

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lonsurf 15 mg/6,14 mg филмирани таблетки

Lonsurf 20 mg/8,19 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Lonsurf 15 mg/6,14 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg трифлуридин (trifluridine) и 6,14 mg типирацил (tipiracil) (под формата на хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 90,735 mg лактоза монохидрат.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg трифлуридин (trifluridine) и 8,19 mg типирацил (tipiracil) (под формата на хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 120,980 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Lonsurf 15 mg/6,14 mg филмирани таблетки

Таблетката е филмирана, бяла, двойноизпъкнала, с кръгла форма, с диаметър 7,1 mm и дебелина 2,7 mm. От едната страна със сиво мастило на таблетката е отпечатано „15“, а от другата страна - „102“ и „15 mg“.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg филмирани таблетки

Таблетката е филмирана, бледочервена, двойноизпъкнала, с кръгла форма, с диаметър 7,6 mm и дебелина 3,2 mm. От едната страна със сиво мастило на таблетката е отпечатано „20“, а от другата страна - „102“ и „20 mg“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Колоректален карцином

Lonsurf е показан в комбинация с бевацизумаб за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК), които преди това са лекувани с две противоракови схеми, включително базирани на флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан химиотерапии, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства.

Lonsurf е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином, които преди това са лекувани или са били счестени за неподходящи за лечение с достъпните терапии, включително базирани на флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан химиотерапии, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства.

Рак на стомаха

Lonsurf е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с метастатичен рак на стомаха, включително аденокарцином на гастроезофагеалната връзка, които преди това са лекувани с най-малко две предходни системни терапевтични схеми за напреднал стадий на болестта (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Lonsurf трябва да се предписва от лекари с опит в прилагането на противоракова терапия.

Дозировка

Препоръчителната начална доза Lonsurf при възрастни като монотерапия или в комбинация с бевацизумаб е 35 mg/m²/доза, прилагана перорално два пъти дневно на Ден 1-5 и на Ден 8-12 от всеки 28-дневен цикъл, докато се наблюдава прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 4.4).

Когато Lonsurf се прилага в комбинация с бевацизумаб за лечение на метастатичен КРК, дозата на бевацизумаб е 5 mg/kg телесно тегло веднъж на две седмици. Моля, прочетете пълната продуктова информация за бевацизумаб.

Дозата се изчислява според телесната повърхност (BSA) (вж. Таблица 1). Дозата не трябва да надвишава 80 mg/доза.

При пропускане или отлагане на дози пациентът не трябва да компенсира пропуснатите дози.

Таблица 1 - Начална доза, изчислена според BSA

Начална доза	BSA (телесна повърхност) (m ²)	Доза в mg (2x ден)	Брой таблетки за доза (2 x ден)		Обща дневна доза (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
≥ 2,30	80	0	4	160	

Препоръчителни корекции на дозата

Корекция на дозата може да се наложи от съображения за индивидуална безопасност и поносимост.

Разрешени са най-много 3 намалявания на дозата до минимална доза 20 mg/m² два пъти дневно. Не се позволява увеличаване на дозата, след като вече е била намалена.

В случай на хематологична и/или нехематологична токсичност пациентите трябва да спазват критериите за временно прекъсване, възобновяване и намаляване на дозата, които са обявени в Таблица 2, Таблица 3 и Таблица 4.

Таблица 2 - Критерии за временно прекъсване и възобновяване на дозата при хематологична токсичност, свързана с миелосупресия

Параметър	Критерии за временно прекъсване	Критерии за възобновяване ^a
Неутрофили	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Тромбоцити	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Критерии за възобновяване, приложени към началото на следващия цикъл за всички пациенти, независимо дали отговарят на критериите за временно спиране, или не.

Таблица 3 - Препоръчителни модификации на дозата Lonsurf в случай на хематологични и нехематологични нежелани реакции

Нежелана реакция	Препоръчителни модификации на дозата
<ul style="list-style-type: none"> • Фебрилна неутропения • СТСАЕ* Неутропения 4 степен ($< 0,5 \times 10^9/l$) или тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/l$), която води до забавяне на началото на следващия цикъл с повече от 1 седмица • СТСАЕ* нехематологични реакции от степен 3 или степен 4, с изключение на гадене и/или повръщане от степен 3, контролирано с антиеметично лечение, или диария, която отговаря на антидиарийни лекарствени продукти 	<ul style="list-style-type: none"> • Прекъснете временно приложението, докато токсичността се овладее до степен I или до изходното ниво. • При възобновяване на приложението намалете нивото на дозата с $5 \text{ mg/m}^2/\text{доза}$ спрямо предишното дозово ниво (Таблица 4). • Намаляване на дозата е разрешено до достигане на минимална доза $20 \text{ mg/m}^2/\text{доза}$ два пъти дневно (или $15 \text{ mg/m}^2/\text{доза}$ два пъти дневно при тежко бъбречно увреждане). • Не повишавайте дозата, след като вече е била намалена.

* Общи терминологични критерии за нежелани събития

Таблица 4 - Намалявания на дозата според BSA

Намалена доза	BSA (телесна повърхност) (m^2)	Доза в mg (2x ден)	Брой таблетки за доза (2x ден)		Обща дневна доза (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Ниво 1 на намаляване на дозата: от 35 mg/m^2 до 30 mg/m^2					
30 mg/m^2	$< 1,09$	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

Намалена доза	BSA (телесна повърхност) (m ²)	Доза в mg (2x ден)	Брой таблетки за доза (2x ден)		Обща дневна доза (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
	≥ 2,29	70	2	2	140
Ниво 2 на намаляване на дозата: от 30 mg/m² до 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
Ниво 3 на намаляване на дозата: от 25 mg/m² до 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a При обща дневна доза 50 mg пациентите трябва да взимат 1 x 20 mg/8,19 mg таблетка сутрин и 2 x 15 mg/6,14 mg таблетки вечер.

Специални популации

Бъбречно увреждане

- *Лека степен на бъбречно увреждане (CrCl 60 до 89 ml/min) или умерена степен на бъбречно увреждане (CrCl 30 до 59 ml/min)*

Не се препоръчва корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

- *Тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl 15 до 29 ml/min)*

При пациенти с тежко бъбречно увреждане препоръчителната начална доза е 20 mg/m² два пъти дневно (вж. точка 4.4 и 5.2). Допуска се еднократно намаляване на дозата до минимална доза 15 mg/m²/доза два пъти дневно в зависимост от индивидуалната безопасност и поносимост (вж. таблица 5). Не се позволява повишаване на дозата, след като вече е била намалена.

В случай на хематологична и/или не хематологична токсичност, пациентите трябва да спазват критериите за прекъсване на дозата, възобновяване и намаляване на дозата, посочени в таблица 2, таблица 3 и таблица 5.

Таблица 5 – Начална доза и намаляване на дозата при пациенти с тежко бъбречно увреждане в зависимост от BSA

Намалена доза	BSA (телесна повърхност) (m ²)	Доза в mg (2x ден)	Брой таблетки за доза (2x ден)		Обща дневна доза (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Начална доза					
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
Намаляване на дозата: от 20 mg/m² до 15 mg/m²					
15 mg/m²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

^a При обща дневна доза 50 mg пациентите трябва да приемат 1 x 20 mg/8,19 mg таблетка сутрин и 2 x 15 mg/6,14 mg таблетки вечер.

- *Терминална бъбречна недостатъчност (CrCl под 15 ml/min или изискваща диализа)*

Не се препоръчва да се прилага при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, тъй като липсват данни при такива пациенти (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

- *Лека степен на чернодробно увреждане*

Не се препоръчва корекция на началната доза при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

- *Умерена или тежка степен на чернодробно увреждане*

Не се препоръчва Lonsurf да се прилага при пациенти умерена или тежка степен на чернодробно увреждане на изходно ниво (група C и D по критериите на Националния онкологичен институт [National Cancer Institute, NCI] определено чрез общ билирубин > 1,5 x ULN), тъй като се наблюдава по-висока честота на хипербилирубинемия степен 3 или 4 при пациенти с умерено чернодробно увреждане на изходно ниво, макар че това се основава на много ограничени данни (вж. точки 4.4 и 5.2).

Старческа възраст

При пациенти на възраст ≥ 65 години не се налага корекция на началната доза (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Данните за ефикасността и безопасността при пациенти над 75 години са ограничени.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Lonsurf в педиатричната популация за терапевтичните показания метастатичен колоректален карцином и метастатичен рак на стомаха.

Раса

Не се налага корекция на началната доза на базата на расата на пациента (вж. точки 5.1 и 5.2). Данните за Lonsurf при пациенти чернокожи/афроамериканци са ограничени, но липсват биологични основания да се очаква някаква разлика между тази подгрупа и общата популация.

Начин на приложение

Lonsurf е за перорално приложение. Таблетките трябва да се приемат с чаша вода до 1 час след завършване на сутрешното и вечерното хранене.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потискане на костния мозък

Lonsurf е причинил повишена честота на миелосупресия, включително анемия, неутропения, левкопения и тромбоцитопения.

Трябва да се прави изследване на пълната кръвна картина преди започване на лечението или ако е необходимо да се проследява токсичността, но като минимум преди всеки терапевтичен цикъл.

Лечението не трябва да се започва, ако абсолютният брой на неутрофилите е $< 1,5 \times 10^9/l$, ако броят на тромбоцитите е $\leq 75 \times 10^9/l$ или ако пациентът има неизлекувана клинично значима нехематологична токсичност от 3 или 4 степен от предходни лечения.

Съобщавани са сериозни инфекции в резултат на лечението с Lonsurf (вж. точка 4.8). Предвид това, че по-голямата част от тях са съобщени в контекста на потискането на костния мозък, състоянието на пациента трябва да се следи внимателно и да се предприемат подходящи мерки, като например прилагане по клинични показания на антимикробни средства и гранулоцит-колонио стимулиращ фактор (G-CSF). При проучванията RECOURSE, TAGS и SUNLIGHT съответно 9,4%, 17,3% и 19,5% от пациентите в групата на Lonsurf са получавали G-CSF предимно за терапевтично приложение. В проучването SUNLIGHT 29,3% от пациентите в групата на Lonsurf с бевацизумаб са получили G-CSF, включително 16,3% за терапевтично приложение.

Токсичност по отношение на стомашно-чревния тракт

Lonsurf причинява повишаване на честотата на стомашно-чревна токсичност, включително гадене, повръщане и диария.

Пациентите с гадене, повръщане, диария и други видове стомашно-чревна токсичност трябва да бъдат внимателно проследявани и при клинични показания трябва да се приложат антиеметични, антидиарийни и други мерки, като например заместително лечение с течности/електролити. При нужда се прилагат модификации на дозата (отлагане и/или намаляване) (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Lonsurf не се препоръчва за употреба при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (съответно креатининов клирънс $[CrCl] < 15 \text{ ml/min}$ или нуждаещи се от диализно лечение), тъй като Lonsurf не е проучван при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Глобалната честота на нежеланите събития (НС) е подобна в подгрупите с нормална бъбречна функция ($CrCl \geq 90 \text{ ml/min}$), с леко ($CrCl = 60 \text{ до } 89 \text{ ml/min}$) или с умерено ($CrCl = 30 \text{ до}$

59 ml/min) бъбречно увреждане. Въпреки това честотата на сериозни, тежки НС и НС, довели до промяна на дозата, показва тенденция към повишаване с увеличаване на степента на бъбречното увреждане. В допълнение, при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане е наблюдавана по-висока експозиция на трифлуридин и типирацил хидрохлорид в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция и пациентите с леко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CrCl = 15$ до 29 ml/min) и коригирана начална доза 20 mg/m² два пъти дневно имат профил на безопасност съответстващ на профила на безопасност на Lonsurf при пациенти с нормална бъбречна функция или с леко бъбречно увреждане. Експозиция на трифлуридин при тях е подобна на тази при пациентите с нормална бъбречна функция, а експозицията на типирацил хидрохлорид е повишена в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция, с леко или с умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и 5.2). Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани при лечение с Lonsurf; пациентите с умерено или тежко бъбречно увреждане трябва да бъдат наблюдавани по-често за проява на хематологична токсичност.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва Lonsurf да се прилага при пациенти с изходно ниво на умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (група C и D по критериите на Националния онкологичен институт [National Cancer Institute, NCI] определено чрез общ билирубин $> 1,5$ x ULN), тъй като се наблюдава по-висок честота на хипербилирубинемия степен 3 или 4 при пациенти с умерено чернодробно увреждане на изходно ниво, макар че това се основава на много ограничени данни (вж. точка 5.2).

Протеинурия

Мониторингът на протеинурията с тест-ленти за анализ на урината се препоръчва преди започването и по време на лечението (вж. точка 4.8)

Непоносимост към лактоза

Lonsurf съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучванията *in vitro* показват, че трифлуридин, типирацилов хидрохлорид и 5-[трифлуорометил] урацил (FTY) не инхибират активността на изоформите на човешкия цитохром P450 (CYP). Оценката *in vitro* показва, че трифлуридин, типирацилов хидрохлорид и FTY нямат индуктивен ефект върху човешки изоформи на CYP (вж. точка 5.2).

Проучванията *in vitro* показват, че трифлуридин е субстрат на нуклеозидните транспортери CNT1, ENT1 и ENT2. Поради това е необходимо внимание при прилагане на лекарствени продукти, които взаимодействат с тези транспортери. Типирацилов хидрохлорид е субстрат на OAT2 и MATE1, поради което концентрацията му може да се повиши, ако Lonsurf се прилага едновременно с инхибитори на OAT2 или MATE1.

Необходимо е внимание при употреба на лекарствени продукти, които са субстрати на човешките тимидин кинази, напр. зидовудин. Такива лекарствени продукти, когато се прилагат едновременно с Lonsurf може да се конкурират с ефектора - трифлуридин, за активиране чрез тимидин киназите. Поради това при използване на антивирусни лекарствени продукти, които са субстрати на човешките тимидин кинази, трябва да се провежда мониториране за възможно намаляване на ефикасността на антивирусния лекарствен продукт, както и да се обмисли преминаване към алтернативен антивирусен лекарствен продукт, който не е субстрат на човешките тимидин кинази, като например ламивудин, диданозин и абакавир (вж. точка 5.1)

Не е известно дали Lonsurf може да намали ефективността на хормоналните контрацептиви. Поради това жени, които използват хормонални контрацептиви, трябва да използват също и бариерен контрацептивен метод.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Проучванията при животни показват, че трифлуридин може да причини увреждане на плода при прилагане на жени по време на бременност. Жените трябва да избягват бременност през периода на прием на Lonsurf и в продължение на още 6 месеца след края на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на прием на Lonsurf и 6 месеца след спиране на лечението. Към момента не е известно дали Lonsurf може да намали ефективността на хормоналните контрацептивни средства, поради което употребата на хормонални контрацептиви трябва да се прилага в допълнение с бариерен контрацептивен метод.

Мъже, чиито партньорки са с детероден потенциал, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 6 месеца след края на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на Lonsurf при бременни жени. На базата на механизма на действие се подозира, че трифлуридин причинява вродени малформации, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Lonsurf не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с Lonsurf.

Кърмене

Не е известно дали Lonsurf или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на трифлуридин, типирацилов хидрохлорид и/или на техните метаболити в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Lonsurf.

Фертилитет

Липсват данни относно ефектите на Lonsurf върху фертилитета при хора. Резултатите от проучвания при животни не показват ефект на Lonsurf върху фертилитета при мъжките и женските животни (вж. точка 5.3). Пациентите, които желаят да заченат дете, трябва да бъдат посъветвани да потърсят репродуктивна консултация и криоконсервация на яйцеклетка или сперма преди започване на лечение с Lonsurf.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lonsurf повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на лечението може да настъпят умора, замаяване или общо неразположение (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност

Най-сериозните наблюдавани нежелани реакции при пациенти, получаващи Lonsurf, са потискане на костния мозък и стомашно-чревна токсичност (вж. точка 4.4).

Lonsurf като монотерапия

Профилът на безопасност на Lonsurf като монотерапия се основава на сборните данни от 1114 пациенти с метастатичен колоректален или стомашен рак в контролирани клинични проучвания фаза III.

Най-честите нежелани реакции ($\geq 30\%$) са неутропения (53% [$34\% \geq$ степен 3]), гадене (31% [$1\% \geq$ степен 3]), умора (31% [$4\% \geq$ степен 3]) и анемия (30% [$11\% \geq 3$ степен]).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), които водят до спиране на лечението, намаляване на дозата, отлагане на дозата или временно прекъсване на прилагането, са неутропения, анемия, умора, левкопения, тромбоцитопения, диария и гадене..

Lonsurf в комбинация с бевацизумаб

Профилът на безопасност на Lonsurf в комбинация с бевацизумаб се основава на данните от 246 пациенти с метастатичен колоректален карцином в контролираното клинично проучване фаза III (SUNLIGHT).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 30\%$) са неутроперия (69% [$48\% \geq$ степен 3]), умора (35% [$3\% \geq$ степен 3]) и гадене (33% [$1\% \geq$ степен 3]).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 2\%$), които водят до спиране на лечението, намаляване на дозата, отлагане на дозата или временно прекъсване на прилагането, когато Lonsurf се използва в комбинация с бевацизумаб са неутропения, умора, тромбоцитопения, гадене и анемия. Когато Lonsurf се прилага в комбинация с бевацизумаб, честотата на следните нежелани реакции се е увеличила в сравнение с Lonsurf, прилаган като монотерапия: неутропения (69% спрямо 53%), тежка неутропения (48% спрямо 34%), тромбоцитопения (24% спрямо 16%), стоматит (11% спрямо 6%).

Таблица със списък на нежеланите реакции

Наблюдаваните нежелани реакции при 533 лекувани пациенти с метастатичен колоректален карцином в плацебо-контролирано клинично проучване Фаза III (RECOURSE), 335 лекувани пациенти с метастатичен рак на стомаха в плацебо-контролирано клинично проучване Фаза III (TAGS), 246 пациенти, лекувани с Lonsurf като монотерапия и 246 пациенти, лекувани с Lonsurf в комбинация с бевацизумаб за метастатичен колоректален карцином в контролирано клинично проучване Фаза III (SUNLIGHT) са представени в Таблица 6. Те са класифицирани по системо-органни класове (СОК) и е използван подходящият термин от Медицински речник за регулаторна дейност (Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA) за описване на дадена лекарствена реакция и нейните симптоми и свързани състояния.

Нежеланите реакции, за които е известно, че се появяват при Lonsurf, прилаган самостоятелно или с бевацизумаб, могат да възникнат по време на лечение с тези лекарствени продукти в комбинация, дори ако тези реакции не са съобщавани в клиничните изпитвания с комбинираната терапия.

Нежеланите реакции са групирани по честотата им. Групите по честота са дефинирани съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на сериозността им.

Таблица 6 - Нежелани реакции, съобщени в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с Lonsurf

Системо-органен клас (MedDRA) ^a	Нежелани реакции	Честота	
		Монотерапия	Комбинация с бевацизумаб
Инфекции и инфестации	Инфекции на долните дихателни пътища	Чести	-
	Неутропеничен сепсис	Нечести	-
	Инфекция на жлъчните пътища	Нечести	-

Системо-органен клас (MedDRA) ^a	Нежелани реакции	Честота	
		Монотерапия	Комбинация с бевацизумаб
	Инфекция	Нечести	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Нечести	Нечести
	Бактериална инфекция	Нечести	-
	Инфекции, причинени от Candida	Нечести	-
	Конюнктивит	Нечести	-
	Херпес зостер	Нечести	-
	Грип	Нечести	-
	Инфекции на горните дихателни пътища	Нечести	-
	Инфекциозен ентерит	Редки	-
	Септичен шок ^b	Редки	-
	Гингивит	Редки	Нечести
	Tinea pedis	Редки	-
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Ракова болка	Нечести	-
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Много чести	Много чести
	Неутропения	Много чести	Много чести
	Левкопения	Много чести	Чести
	Тромбоцитопения	Много чести	Много чести
	Фебрилна неутропения	Чести	Нечести
	Лимфопения	Чести	Чести
	Панцитопения	Нечести	Нечести
	Еритропения	Нечести	-
	Левкоцитоза	Нечести	-
	Моноцитопения	Нечести	-
	Моноцитоза	Нечести	-
	Гранулоцитопения	Редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Много чести	Много чести
	Хипоалбуминемия	Чести	Нечести
	Дехидратация	Нечести	-
	Хипергликемия	Нечести	Нечести
	Хиперкалиемия	Нечести	-
	Хипокалциемия	Нечести	-
	Хипокалиемия	Нечести	-
	Хипонатриемия	Нечести	-
	Хипофосфатемия	Нечести	-
	Подагра	Редки	-
	Хипернатриемия	Редки	-
Психични нарушения	Тревожност	Нечести	-
	Безсъние	Нечести	-
Нарушения на нервната система	Дисгеузия	Чести	Чести
	Замайване	Нечести	Чести
	Главоболие	Нечести	Чести
	Периферна невропатия	Нечести	Нечести
	Парестезия	Нечести	Нечести

Системо-органен клас (MedDRA) ^a	Нежелани реакции	Честота	
		Монотерапия	Комбинация с бевацизумаб
	Летаргия	Нечести	-
	Невротоксичност	Нечести	-
	Чувство на парене	Редки	-
	Дизестезия	Редки	-
	Хиперестезия	Редки	-
	Хипоестезия	Редки	-
	Синкоп	Редки	-
Нарушения на очите	Катаракта	Редки	-
	Диплопия	Редки	-
	Сухота в очите	Редки	-
	Замъглено зрение	Редки	-
	Намалена зрителна острота	Редки	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Нечести	-
	Дискомфорт в ушите	Редки	-
Сърдечни нарушения	Стенокардия	Нечести	-
	Аритмия	Нечести	-
	Палпитации	Нечести	-
Съдови нарушения	Хипертония	Нечести	Чести
	Зачервяване на лицето	Нечести	-
	Хипотония	Нечести	-
	Емболия	Редки	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Чести	Чести
	Белодробна емболия ^b	Нечести	-
	Дисфония	Нечести	Нечести
	Кашлица	Нечести	-
	Епистаксис	Нечести	-
	Ринорея	Редки	Нечести
	Орофарингеална болка	Редки	-
Плеврален излив	Редки	-	
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести	Много чести
	Повръщане	Много чести	Много чести
	Гадене	Много чести	Много чести
	Коремна болка	Чести	Чести
	Стоматит	Чести	Много чести
	Констипация	Чести	Чести
	Илеус	Нечести	-
	Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести	-
	Колит	Нечести	Нечести
	Язви в устата	Нечести	Чести
	Нарушения в устната кухина	Нечести	Чести
	Абдоминална дистензия	Нечести	Нечести
	Възпаление на ануса	Нечести	Нечести
	Диспепсия	Нечести	Нечести
	Флатуленция	Нечести	Нечести
	Гастрит	Нечести	-
	Гастрозофагеална рефлуксна болест	Нечести	-
	Глозит	Нечести	-
	Нарушено изпраждане на стомаха	Нечести	-

Системо-органен клас (MedDRA) ^a	Нежелани реакции	Честота	
		Монотерапия	Комбинация с бевацизумаб
	Повдигане	Нечести	-
	Нарушение на зъбите	Нечести	-
	Асцит	Редки	-
	Остър панкреатит	Редки	-
	Субилеус	Редки	-
	Лош дъх	Редки	-
	Букален полип	Редки	-
	Хеморагичен ентероколит	Редки	-
	Гингивално кървене	Редки	-
	Езофагит	Редки	-
	Заболяване на пародонта	Редки	-
	Прокталгия	Редки	-
	Рефлукс гастрит	Редки	-
Хепатобилиарни нарушения	Хипербилирубинемия	Чести	Чести
	Хепатотоксичност	Нечести	-
	Дилатация на жлъчните пътища	Редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Чести	Чести
	Суха кожа	Чести	Чести
	Сърбеж	Чести	Нечести
	Обрив	Чести	Нечести
	Нарушения на ноктите	Нечести	Нечести
	Синдром на палмарно- плантарна еритродисестезия ^b	Нечести	Нечести
	Акне	Нечести	-
	Хиперхидроза	Нечести	-
	Уртикария	Нечести	-
	Мехури	Редки	-
	Еритем	Редки	-
	Реакции на фоточувствителност	Редки	-
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Нечести	Чести
	Миалгия	Нечести	Чести
	Мускулна слабост	Нечести	Нечести
	Болка в крайниците	Нечести	Нечести
	Болка в костите	Нечести	-
	Дискомфорт в крайниците	Нечести	-
	Мускулни спазми	Нечести	-
	Оток на ставите	Редки	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Протеинурия	Чести	Нечести
	Бъбречна недостатъчност	Нечести	-
	Хематурия	Нечести	-
	Микционни нарушения	Нечести	-
	Неинфекциозен цистит	Редки	-
	Левкоцитурия	Редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Менструални нарушения	Редки	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Много чести	Много чести
	Фебрилитет	Чести	Нечести

Системо-органен клас (MedDRA) ^a	Нежелани реакции	Честота	
		Монотерапия	Комбинация с бевацизумаб
	Лигавично възпаление	Чести	Нечести
	Общо неразположение	Чести	-
	Оток	Чести	-
	Общо влошаване на физическото здраве	Нечести	-
	Болка	Нечести	Нечести
	Чувство на променена телесна температура	Нечести	-
	Ксероза	Редки	-
Изследвания	Понижено телесно тегло	Чести	Чести
	Повишени чернодробни ензими	Чести	Чести
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Нечести
	Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Нечести	-
	Повишен С-реактивен протеин	Нечести	-
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести	-
	Повишена урея в кръвта	Нечести	-
	Понижен хематокрит	Нечести	-
	Повишено международно нормализирано отношение (INR)	Нечести	-
	Удължено активирано парциално тромبوластиново време	Редки	-
	Удължен QT интервал в електрокардиограмата	Редки	-
	Понижен общ белтък	Редки	-

- а. Различни предпочитани термини по MedDRA, за които е прието, че са клинично сходни, са групирани под един термин.
- б. Съобщени са и фатални случаи.
- в. Кожна реакция ръка-крак

Старческа възраст

При пациенти на възраст 65 години или повече, които са получавали Lonsurf като монотерапия, честотата на следните нежелани събития, свързани с лечението, е била по-висока ($\geq 5\%$) в сравнение с пациентите на възраст под 65 години: неутропения (58,9% спрямо 48,2%), тежка неутропения (41,3% спрямо 27,9%), анемия (36,5% спрямо 25,2%), тежка анемия (14,1% спрямо 8,9%), намален апетит (22,6% спрямо 17,4%) и тромбоцитопения (21,4% спрямо 12,1%)

Когато Lonsurf се прилага в комбинация с бевацизумаб при пациенти на възраст 65 години или повече, честотата на следните нежелани събития, свързани с лечението, е по-висока ($\geq 5\%$) в сравнение с пациентите на възраст под 65 години: неутропения (75,0% спрямо 65,1%), тежка неутропения (57,0% спрямо 41,8%), умора (39,0% спрямо 32,2%), тромбоцитопения (28,0% спрямо 20,5%) и стоматит (14,0% спрямо 8,9%).

Инфекции

В клиничните плацебо контролирани проучвания фаза III, свързаните с лечението инфекции са настъпвали по-често при пациенти, лекувани с Lonsurf (5,8%), в сравнение с тези, които са получавали плацебо (1,8%).

В клиничното проучване за употреба в комбинация с бевацизумаб, свързаните с лечението инфекции са настъпили по сходен начин при пациентите, които са приемали Lonsurf с бевацизумаб (2,8%) в сравнение с пациентите, лекувани само с Lonsurf (2,4%).

Протеинурия

В клиничните плацебо контролирани проучвания фаза III, протеинурия, свързана с лечението, се е появявала по-често при пациентите, лекувани с Lonsurf (1,8%), отколкото при тези, които са получавали плацебо (0,9%), като всички са били с тежест степен 1 или 2 (вж. точка 4.4). В клиничното проучване за употреба в комбинация с бевацизумаб, един пациент (0,4%), който е приемал Lonsurf с бевацизумаб, е съобщил за свързана с лечението протеинурия степен 2 и нито един от лекуваните само с Lonsurf пациенти не е съобщил за такава (вж. точка 4.4).

Лъчетерапия

Имало е малко по-висока честота на хематологично свързаните и свързаните с миелосупресия нежелани реакции като цяло при пациенти, които преди това са били подложени на лъчетерапия в сравнение с пациенти, нелекувани дотогава с лъчетерапия в условията на проучването RECOURSE (съответно 54,6% в сравнение с 49,2%), като прави впечатление, че фебрилната неутропения е по-честа при пациентите лекувани с Lonsurf, които са провели предварителна лъчетерапия в сравнение с тези, които не са.

В клиничното проучване за употреба в комбинация с бевацизумаб не е наблюдавано повишаване на честотата на общите хематологични и свързаните с миелосупресия нежелани реакции при пациенти, които са провели предварителна лъчетерапия, в сравнение с пациенти, които не са провели такава, в двете рамена на проучването SUNLIGHT: Lonsurf с бевацизумаб (73,7% спрямо 77,4%) и пациенти само на Lonsurf (64,7% спрямо 67,7%).

Постмаркетингов опит при пациенти с нерезектабилен напреднал или рецидивирал колоректален карцином

При пациенти, получаващи Lonsurf след разрешаване за употреба, се съобщава за интерстициална белодробна болест.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Най-високата доза Lonsurf, приложена в условията на клинични проучвания е 180 mg/m² дневно.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани във връзка с предозиране съответстват на установения профил на безопасност.

Основното очаквано усложнение на предозирането е супресия на костния мозък.

Няма известен антидот за предозиране с Lonsurf.

Лечението на предозирането трябва да включва обичайната терапевтична и укрепваща медицинска интервенция, насочена към корекция на появилите се клинични прояви и профилактиката на възможни усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболити, АТС код: L01BC59

Механизъм на действие

Lonsurf се състои от антинеопластичен нуклеозиден аналог на базата на тимидин – трифлуридин и от инхибитор на тимидин фосфорилазата (TPase) – типирацилов хидрохлорид, които са в моларно съотношение 1:0,5 (тегловно съотношение 1:0,471).

След ъптейк от раковите клетки трифлуридин се фосфорилира от тимидин киназата, допълнително се метаболизира в клетките до субстрат на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК) и се включва директно в ДНК, като по този начин пречи на функциите на ДНК, с цел предотвратяване на клетъчната пролиферация.

Трифлуридинът обаче се разгражда бързо от TPase и лесно се метаболизира чрез ефекта на първо преминаване през черния дроб след перорален прием, което обуславя и включването на инхибитор на TPase - типирацилов хидрохлорид.

При неклинични проучвания трифлуридин/типипрацилов хидрохлорид демонстрира противотуморна активност срещу 5-флуороурацил (5-FU) чувствителни и резистентни клетъчни линии на колоректален рак.

Цитотоксичното действие на трифлуридин/типипрацилов хидрохлорид срещу няколко човешки туморни ксенографта има висока корелация с инкорпорираното в ДНК количество на трифлуридин, което предполага, че това е основният механизъм на действие.

Фармакодинамични ефекти

Lonsurf няма ефекти с клинично значение върху удължаването на QT/QTc в сравнение с плацебо в открито изпитване при пациенти с напреднали солидни тумори.

Клинична ефикасност и безопасност

Метастатичен колоректален карцином

Рандомизирано проучване фаза III на Lonsurf като монотерапия спрямо плацебо

Клиничната ефикасност и безопасност на Lonsurf са оценени в международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване Фаза III (RECURSE) при пациенти с предварително лекуван метастатичен колоректален карцином. Първичната крайна точка за ефикасността е общата преживяемост (ОП), а крайните точки в подкрепа на ефикасността са преживяемост без прогресия (ПБП) и степен на общ отговор (СБОО).

Общо 800 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Lonsurf (N = 534) плюс най-добрите поддържащи грижи (BSC) или съответстващо му плацебо (N = 266) плюс BSC. Дозирането на Lonsurf се базира на телесната повърхност (BSA) с начална доза 35 mg/m²/доза. Проучваното лечение е прилагано перорално два пъти дневно след сутрешното и вечерното хранене в продължение на 5 дни седмично с пауза 2 дни в продължение на 2 седмици, последвани от 14 дневна пауза, което се повтаря през 4 седмици. Лечението е продължило до поява на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 4.2).

При 800 рандомизирани пациенти, медианата на възрастта е била 63 години, 61% са били мъже, 58% са били от европейската/бялата раса, 35% са били от монголоидната/азиатската раса и 1% са били чернокожи/афроамериканци, като всички пациенти на изходното ниво са имали оценка за функционален статус (PS) по метода на Източната група за сътрудничество по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) 0 или 1. Първичната локализация на болестта е

колон (62%) или ректум (38%). Статусът по KRAS е бил див (49%) или мутантен (51%) в началото на проучването. Медианата на броя на предходните линии на лечение на метастатичното заболяване е била 3. Всички пациенти са получили лечение с базирана на флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан химиотерапия. Всички с изключение на 1 пациент са получавали бевацизумаб и всички, с изключение на 2 пациенти с тумори от див тип KRAS, са получавали панитумумаб или цетуксимаб. Двете терапевтични групи са сравними по отношение на демографските характеристики и характеристиките на болестта на изходното ниво.

Анализът на ОП при проучването, извършен по план на 72% (N = 574) от събитията, показва клинично важна и статистически значима полза по отношение на преживяемостта при Lonsurf плюс BSC в сравнение с плацебо плюс BSC (съответно, коефициент на риск: 0,68; 95% доверителен интервал [ДИ] [0,58 до 0,81]; $p < 0,0001$) и медиана на ОП 7,1 месеца в сравнение с 5,3 месеца; с 1-годишна степен на преживяемост съответно 26,6% и 17,6%. ПБП показва значително подобрение при пациентите, получавали Lonsurf плюс BSC (коефициент на риск: 0,48; 95% ДИ [0,41 до 0,57]; $p < 0,0001$ (вж. Таблица 7, Фигура 1 и Фигура 2).

Таблица 7 – Резултати за безопасност от клиничното проучване фаза III (RECOURSE) при пациенти с метастатичен колоректален карцином

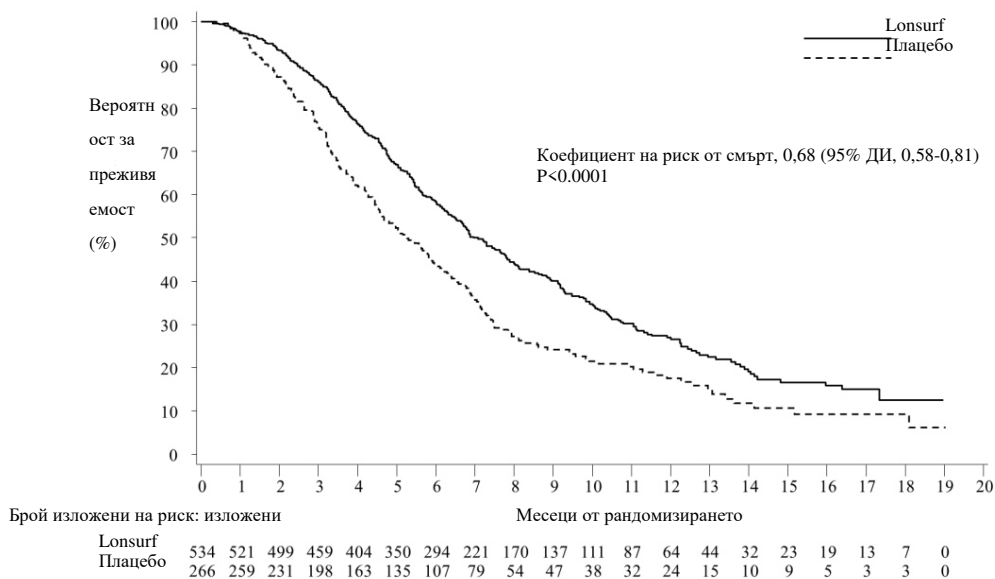
	Lonsurf плюс BSC (N=534)	Плацебо плюс BSC (N=266)
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Медиана на ОП (месеци) ^a [95% ДИ] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Коефициент на риск [95% ДИ]	0,68 [0,58; 0,81]	
P-стойност ^b	< 0,0001 (1-странно и 2-странно)	
Преживяемост без прогресия		
Брой на случаите с прогресия или смърт, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Медиана на ПБП (месеци) ^a [95% ДИ] ^b	2,0 (1,9; 2,1)	1,7 (1,7; 1,8)
Коефициент на риск [95% ДИ]	0,48 [0,41; 0,57]	
P-стойност ^b	< 0,0001 (1-странно и 2-странно)	

^a прогнозни стойности по Kaplan-Meier

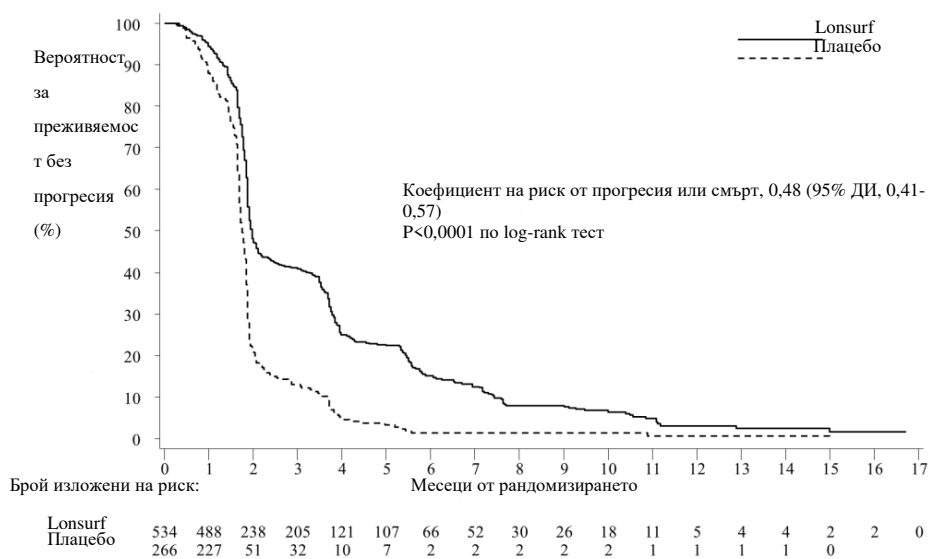
^b Методология на Brookmeyer и Crowley

^b Стратифициран log-rank тест (подгрупи: статус по KRAS, време от диагностицирането на първата метастаза, регион)

Фигура 1: Криви на Карпан-Меер на общата преживяемост при пациенти с метастатичен колоректален карцином (RECOURSE)



Фигура 2: Криви на Карпан-Меер на преживяемост без прогресия при пациенти с метастатичен колоректален карцином (RECOURSE)



Актуализиран анализ на ОП, проведен при 89% (N = 712) събития, потвърждава клинично важна и статистически значима полза по отношение на преживяемостта при Лонсуф плюс BSC в сравнение с плацебо плюс BSC (коефициент на риск: 0,69; 95% доверителен интервал [ДИ] [0,59 до 0,81]; p < 0,0001) и медиана на ОП 7,2 месеца в сравнение с 5,2 месеца; 1-годишна степен на преживяемост съответно 27,1% и 16,6%.

Ползата по отношение на ОП и ПБП се наблюдава стабилно във всички релевантни предварително определени подгрупи, включително по раса, географски регион, възраст (< 65; ≥65), пол, функционален статус по ECOG, статус по KRAS, време от диагностицирането на първата метастаза, брой на метастатичните огнища и локализация на първичния тумор. Ползата

от Lonsurf по отношение на преживяемостта се поддържа и след корекция за всички значими прогностични фактори, а именно време от диагностицирането на първата метастаза, функционален статус по ECOG и брой на метастатичните огнища (коефициент на риск: 0,69; 95% ДИ [0,58 до 0,81]).

Шестдесет и един процента (61%, N = 485) от всички рандомизирани пациенти са получавали флуоропиримидин в рамките на последната си терапевтична схема преди рандомизиране, от които 455 (94%) са били рефрактерни към флуоропиримидин към посочения момент. Сред тези пациенти се поддържа и ползата при Lonsurf по отношение на ОП (коефициент риск: 0,75, 95% ДИ [0,59 до 0,94]).

Осемнадесет процента (18%, N = 144) от всички рандомизирани пациенти са получавали регорафениб преди рандомизиране. Сред тези пациенти се поддържа ползата при Lonsurf по отношение на ОП (коефициент риск: 0,69, 95% ДИ [0,45 до 1,05]). Ефектът се поддържа и при нелекувани с регорафениб пациенти (коефициент на риск: 0,69, 95% ДИ [0,57 до 0,83]). СБОО (пълен отговор, частичен отговор или стабилно заболяване) е бил статистически значимо по-висок при пациенти, лекувани с Lonsurf (44% в сравнение с 16%, $p < 0,0001$).

Лечението с Lonsurf плюс BSC има за резултат статистически значимо удължаване на PS < 2 в сравнение с плацебо плюс BSC. Медианата на времето до PS ≥ 2 за групата на Lonsurf и за групата на плацебо е била съответно 5,7 месеца и 4,0 месеца при коефициент риск от 0,66 (95% ДИ: [0,56; 0,78]), $p < 0,0001$.

Рандомизирано проучване фаза III на Lonsurf в комбинация с бевацизумаб спрямо Lonsurf

Клиничната ефикасност и безопасност на Lonsurf в комбинация с бевацизумаб спрямо Lonsurf като монотерапия са оценени в международно, рандомизирано, открито проучване фаза III (SUNLIGHT) при пациенти с метастатичен колоректален карцином, които преди това са лекувани с най-малко две предходни системни терапевтични схеми за напреднал стадий на болестта, включително флуоропиримидин, иринотекан, оксалиплатин, анти-VEGF моноклонално антитяло и/или анти-EGFR моноклонално антитяло за пациенти с тумор от див тип RAS. Първичната крайна точка за ефикасността е общата преживяемост (ОП), а основната вторична крайна точка за ефикасността е преживяемост без прогресия (ПБП).

Общо 492 пациенти са били рандомизирани (в съотношение 1:1) да получават Lonsurf с бевацизумаб (N = 246) или Lonsurf като монотерапия (N = 246). Пациентите са приемали Lonsurf (начална доза 35 mg/m²), прилаган перорално два пъти дневно на Ден 1 – 5 и на Ден 8 – 12 от всеки 28-дневен цикъл, самостоятелно или в комбинация с бевацизумаб (5 mg/kg), прилаган интравенозно на всеки 2 седмици (на Ден 1 и 15) от всеки 4-седмичен цикъл. Пациентите са продължили терапията до поява на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 4.2). Използването на бевацизумаб като монотерапия не е позволено.

Характеристиките на изходното ниво като цяло са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 63 години (диапазон: 20 – 90), като 44% от пациентите са на възраст ≥ 65 години, а 12% – на възраст ≥ 75 години, 52% от пациентите са мъже, и 95% са от бялата раса, 46% са имали оценка за PS по ECOG 0, а 54% – оценка за PS по ECOG 1. Първичната локализация на болестта е колон (73%) или ректум (27%). Общо 71% от пациентите са имали тумор с RAS мутация. Медианата на продължителността на лечението е 5 месеца в групата на Lonsurf-бевацизумаб и 2 месеца в групата на Lonsurf. Общо 92% от пациентите преди това са лекувани с две противоракови схеми за напреднал стадий на КРК, 5% – с една, а 3% – с повече от две. Всички пациенти преди това са лекувани с флуоропиримидин, иринотекан и оксалиплатин, 72% са предшестващо лекувани с анти-VEGF моноклонално антитяло, а 94% от пациентите с тумор от див тип RAS преди това са лекувани с анти-EGFR моноклонално антитяло.

Lonsurf в комбинация с бевацизумаб води до статистически значимо подобрене по отношение на ОП и ПБП в сравнение с Lonsurf като монотерапия (вж. таблица 8 и фигури 3 и 4).

Таблица 8 – Резултати за ефикасност от клиничното проучване фаза III (SUNLIGHT) при пациенти с метастатичен колоректален карцином

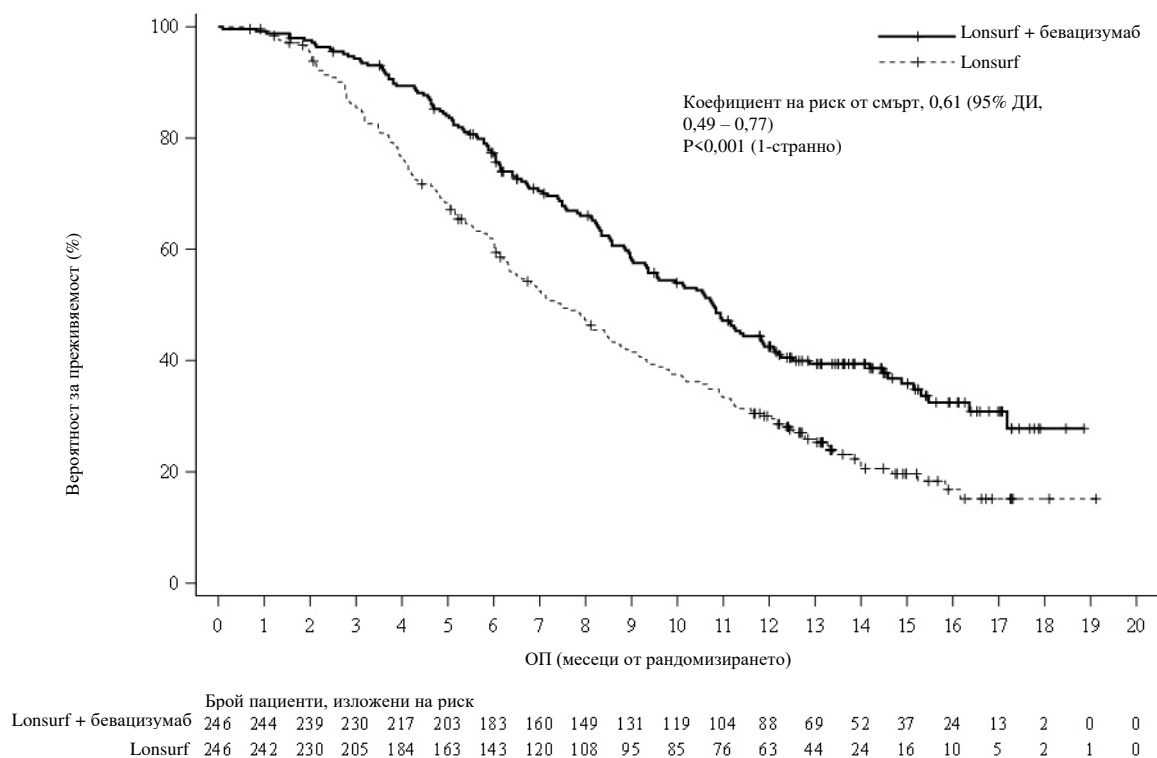
	Lonsurf плюс бевацизумаб (N = 246)	Lonsurf (N = 246)
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Медиана на ОП (месеци) ^a [95% ДИ] ^b	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Коефициент на риск [95% ДИ]	0,61 [0,49; 0,77]	
P-стойност ^b	< 0,001 (1-странно)	
Преживяемост без прогресия (за всеки изследовател)		
Брой на случаите с прогресия или смърт, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Медиана на ПБП (месеци) ^a [95% ДИ] ^b	5,6 (4,5; 5,9)	2,4 (2,1; 3,2)
Коефициент на риск [95% ДИ]	0,44 [0,36; 0,54]	
P-стойност ^b	< 0,001 (1-странно)	

^a прогнозни стойности по Kaplan-Meier

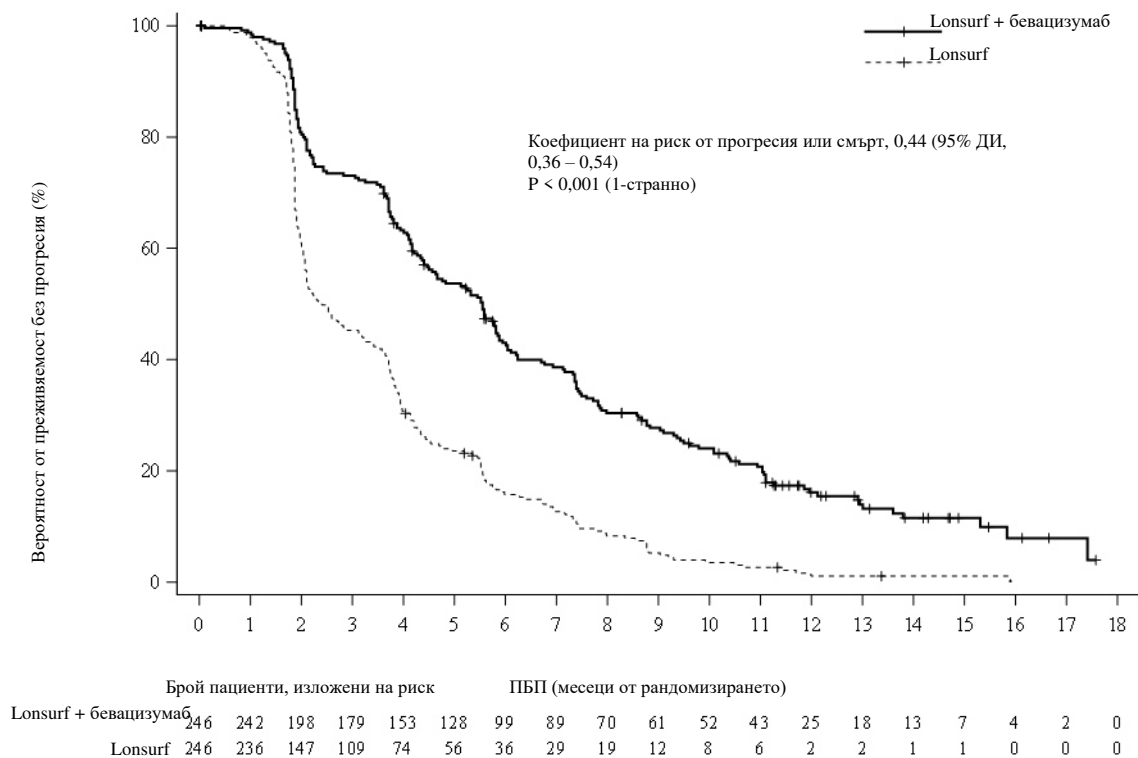
^b Методология на Brookmeyer и Crowley

^b Стратифициран log-rank тест (подгрупи: регион, време от диагностицирането на първата метастаза, статус по RAS)

Фигура 3 – Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост при пациенти с метастатичен колоректален карцином (SUNLIGHT)



Фигура 4 – Криви на Kaplan-Meier на преживяемост без прогресия при пациенти с метастатичен колоректален карцином (SUNLIGHT)



Ползата по отношение на ОП и ПБП се наблюдава стабилно във всички рандомизирани страти и във всички предварително определени подгрупи, включително по пол, възраст (< 65, ≥ 65 години), локализация на първичното заболяване (дясно, ляво), функционален статус по ECOG (0, ≥ 1), предшестваща хирургична резекция, брой локализации на метастази, (1 – 2, ≥ 3), съотношение неутрофили/лимфоцити (NLR < 3, NLR ≥ 3), брой на предходните схеми на

лечение на метастатичното заболяване с лекарствени продукти ($1, \geq 2$), статус на BRAF, статус на микросателитна нестабилност (MSI), предходно лечение с бевацизумаб и последващо лечение с регорафениб.

Метастатичен рак на стомаха

Клиничната ефикасност и безопасност на Lonsurf са оценени в международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване Фаза III (TAGS) при пациенти с предварително лекуван метастатичен рак на стомаха (включително и аденокарцином на гастроезофагеалната връзка), които преди това са били лекувани с най-малко две предходни системни терапевтични схеми за напреднал стадий на болестта, включително с базирана на флуоропиримидин, платина и или таксан, или иринотекан химиотерапия, плюс, ако е било подходящо, и с таргетна терапия, насочена към рецептор 2 за човешки епидермален растежен фактор (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2). Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (ОП), а подкрепящите крайни точки за ефикасност са преживяемост без прогресия (ПБП), обща честота на отговор (ОЧО), степен на общ отговор (СБОО), време до влошаване на функционалния статус по ECOG с ≥ 2 и качеството на живот. Оценките на тумора, съгласно критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST), версия 1.1, са били извършвани от изследователя/местния рентгенолог веднъж на 8 седмици.

Общо 507 пациенти са били рандомизирани в съотношение 2:1 да получават Lonsurf (N = 337) плюс най-добрите поддържащи грижи (BSC) или плацебо (N = 170) плюс BSC. Дозирането на Lonsurf се базира на телесната повърхност (BSA) с начална доза 35 mg/m²/доза. Проучваното лечение е прилагано перорално два пъти дневно след сутрешното и вечерното хранене в продължение на 5 дни седмично с пауза от 2 дни в продължение на 2 седмици, последвани от 14-дневна пауза, което се повтаря през 4 седмици. Пациентите са продължавали лечението до поява на прогресия на заболяването или неприемлива токсичност (вж. точка 4.2).

При 507 рандомизирани пациенти медианата на възрастта е била 63 години, 73% са били мъже, 70% са били от бялата раса, 16% са били от азиатски произход и < 1% са били чернокожи/афроамериканци, като всички пациенти на изходно ниво са имали оценка по скалата за функционален статус по ECOG (Източната група за сътрудничество по онкология, Eastern Cooperative Oncology Group) 0 или 1. Първичното раково заболяване е било рак на стомаха (71,0%) или на гастроезофагеалната връзка (28,6%), или и двете (0,4%). Медианата на броя на предходните схеми на лечение на метастатичното заболяване е била 3. Почти всички (99,8%) пациенти са получили предходно лечение с флуоропиримидин, 100% са получили предходно лечение с платина, а 90,5% са провели предходно лечение с таксан. Приблизително половината (55,4%) пациенти са получили предходно лечение с иринотекан, 33,3% са получили предходно лечение с рамуцирумаб и 16,6% са получили предходно лечение с HER2-таргетна терапия. Двете терапевтични групи са сравними по отношение на демографските характеристики и характеристиките на болестта на изходното ниво.

Анализът на ОП при проучването, извършен по план на 76% (N = 384) от събитията, показва, че Lonsurf плюс BSC води до статистически значимо подобрене по отношение на ОП в сравнение с плацебо плюс BSC с коефициент на риск (HR) 0,69 (95% ДИ: 0,56; 0,85; 1- и 2-странный р-стойности са били съответно 0,0003 и 0,0006), което съответства на 31% намаляване на риска от смърт в групата на Lonsurf. Медианата на ОП е 5,7 месеца (95% ДИ: 4,8; 6,2) за групата на Lonsurf в сравнение с 3,6 месеца (95% ДИ: 3,1; 4,1) за плацебо-групата; при 1-годишна степен на преживяемост съответно 21,2% и 13,0%.

ПБП е повишена значително при пациентите, получавали Lonsurf плюс BSC, в сравнение с плацебо плюс BSC (CP 0,57; 95% ДИ [0,47 до 0,70]; $p < 0,0001$ (вж. Таблица 9, Фигура 5 и Фигура 6).

Таблица 9 – Резултати за ефикасност от клиничното проучване фаза III (TAGS) при пациенти с метастатичен рак на стомаха

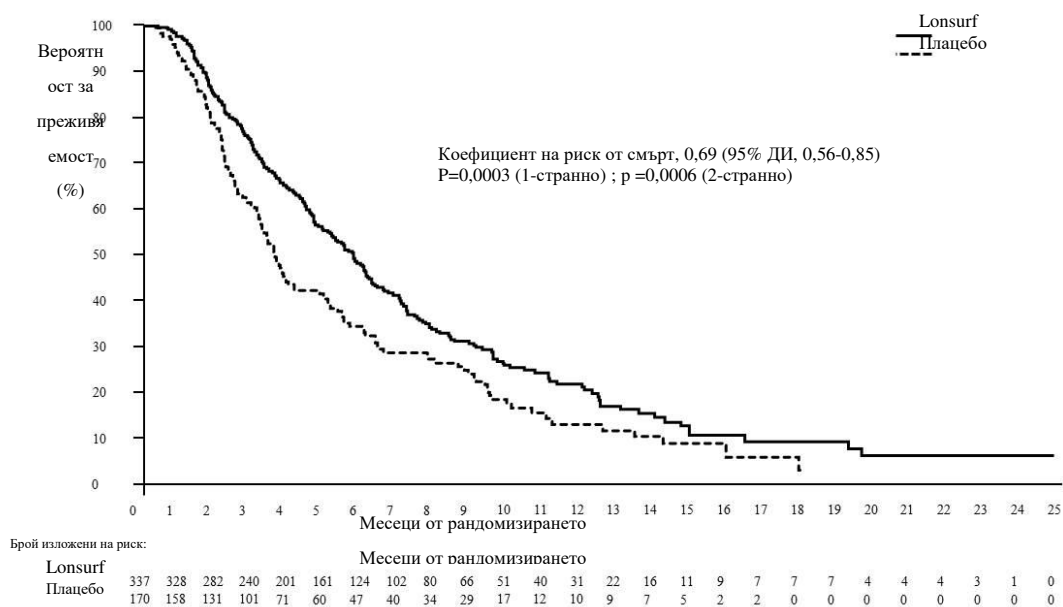
	Lonsurf плюс BSC (N=337)	Плацебо плюс BSC (N=170)
Обща преживяемост		
Брой смъртни случаи, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Медиана на ОП (месеци) ^a [95% ДИ] ^б	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Коефициент на риск [95% ДИ]	0,69 [0,56; 0,85]	
P-стойност ^в	0,0003 (1-странно); 0,0006 (2-странно)	
Преживяемост без прогресия		
Брой на случаите с прогресия или смърт, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Медиана на ПБП (месеци) ^a [95% ДИ] ^б	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Коефициент на риск [95% ДИ]	0,57 [0,47; 0,70]	
P-стойност ^в	< 0,0001 (1-странно и 2-странно)	

^a изчисления по Kaplan-Meier

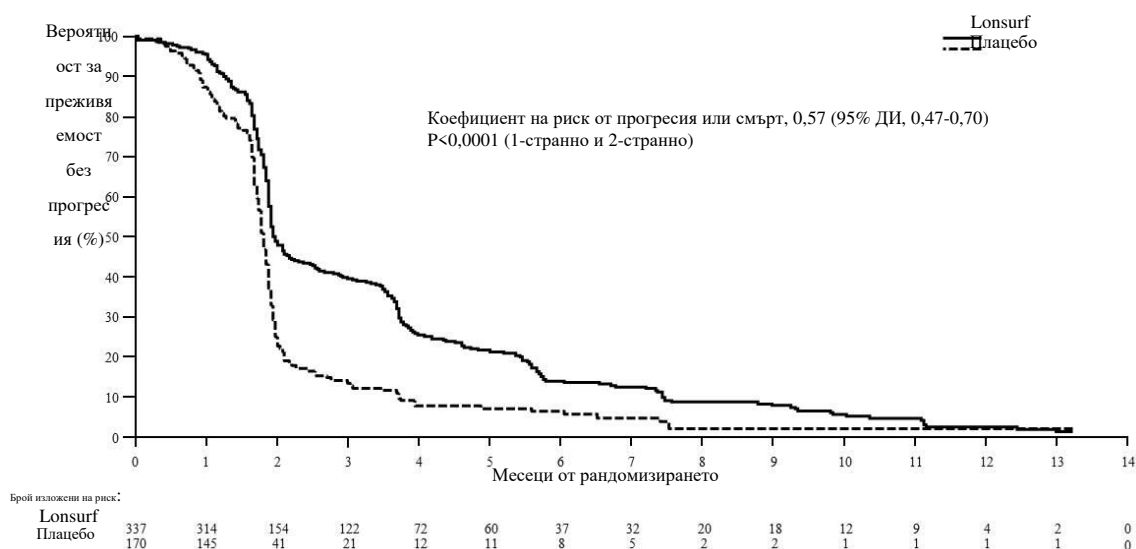
^б Методология на Brookmeyer и Crowley

^в Стратифициран log-rank тест (страти: регион, статус по ECOG на изходно ниво, преди лечение с рамуцирумаб)

Фигура 5 – Криви на Kaplan-Meier на общата преживяемост при пациенти с метастатичен рак на стомаха (TAGS)



Фигура 6 – Криви на Kaplan-Meier на преживяемост без прогресия при пациенти с метастатичен рак на стомаха (TAGS)



Ползата по отношение на ОП и ПБП се наблюдава стабилно във всички рандомизирани страти и във всички предварително определени подгрупи, включително по пол, възраст (< 65; ≥ 65 години), етнически произход, функционален статус по ECOG, предходно лечение с рамуцирумаб, предходно лечение с иринотекан, брой на предходните схеми на лечение (2; 3; ≥ 4), предходна гастректомия, първична локализация на тумора (стомах; гастроэзофагеална връзка) и статус по HER2.

Общата честота на отговор (пълнен отговор + частичен отговор) не е била значително по-висока при пациенти, лекувани с Lonsurf (4,5% в сравнение с 2,1%, p -стойност = 0,2833), но стойността на СОО (пълнен отговор или частичен отговор или стабилно заболяване) е била значително по-висока при пациенти, лекувани с Lonsurf (44,1% в сравнение с 14,5%, $p < 0,0001$).

Медианата на времето до влошаване на функционалния статус по ECOG до стойност ≥ 2 е била 4,3 месеца за групата на Lonsurf в сравнение с 2,3 месеца за групата на плацебо при CP 0,69 (95% ДИ: 0,562; 0,854), p -стойност = 0,0005.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lonsurf във всички подгрупи на педиатричната популация при рефрактерен, метастатичен колоректален карцином и при рефрактерен метастатичен рак на стомаха (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Пациенти в старческа възраст

Има ограничени данни за пациенти, лекувани с Lonsurf, на възраст 75 години и по-възрастни: - 87 пациенти (10%) в сборните данни на изпитванията RECURSE и TAGS, от които 2 пациенти са на 85-годишна възраст или по-възрастни. Ефектът на Lonsurf върху общата преживяемост е бил подобен на този при пациентите на <65- и ≥65-годишна възраст. - 58 пациенти (12%) в проучването SUNLIGHT са на възраст 75 години и повече, от които 1 пациент е на 85 години или повече. Ефектът на Lonsurf в комбинация с бевацизумаб по отношение на общата преживяемост е подобен на този при пациентите на < 65- и ≥ 65-годишна възраст.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на Lonsurf с [¹⁴C]-трифлуридин най-малко 57% от приложения трифлуридин се абсорбира и само 3% от дозата се екскретира с изпражненията. След перорално приложение на Lonsurf с [¹⁴C]-типирацилов хидрохлорид най-малко 27% от приложения типирацилов хидрохлорид се абсорбира и 50% от общата радиоактивна доза се измерва в изпражненията, което предполага умерена стомашно-чревна абсорбция на типирацилов хидрохлорид.

След еднократна доза Lonsurf (35 mg/m²) при пациенти с напреднали солидни тумори, средното време до достигане на пикова плазмена концентрация (t_{max}) на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид са съответно около 2 часа и 3 часа.

При фармакокинетичните (ФК) анализи при многократно прилагане на Lonsurf (35 mg/m²/доза, два пъти дневно, 5 дни седмично с 2 дни пауза в продължение на 2 седмици, последвани от 14-дневна пауза, повтаряни на всеки 4 седмици), площта под кривата „плазмена концентрацията - време“ за трифлуридин при време от 0 до последната измерима концентрация (AUC_{0-last}) е приблизително 3 пъти по-висока и максималната концентрация (C_{max}) е приблизително 2 пъти по-висока след многократно прилагане на Lonsurf (Ден 12 на Цикъл 1), отколкото след единична доза (Ден 1 на Цикъл 1).

Въпреки това не се наблюдава кумулиране на типирацилов хидрохлорид, както и по-нататъшна кумулация на трифлуридин при последващите цикли (Ден 12 от Цикли 2 и 3) от прилагането на Lonsurf. След многократни дози Lonsurf (35 mg/m²/доза два пъти дневно) при пациенти с напреднали солидни тумори средното време до достигане на пикова плазмена концентрация (t_{max}) на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид са съответно около 2 часа и 3 часа.

Приносът на типирациловия хидрохлорид

Прилагането на еднократна доза Lonsurf (35 mg/m²/доза) повишава средната AUC_{0-last} на трифлуридин 37-пъти и C_{max} - 22-пъти при намалена вариабилност в сравнение със самостоятелно приложен трифлуридин (35 mg/m²/доза).

Ефект от храната

Когато Lonsurf 35 mg/m² е бил приложен на 14 пациенти със солидни тумори след хранене със стандартизирано с висок съдържание на мазнини и висококалорично меню, площта под кривата „плазмена концентрацията - време“ (AUC) на трифлуридин не се е променила, но C_{max} на трифлуридин, C_{max} на типирацилов хидрохлорид и AUC са се понижали с приблизително 40% в сравнение с тези на гладно. В условията на клинични изпитвания Lonsurf е прилаган до 1 час след завършване на сутрешното и вечерното хранене (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на трифлуридин с протеините в човешката плазма е над 96% като трифлуридин се свързва предимно с човешкия серумен албумин. Свързването на типирациловия хидрохлорид с плазмените протеини е под 8%. След еднократна доза Lonsurf (35 mg/m²) при пациенти с напреднали солидни тумори привидният обем на преразпределение (Vd/F) на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид е съответно 21 l и 333 l.

Биотрансформация

Трифлуридинът се елиминира основно по метаболитен път чрез TP-азата, като се образува един неактивен метаболит - FTY. Абсорбираният трифлуридин се метаболизира и екскретира в урината като FTY и като изомери на трифлуридиновия глюкуронид. Открити са и други метаболити с по-малко значение, 5-карбокисурацил и 5-карбокси-2'-дезоксуридин, но техните нива в плазмата и урината са ниски или са само следи.

Типирациловият хидрохлорид не се метаболизира в човешка чернодробна S9 и в криоконсервирани човешки хепатоцити. Типирациловият хидрохлорид е основното вещество, а

6-хидроксиметилурацилът е основният метаболит, съответно в човешките кръв, урина и изпражнения.

Елиминиране

След многократно прилагане на Lonsurf при препоръчителната доза и схема, средният полуживот на елиминиране ($t_{1/2}$) на трифлуридин на Ден 1 от Цикъл 1 и на Ден 12 от Цикъл 1 са съответно 1,4 часа и 2,1 часа. Средните стойности на $t_{1/2}$ на типирацилов хидрохлорид на Ден 1 от Цикъл 1 и на Ден 12 от Цикъл 1 са съответно 2,1 часа и 2,4 часа.

След еднократна доза Lonsurf (35 mg/m^2) при пациенти с напреднали солидни тумори пероралният клирънс (CL/F) на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид е съответно 10,5 l/h и 109 l/h.

След еднократно перорално прилагане на Lonsurf с [^{14}C]-трифлуридин тоталната кумулативна екскреция на радиоактивност е 60% от приложената доза. По-голямата част от възстановената радиоактивност е елиминирана в урината (55% от дозата) до 24 часа и екскрецията в изпражненията и издишвания въздух е била под 3% и за двете. След еднократно перорално прилагане на Lonsurf с [^{14}C]-типипрацилов хидрохлорид възстановената радиоактивност е 77% от дозата, което се състои от 27% екскреция в урината и 50% екскреция в изпражненията.

Линейност/нелинейност

В проучване за установяване на дозата (15 до 35 mg/m^2 два пъти дневно) AUC при време от 0 до 10 часа (AUC_{0-10}) за трифлуридин показва тенденция към по-голямо от очакваното повишение при покачване на дозата; пероралният клирънс (CL/F) обаче и привидният обем на преразпределение (Vd/F) на трифлуридин са по принцип константни в дозовия интервал от 20 до 35 mg/m^2 . Що се отнася до останалите експозиционни параметри на трифлуридин и типипрацилов хидрохлорид, изглежда те са дозопропорционални.

Фармакокинетика при специални популации

Възраст, пол и расова принадлежност

На базата на популационен ФК анализ не е установен клинично значим ефект, свързан с възрастта, пола или расовата принадлежност върху ФК на трифлуридин или типипрацилов хидрохлорид.

Бъбречно увреждане

От 533 пациенти в изпитването RECURSE, които са получавали Lonsurf, 306 (57%) пациенти са имали нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$), 178 (33%) пациенти са имали леко бъбречно увреждане (CrCl 60 до 89 ml/min), а 47 (9%) са имали умерено бъбречно увреждане (CrCl 30 до 59 ml/min), като липсват данни за 2-ма пациенти. Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане не са включвани в проучването.

На базата на ФК популационен анализ експозицията на Lonsurf при пациенти с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} = 60$ до 89 ml/min) е сходна на тази при пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). По-висока експозиция на Lonsurf е наблюдавана при умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} = 30$ до 59 ml/min). Изчисленият CrCl представлява значима ковариата за CL/F и в двата крайни модела за трифлуридин и за типипрацилов хидрохлорид. Средните относителни съотношения на AUC при пациенти с леко ($n=38$) и умерено ($n=16$) бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($n=84$) са съответно 1,31 и 1,43 за трифлуридин и съответно 1,34 и 1,65 за типипрацилов хидрохлорид.

В специално проучване е оценена фармакокинетиката на трифлуридин и на типипрацил хидрохлорид при онкоболни с нормална бъбречна функция ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$, $N=12$), с леко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} = 60$ до 89 ml/min , $N=12$), с умерено бъбречно увреждане ($\text{CrCl} = 30$ до 59 ml/min , $N=11$) или с тежко бъбречно увреждане ($\text{CrCl} = 15$ до 29 ml/min , $N=8$). Пациентите

с тежко бъбречно увреждане, са получили коригирана начална доза 20 mg/m² два пъти дневно (намалена на 15 mg/m² два пъти дневно въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост). Ефектът на бъбречното увреждане след повторно приложение е 1,6 и 1,4 пъти повишаване на общата експозиция на трифлуридин при пациенти съответно с умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция; C_{max} е останала сходна. Общата експозиция на типирацил хидрохлорид при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане след повторно приложение е съответно 2,3 и 4,1 пъти по-висока в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция; това е свързано с по-голямото намаление на клирънса при увеличаване на бъбречното увреждане. ФК на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид не са проучвани при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (CrCl < 15 ml/min или нуждаещи се от диализа) (вж. точка 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

На базата на популяционен ФК анализ параметрите на чернодробната функция, включващи алкална фосфатаза (ALP, 36-2322 U/l), аспартат аминотрансфераза (AST, 11-197 U/l), аланин аминотрансфераза (ALT, 5-182 U/l) и общ билирубин (0,17-3,20 mg/dl) не са статистически значими коварианти на ФК параметри нито за трифлуридин, нито за типирацилов хидрохлорид. Установено е, че серумният албумин повлиява статистически значимо клирънса на трифлуридин с обратна пропорционалност. При ниски стойности на албумина от 2,2 до 3,5 g/dl, съответните стойности на клирънса варират от 4,2 до 3,1 l/h.

В специално проучване са оценени ФК на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид при пациенти с карцином с леко до умерено чернодробно увреждане (съответно група В или С по критериите на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI)) и при пациенти с нормална чернодробна функция. На базата на ограничени данни със значителна вариабилност не са наблюдавани статистически значими разлики във фармакокинетиката при пациенти с нормална чернодробна функция спрямо пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Както при трифлуридин, така и при типирацилов хидрохлорид не се наблюдава корелация между ФК параметрите и AST или/и общия билирубин в кръвта. Времето на полуживот (t_{1/2}) и коефициентът на кумулиране на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид са сходни при пациенти с чернодробно увреждане в умерена степен, лека степен и с нормална чернодробна функция.

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж.точка 4.2).

Гастректомия

Влиянието на гастректомията върху ФК параметри не е могло да бъде изследвано при популяционния ФК анализ поради малкия брой на пациентите с гастректомия (1% от общия брой).

Проучвания за взаимодействия *in vitro*

Трифлуридинът е субстрат на TP-азата, но не се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP). Типирацилов хидрохлорид не се метаболизира в човешката чернодробна S9 и в криоконсервирани човешки хепатоцити.

Проучванията *in vitro* показват, че трифлуридин, типирацилов хидрохлорид и FTY (неактивният метаболит на трифлуридин) не инхибират изследваните изоформи на CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). Оценките *in vitro* показват, че трифлуридин, типирацилов хидрохлорид и FTY нямат индуциращ ефект върху човешките CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4/5. Затова не се очаква трифлуридин и типирацилов хидрохлорид да причинят или да претърпят статистически значимо взаимодействие с лекарствен продукт, което да е медирано от CYP.

Оценката *in vitro* на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид е проведена с използване на човешки ъптейк и ефлуксни транспортери (трифлуридин с MDR1, OATP1B1, OATP1B3 и

BCRP; типирацилов хидрохлорид с OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 и BCRP). Нито трифлуридин, нито типирацилов хидрохлорид не е инхибитор или субстрат на човешките γ -глутамил трансаминази и ефлуксни транспортери, според проучванията *in vitro*, с изключение на OCT2 и MATE1. Типирацилов хидрохлорид е инхибитор на OCT2 и MATE1 *in vitro*, но в концентрации, които са значително по-високи отколкото човешката плазмена C_{max} в стационарно състояние. Затова е малко вероятно той да причини взаимодействие с други лекарствени продукти в препоръчителните дози поради инхибиране на OCT2 и MATE1. Транспортът на типирацилов хидрохлорид от OCT2 и MATE1 може да се повлияе, когато Lonsurf се прилага едновременно с инхибитори на OCT2 и MATE1.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Ефикасността и безопасността на Lonsurf при метастатичен колоректален карцином са сравнени между група с висока експозиция (>медиана) и група с ниска експозиция (\leq медиана) на базата на медианата на стойностите на AUC за трифлуридин. ОП се оказва по-благоприятна в групата с висока AUC в сравнение с групата с ниска AUC (медиана на ОП съответно 9,3 спрямо 8,1 месеца). Всички групи по AUC са имали по-добър функционален статус от плацебото през целия период на проследяване. Честотата на случаите на неутропения степен ≥ 3 са по-високи в групата с висока AUC на трифлуридин (47,8%) в сравнение с групата с ниска AUC на трифлуридин (30,4%).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

Токсикологичната оценка на трифлуридин/типирацилов хидрохлорид е направена при плъхове, кучета и маймуни. Идентифицираните таргетни органи са лимфната и хемопоетичната система, както и стомашно-чревния тракт. Всички промени, т.е. левкопения, анемия, костномозъчна хипоплазия, атрофични промени в лимфоидните и хемопоетичните тъкани, както и в стомашно-чревния тракт са били обратими в рамките на 9 седмици след спиране на приложението на лекарството. Наблюдавани са побеляване, чупливост и малоклузия на зъбите при плъхове, третиран с трифлуридин/типирацилов хидрохлорид, които се считат за специфични за гризачите и не се отнасят за хората.

Карциногенеза и мутагенеза

Не са провеждани дългосрочни проучвания за оценка на карциногенния потенциал на трифлуридин/типирацилов хидрохлорид при животни. Установено е, че трифлуридин е генотоксичен при бактериален тест за обратни мутации, тест за хромозомни аберации в култивирани клетки от бозайници, както и микронуклеарен тест при мишки. Поради това Lonsurf трябва да се третира като потенциално карциногенен.

Репродуктивна токсичност

Резултатите от проучванията при животни не показват ефект на трифлуридин и типирацилов хидрохлорид върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Повишаването на броя на жълтите тела и броя на имплантираните ембриони, наблюдавано при женски плъхове при високи дози, не се смятат за неблагоприятно (вж. точка 4.6). Установено е, че Lonsurf причинява ембриофетален леталитет и ембриофетална токсичност при бременни плъхове, когато се прилагат при дози, по-ниски от клиничната експозиция. Не са провеждани проучвания за пери-/постнатална токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Нишесте, прежелатинизирано (царевично)
Стеаринова киселина

Филмово покритие

Lonsurf 15 mg/6, 14 mg филмирани таблетки

Хипромелоза
Макрогол (8000)
Титанов диоксид (E171)
Магнезиев стеарат

Lonsurf 20 mg/8, 19 mg филмирани таблетки

Хипромелоза
Макрогол (8000)
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Магнезиев стеарат

Печатно мастило

Шел лак
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Титанов диоксид (E171)
Индигокармин алуминиев лак (E132)
Карнаубски восък
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/алуминий, с ламиниран сушител (калциев оксид), съдържащ 10 таблетки. Всяка опаковка съдържа 20, 40 или 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ръцете трябва да се измиват след допир с таблетките.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1096/001-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 25.04.2016 г.

Дата на последно подновяване: 14.12.2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 07/2023 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изисканите дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).