakodinamski podaci" i „Farmakokinetički podaci" Sažetka karakteristika za lek). 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.

## **Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivne supstance, ili na bilo koju od pomoćnih materija navedenih u odeljku „Lista pomoćnih supstanci“ Sažetka karakteristika za lek.

## **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 „Neželjena dejstva“ Sažetka karakteristika za lek). 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 RECURSE i TAGS studijama, 9,4%, odnosno 17,3% 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 „Doziranje i način primene“ Sažetka karakteristika za lek).

### Oštećenje funkcije bubrega

Primena leka Lonsurf se ne preporučuje kod pacijenata sa terminalnim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  manji od 15 mL/min ili kada je neophodna dijaliza) zato što lek Lonsurf nije ispitivan kod ovih pacijenata (videti odeljak „Farmakokinetički podaci“ Sažetka karakteristika za lek).

Globalna incidenca neželjenih događaja je slična kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ( $CL_{CR} \geq 90$  mL/min), blagim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  od 60 do 89 mL/min) ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR}$  od 30 do 59 mL/min). Međutim, incidenca ozbiljnih, teških neželjenih reakcija i neželjenih reakcija koje su dovodile do modifikacije doze imaju tendenciju rasta sa rastom ozbiljnosti oštećenja funkcije bubrega. Pored toga, kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega, uočena je veća izloženost trifluridinu i tipiracil-hidrohloridu nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, ili kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak „Farmakokinetički podaci“ Sažetka karakteristika za lek).

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $CL_{CR} = 15$  do  $29$  ml/min) i prilagođenom početnom dozom od  $20$  mg/m<sup>2</sup> primenjenom dva puta dnevno imali su bezbednosni profil koji je u skladu sa bezbednosnim profilom Lonsurfa kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega. Njihova izloženost trifluridinu bila je slična onoj kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, a njihova je izloženost tipiracil-hidrohloridu povećana u poređenju sa pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom, blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke „Doziranje i način primene“ i „Farmakokinetički podaci“ Sažetka karakteristika za lek).

Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega na terapiji lekom Lonsurf, i češće praćenje pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog moguće hematološke toksičnosti.

### Oštećenje funkcije jetre

Primena leka Lonsurf se ne preporučuje kod pacijenata sa osnovnim umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (kriterijumi toksičnosti grupe C i D Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]), definisani ukupnim bilirubinom  $> 1,5$  x ULN), s obzirom da je povećana incidenca 3. i 4. stepena hiperbilirubinemije primećena kod pacijenata sa osnovnim umerenim oštećenjem funkcije jetre, iako se ovo zasniva na veoma ograničenim podacima) (videti odeljak „Farmakokinetički podaci“ Sažetka karakteristika za lek).

### 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 „Neželjena dejstva“ Sažetka karakteristika za lek).

### Netolerancija na laktozu

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

### **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, tipiracil-hidrohlorid i FTY ne ispoljavaju induktivni efekat na izoforme humanog CYP enzima (videti odeljak „Farmakokinetički podaci“ Sažetka karakteristika za lek).

*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, didanozin i abakavir (videti odeljak „Farmakodinamski podaci“ Sažetka karakteristika za lek).

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.

### **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 „Preklinički podaci o bezbednosti leka“ Sažetka karakteristika leka). 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 „Preklinički podaci o bezbednosti leka“ Sažetka karakteristika leka). 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 „Preklinički podaci o bezbednosti leka“ Sažetka karakteristika za lek).

## **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 „Neželjena dejstva“ Sažetka karakteristika za lek).

## **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 „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“ Sažetka karakteristika za lek).

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek ( $\geq 30\%$ ) kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf su neutropenija (53% [34%  $\geq$  gradus 3]), mučnina (34% [1%  $\geq$  gradus 3]), umor (32% [4%  $\geq$  gradus 3]), anemija (32% [12%  $\geq$  gradus 3]).

Najčešće zabeležene neželjene reakcije ( $\geq 2\%$ ) 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, anemija, leukopenija, umor, trombocitopenija, mučnina i dijareja.

#### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U Tabeli 6 su prikazane neželjene reakcije na lek zabeležene kod 533 lečenih pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su dobijali lek Lonsurf, u placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji faze III (RECOURSE) i kod 335 lečenih pacijenata sa metastatskim karcinomom želuca u placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji faze III (TAGS). 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 6 - Neželjene reakcije na lek zabeležene u kliničkim studijama kod pacijenata koji su dobijali lek Lonsurf**

<b>Klasa sistema organa (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Veoma česta</b>	<b>Česta</b>	<b>Povremena</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>		Infekcije donjeg respiratornog trakta.	Septički šok <sup>b</sup> . Infektivni enteritis. Infekcija pluća. Infekcija bilijarnog trakta. Influenca. Infekcija urinarnog trakta. Gingivitis. Herpes zoster. Tinea pedis. Infekcija kandidom. Bakterijska infekcija. Infekcija. Neutropenijska sepsa. Infekcije gornjeg respiratornog trakta. Konjuktivitis.
<b>Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>			Kancerski bol.
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Neutropenija. Leukopenija. Anemija. Trombocitopenija.	Febrilna neutropenija. Limfopenija.	Pancitopenija. Granulocitopenija. Monocitopenija. Eritropenija. Leukocitoza. Monocitoza.
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Smanjen apetit.	Hipoalbuminemija.	Dehidracija. Hiperglikemija.



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

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

- metastatski kolorektalni karcinom (RECOURSE): 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%),
- metastatski karcinom želuca (TAGS): smanjenje broja neutrofila gradusa 3 ili 4 (17% vs 6,6%), smanjenje apetita (37,3% vs 31,9%), astenija (22,2% vs 17,0%) i stomatitis (7,2% vs 2,2%).

### Infekcije

U kliničkim studijama faze III, infekcije povezane sa primenjenom terapijom pojavljivale su se češće kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf (5,8%) u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (1,8%).

### Proteinurija

U kliničkim studijama, proteinurija povezana sa primenjenom terapijom pojavljivala se češće kod pacijenata koji su primali lek Lonsurf (1,8%) u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo (0,9%), a, u svim slučajevima, proteinurija je, prema težini, bila gradusa 1 ili 2 (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” Sažetka karakteristika za lek).

### 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, zabeleženi su 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Predoziranje**

Najveća doza leka Lonsurf primenjena u kliničkim studijama bila je 180 mg/m<sup>2</sup> 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.

### **Lista pomoćnih supstanci**

*Lonsurf, 15mg/6,14mg:*

#### Jezgro tablete:

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

#### Film (obloga) 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 (obolga) 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.

**Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

**Rok upotrebe**

3 godine.

**Posebne mere opreza pri čuvanju**

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

**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.

**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.