

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg trifluridiini ja 6,14 mg tipiratsiili (tipiratsiilvesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 90,735 mg laktoosmonohüdraati.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg trifluridiini ja 8,19 mg tipiratsiili (tipiratsiilvesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120,980 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kaksikkumer ümmargune õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 7,1 mm ja paksusega 2,7 mm, mille ühele küljele on trükitud halli tindiga "15" ning teisele küljele "102" ja "15 mg".

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatupunane kaksikkumer ümmargune õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 7,6 mm ja paksusega 3,2 mm, mille ühele küljele on trükitud halli tindiga "20" ning teisele küljele "102" ja "20 mg".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kolorektaalvähk

Lonsurf on näidustatud kombinatsioonis bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud ravi kahe vähiraviskeemi alusel, sealhulgas fluoropürimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanipõhiste kemoteraapiatega, anti-VEGF ravi ja/või anti-EGFR raviga.

Lonsurf on näidustatud monoteraapiana metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud olemasolevate ravimeetoditega sealhulgas fluoropürimidiini-, oksaliplatiini- ja irinotekaanipõhiste kemoteraapiatega, anti-VEGF ravi ja anti-EGFR raviga või kellele need ravimeetodid ei sobi.

Maovähk

Lonsurf on näidustatud monoterapiana metastaatilise maovähiga, sealhulgas mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on kaugelarenenud haiguse raviks eelnevalt ravitud vähemalt kahe süsteemse raviskeemiga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lonsurfiga ravi peab määrama vähivastase ravikogemusega arst.

Annustamine

Lonsurf'i soovitatav algannus täiskasvanutele nii monoterapiana kui kombinatsioonis bevatsizumabiga on 35 mg/m²/annuse kohta manustatuna suu kaudu 2 korda ööpäevas iga ravitsüki 1...5. päeval ja 8...12. päeval kuni haiguse progresseerumiseni või kuni ülemäärase toksilisuse ilmnemiseni (vt lõik 4.4).

Lonsurf'i manustamisel kombinatsioonis bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalvähi raviks, on bevatsizumabi annus 5 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna iga 2 nädala järel. Palun lugege bevatsizumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Annus arvutatakse vastavalt kehapindalale (vt tabel 1). Annus ei tohi ületada 80 mg ühe manustamiskorra kohta.

Kui annus jäi vahele, ei tohi patsient vahelejäänud annust tagantjärele võtta.

Tabel 1 – Algannuse arvutamine vastavalt kehapindalale

Algannus	Kehapindala (m ²)	Annus mg-des (2 x päevas)	Tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (2 x ööpäevas)		Ööpäevane koguanus (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	

Soovitatav annuse kohandamine

Annust võib olla vajalik kohandada vastavalt individuaalsele ohutusele ja taluvusele.

Lubatud on maksimaalselt 3 annuse vähendamist minimaalse annuseni 20 mg/m² 2 korda ööpäevas. Pärast annuse vähendamist ei ole annuse suurendamine enam lubatud.

Hematoloogilise ja/või mittehematoloogilise toksilisuse korral, peavad patsiendid järgima manustamise katkestamise, taasalustamise ja annuse vähendamise kriteeriume, mis on toodud tabelites 2, 3 ja 4.

Tabel 2: Manustamise katkestamise ja taasalustamise kriteeriumid müelosuppressiooniga seotud hematoloogilise toksilisuse korral

Näitaja	Katkestamise kriteerium	Taasalustamise kriteerium ^a
Neutrofiilid	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombotsüüdid	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Taasalustamise kriteerium kehtib järgmise tsükli alustamisel kõikidele patsientidele hoolimata sellest, kas katkestamise kriteerium esines või mitte.

Tabel 3 – Lonsurf'i soovitatav annuse kohandamine hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete esinemisel

Kõrvaltoime	Soovitatav annuse kohandamine
<ul style="list-style-type: none"> • Febriilne neutropeenia • CTCAE* 4. astme neutropeenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) või trombotsütopeenia ($< 25 \times 10^9/l$), mille tõttu lükkub järgmine tsükkel edasi rohkem kui 1 nädala võrra • CTCAE* mittehematoloogiline 3. või 4. astme kõrvaltoime; välja arvatud 3. astme iiveldus ja/või oksendamine, mida hoitakse kontrolli all antiemeetilise raviga või kõhulahtisus, mis allub kõhulahtisuse vastastele ravimitele. 	<ul style="list-style-type: none"> • Katkestada manustamine kuni toksilisus taandub 1. astmeni või algväärtuseni. • Manustamise taasalustamisel vähendada annust $5 \text{ mg/m}^2/\text{annuse}$ kohta võrreldes eelneva annusetasemega (vt tabel 4). • Annust on lubatud vähendada miinimumannuseni $20 \text{ mg/m}^2/\text{annuse}$ kohta 2 korda ööpäevas (või $15 \text{ mg/m}^2/\text{annuse}$ kohta 2 korda ööpäevas raske neerukahjustuse korral). • Ärge suurendage annust, kui seda on vähendatud.

* Ühtne kõrvaltoimete terminoloogia kriteerium (*Common terminology criteria for adverse events*).

Tabel 4 - Annuse vähendamine vastavalt kehapindalale

Vähendatud annus	Kehapindala (m ²)	Annus mg-des (2 x ööpäevas)	Tablettide arv ühe manustamiskorra kohta		Ööpäevane koguanus (mg)
			15 mg/ 6,14 mg	20 mg/ 8,19 mg	
1. taseme annuse vähendamine: 35 mg/m^2 –lt kuni 30 mg/m^2-ni					
30 mg/m²	$< 1,09$	30	2	0	60
	1,09...1,24	35	1	1	70
	1,25...1,39	40	0	2	80
	1,40...1,54	45	3	0	90
	1,55...1,69	50	2	1	100
	1,70...1,94	55	1	2	110
	1,95...2,09	60	0	3	120
	2,10...2,28	65	3	1	130
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
2. taseme annuse vähendamine: 30 mg/m^2 –lt kuni 25 mg/m^2-ni					

Vähendatud annus	Kehapindala (m ²)	Annus mg-des (2 x ööpäevas)	Tablettide arv ühe manustamiskorra kohta		Ööpäevane koguannus (mg)
			15 mg/ 6,14 mg	20 mg/ 8,19 mg	
25 mg/m ²	< 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
3. taseme annuse vähendamine: 25 mg/m² –lt kuni 20 mg/m²-ni					
20 mg/m ²	< 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 50 mg-se koguannuse korral peavad patsiendid võtma ühe 20 mg/ 8,19 mg tableti hommikul ja kaks 15mg/ 6,14 mg tabletti õhtul.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

- *Kerge neerukahjustus (CrCl 60 kuni 89 ml/min) või mõõdukas neerukahjustus (CrCl 30 kuni 59 ml/min)*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

- *Raske neerukahjustus (CrCl 15...29 ml/min)*

Soovitav algannus raske neerukahjustusega patsientidele on 20 mg/m² 2 korda ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Vastavalt individuaalsele ohutusele ja taluvusele on annust lubatud ühe korra vähendada miinimumannuseni 15 mg/m² 2 korda ööpäevas (vt tabel 5). Annust ei tohi suurendada, kui seda on vähendatud.

Hematoloogiliste ja/või mittehematoloogiliste kõrvaltoimete esinemisel, tuleb järgida manustamise katkestamise, taasalustamise ja annuse vähendamise kriteeriumeid, mis on toodud tabelis 2, tabelis 3 ja tabelis 5.

Tabel 5 – Algannus ja annuse vähendamine raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt kehapindalale

Vähendatud annus	Kehapindala (m ²)	Annus mg-des (2 x ööpäevas)	Tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (2 x ööpäevas)		Ööpäevane koguannus (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Algannus					
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
Annuse vähendamine: 20 mg/m² –lt kuni 15 mg/m²-ni					
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 Kui ööpäevane annus on 50 mg, peavad patsiendid võtma ühe 20 mg/8,19 mg tableti hommikul ja kaks 15 mg/6,14 mg tabletti õhtul.

- *Neeruhaiguse lõppstaadium (CrCl alla 15ml/min või on vajalik dialüüs)*

Manustamine neeruhaiguse lõppstaadiumiga patsientidele ei ole soovitatav, kuna puuduvad andmed nende patsientide kohta (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

- *Kerge maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

- *Mõõdukas või raske maksakahjustus*

Manustamine olemasoleva mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ei ole soovitatav (*National Cancer Institute* [NCI] C ja D rühma kriteerium, mis on määratletud kui kogu bilirubiini sisalduse suurenemine rohkem kui 1,5 korda normi ülemisest piirist (> 1,5 x ULN)), kuna olemasoleva mõõduka maksakahjustusega patsientidel on täheldatud 3. ja 4. rühma hüperbilirubineemia sagedasemat esinemist, kuigi see põhineb väga piiratud andmetel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad

Algannuse kohandamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vajalik (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Efektiivsuse ja ohutuse andmed üle 75-aastastel patsientidel on piiratud.

Lapsed

Lonsurf'i kasutamine lastel metastaatilise kolorektaalvähi ja metastaatilise maovähi näidustustel ei ole asjakohane.

Rass

Algannuse kohandamine sõltuvalt patsiendi rassist ei ole vajalik (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Andmed Lonsurf'i kasutamise kohta mustanahalistel patsientidel on piiratud, kuid puudub bioloogiline põhjendus, et selle alarühma puhul võivad esineda erinevused võrreldes üldpopulatsiooniga.

Manustamisviis

Lonsurf on suu kaudu manustamiseks. Tabletid tuleb manustada klaasitäie veega 1 tunni jooksul pärast hommiku- ja õhtusöögi lõpetamist.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Luuüdi supressioon

Lonsurf põhjustab müelosupressiooni, sealhulgas aneemia, leukopeenia ja trombotsütoopenia juhtude hulga suurenemist.

Enne ravi alustamist tuleb saavutada piisav vererakkude hulk ning vajadusel jälgida toksilisuse teket; minimaalselt tuleb seda teha enne igat ravitsükli.

Ravi ei tohi alustada, kui neutrofiilide absoluutarv on $< 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv on $< 75 \times 10^9/l$ või kui patsiendil on ravimata 3. või 4. astme kliiniliselt oluline mitte-hematoloogiline eelneva raviga seotud toksilisus.

Lonsurf'iga ravi järgselt on teatatud rasketest infektsioonidest (vt lõik 4.8). Arvestades, et enamus nendest teatati luuüdi supressiooni kontekstis, tuleb pidevalt jälgida patsiendi seisundit ning vajadusel rakendada vastavat ravi nagu antimikroobsete ravimite ja granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (G-CSF) manustamine. RE COURSE, TAGS ja SUNLIGHT uuringutes, said vastavalt 9,4%, 17,3% ja 19,5% Lonsurf rühma patsientidest G-CSG-I, peamiselt ravieesmärgil. SUNLIGHT uuringus said 29,3% Lonsurf'i ja bevatsizumabi rühma patsientidest G-CSG-I, sealhulgas 16,3% ravieesmärgil.

Seedetrakti toksilisus

Lonsurf põhjustas seedetrakti toksilisuse juhtude, sealhulgas iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, tõusu.

Patsiente, kellel esineb iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja muud seedetrakti toksilisuse nähud, tuleb hoolikalt jälgida ning vajadusel manustada antiemeetilisi, kõhulahtisusevastaseid või muid ravimeid nagu vedeliku/elektrolüütide asendusravi. Vajadusel tuleb annuseid kohandada (edasilükkamine ja/või vähendamine) (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Lonsurf'i ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens $[CrCl] < 15$ ml/min või on vajalik dialüüs), kuna Lonsurf'i kasutamist ei ole nendel patsientidel uuritud (vt lõik 5.2).

Ülemaailmne kõrvaltoimete esinemise arv on sarnane nii normaalse neerufunktsiooniga ($CrCl \geq 90$ ml/min) kui ka kerge ($CrCl = 60$ kuni 89 ml/min) või mõõduka ($CrCl = 30$ kuni 59 ml/min) neerukahjustusega alarühmades. Siiski raskete kõrvaltoimete ja annuse kohandamiseni viivate kõrvaltoimete esinemissagedus tundub suurenevat raskema neerukahjustuse korral.

Lisaks täheldati mõõduka neerukahjustusega patsientidel trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi suuremat kontsentratsiooni võrreldes normaalse või kerge neerukahjustusega patsientidega (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega (CrCl = 15 kuni 29 ml/min) patsientidel, kellel kohandati algannuseks 20 mg/m² 2 korda ööpäevas, oli ohutusprofiil sarnane normaalse neerufunktsiooniga või kerge neerukahjustusega patsientidega. Nende trifluridiini kontsentratsioon oli sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ning tipiratsiilvesinikkloriidi kontsentratsioon suurenes võrreldes normaalse neerufunktsiooniga ning kerge ja mõõduka neerufunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustusega patsiente tuleb Lonsurf[®]iga ravi ajal hoolikalt jälgida; mõõduka või raske neerukahjustusega patsiente tuleb sagedamini jälgida hematoloogilise toksilisuse suhtes.

Maksakahjustus

Lonsurf[®] ei soovitata kasutada olemasoleva mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (*National Cancer Institute [NCI] C ja D rühma kriteerium, mis on määratletud kui kogu bilirubiini sisalduse suurenemine rohkem kui 1,5 korda normi ülemisest piirist (> 1,5 x ULN)*), kuna olemasoleva mõõduka maksakahjustusega patsientidel on täheldatud 3. ja 4. rühma hüperbilirubineemia sagedamat esinemist, kuigi see põhineb väga piiratud andmetel (vt lõik 5.2).

Proteinuuria

Proteinuuria jälgimiseks on enne ravi ja ravi ajal soovitatav teostada testribaga uriinianalüüs (vt lõik 4.8).

Laktoosi talumatus

Lonsurf sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, täieliku laktaasi puudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud näitasid, et trifluridiin, tipiratsiilvesinikkloriid ja 5-[trifluorometüül] uratsiil (FTY) ei inhibeerinud ega indutseerinud inimese tsütokroom P450 (CYP) isovormide aktiivsust. *In vitro* hindamine näitas, et trifluridiinil, tipiratsiilvesinikkloriidil ja FTY-l puudub induktiivne toime inimese CYP isovormidele (vt lõik 5.2).

In vitro uuringud näitasid, et trifluridiin on nukleosiid-transporterite CNT1, ENT1 ja ENT2 substraat. Seega kasutades ravimeid, mis omavad koostoimeid nende transporteritega, on vajalik ettevaatus. Tipiratsiilvesinikkloriid toimis OCT2 ja MATE1 substraadina, mistõttu võib Lonsurf[®] i ja OCT2 ja MATE1 inhibiitorite samaaegsel manustamisel suurenda selle kontsentratsioon.

Ettevaatus on vajalik kasutamisel koos ravimitega, mis on inimese tümidiinkinaasi substraadid, nt zidovudiin. Manustamisel koos Lonsurf[®] iga, võivad need ravimid konkureerida efektori, trifluridiiniga, aktiveerimiseks läbi tümidiinkinaasi. Seega, kui kasutatakse viirusvastaseid ravimeid, mis on inimese tümidiinkinaasi substraadid, tuleb jälgida võimalikku viirusvastase ravimi toime vähenemist ja kaaluda üleminekut alternatiivsele viirusvastasele ravile, mis ei ole tümidiinkinaasi substraat, nt lamivudiin, didanosiin ja abakaviir (vt lõik 5.1).

Ei ole teada, kas Lonsurf võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust. Seetõttu peavad hormonaalseid kontratseptiive kasutavad naised kasutama lisaks muud kontratseptiivset barjäärimeetodit.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Loomkatsed on näidanud, et trifluridiin võib rasedatele manustamisel kahjustada loodet. Naised peavad Lonsurf[®] iga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist vältima rasestumist.

Seega peavad viljastumisvõimelised naised Lonsurf[®] iga ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset kontratseptsiooni. Ei ole teada, kas Lonsurf võib mõjutada hormonaalsete kontratseptiivide toimet, mistõttu peavad naised, kes kasutavad hormonaalseid kontratseptiive lisaks kasutama barjäärimeetodit.

Mehed, kelle partneriks on rasestumisvõimelised naised, peavad ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Andmed Lonsurf[®] i kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Võttes arvesse trifluridiini toimemehhanismi, arvatakse, et kui seda kasutada raseduse ajal võib see põhjustada kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsetes on täheldatud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Lonsurf[®] i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik naise kliinilise seisundi tõttu.

Imetamine

Ei ole teada, kas Lonsurf või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsetes on täheldatud trifluridiini, tipiratsiilvesinikkloriidi ja/või nende metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3). Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Lonsurf[®] iga ravi ajal tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Lonsurf[®] i toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei viita Lonsurf[®] i toimele isas- ega emasloomade fertiilsusele (see section 5.3). Patsiendid, kes soovivad eostada last, peavad enne Lonsurf[®] iga ravi alustamist nõu pidama viljatusravispetsialistiga vastavalt munaraku või sperma krüokonserveerimise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lonsurf mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravi ajal võib ilmneda väsimus, pearinglus või halb enesetunne (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige tõsisemad ilmnenu kõrvaltoimed Lonsurf[®] i saavatel patsientidel on luuüdi supressioon ja seedetrakti toksilisus (vt lõik 4.4).

Lonsurf monoterapiiana

Lonsurf[®] i monoterapiia ohutusprofiil põhineb kontrolliga 3. faasi kliinilistes uuringutes osalenud 1114-lt metastaatilise kolorektaalvähiga või maovähiga patsiendilt saadud koondandmetel.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 30\%$) on neutropeenia (53% [34% ≥ 3 . aste]), iiveldus (31% [1% ≥ 3 . aste]), väsimus (31% [4% ≥ 3 . aste]) ja aneemia (30% [11% ≥ 3 . aste]).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), mille tulemusena ravi lõpetati, vähendati annust, lükati manustamist edasi või katkestati, olid neutropeenia, aneemia, väsimus, leukopeenia, trombotsütopeenia, kõhulahtisus ja iiveldus.

Lonsurf kombinatsioonis bevatsizumabiga

Lonsurf[®] i ja bevatsizumabi kombinatsiooni ohutusprofiil põhineb kontrolliga 3. faasi kliinilises uuringus SUNLIGHT osalenud 246-lt metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendilt saadud andmetel.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 30\%$) on neutropeenia (69% [48% ≥ 3 . aste]), väsimus (35% [3% ≥ 3 . aste]) ja iiveldus (33% [1% ≥ 3 . aste]).

Kõige sagedamad Lonsurf[®] ja bevatsizumabi kombinatsiooni kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed ($\geq 2\%$), mille tulemusena ravi lõpetati, vähendati annust, lükati manustamist edasi või katkestati, olid neutropeenia, väsimus, trombotsütopeenia, iiveldus ja aneemia.

Lonsurf[®] i monoterapiaga võrreldes suurenes Lonsurf[®] i ja bevatsizumabi kombinatsiooni kasutamisel järgmiste kõrvaltoimete sagedus: neutropeenia (69% vs 53%), raske neutropeenia (48% vs 34%), trombotsütopeenia (24% vs 16%), stomatiit (11% vs 6%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mida täheldati 533-l ravi saanud metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil 3. faasi kliinilise uuringu käigus (REOURSE), 335-l ravi saanud metastaatilise maovähiga patsiendil 3. faasi kliinilise uuringu käigus (TAGS), 246-l Lonsurf[®] i monoterapiaga ja 246-l Lonsurf[®] i ja bevatsizumabi saanud metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil 3. faasi kliinilise uuringu käigus (SUNLIGHT), on toodud tabelis 6. Need on klassifitseeritud vastavalt organsüsteemi klassile ja MedDRA terminitele, mida kasutatakse teatud kõrvaltoimete, nende sünonüümide ja sellega seotud seisundite kirjeldamiseks.

Kõrvaltoimed, mis teadaolevalt ilmnevad Lonsurf[®] i monoterapiaga või bevatsizumabiga kombinatsioonis kasutamisel, võivad ilmned nende ravimite kombinatsiooni kasutamisel ka siis, kui nendest ei teatatud kliiniliste uuringute käigus kombinatsiooniraviga seoses.

Kõrvaltoimed on grupeeritud vastavalt nende sagedusele. Sagedused on defineeritud kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$).

Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6: Kõrvaltoimed, millest teatati kliiniliste uuringute käigus patsientidel, kes said ravi Lonsurf[®]iga

Organsüsteemi klass (MedDRA) ^a	Kõrvaltoime	Sagedus	
		Monoterapia	Kombinatsioon bevatsizumabiga
Infektsioonid ja infestatsioonid	Alumiste hingamisteede infektsioon	Sage	-
	Neutropeeniline sepsis	Aeg-ajalt	-
	Sapiteede infektsioon	Aeg-ajalt	-
	Infektsioon	Aeg-ajalt	Sage
	Kuseteede infektsioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Bakteriaalne infektsioon	Aeg-ajalt	-
	<i>Candida</i> infektsioon	Aeg-ajalt	-
	Konjunktiviit	Aeg-ajalt	-
	<i>Herpes zoster</i>	Aeg-ajalt	-
	Gripp	Aeg-ajalt	-
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Aeg-ajalt	-
	Infektsioosne enteriit	Harv	-
	Septiline šokk ^b	Harv	-
	Gingiviit	Harv	Aeg-ajalt
	Tinea pedis	Harv	-
	Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Vähivalu	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Väga sage	Väga sage
	Neutropeenia	Väga sage	Väga sage

Organsüsteemi klass (MedDRA) ^a	Kõrvaltoime	Sagedus	
		Monoteraapia	Kombinatsioon bevatsumabiga
	Leukopeenia	Väga sage	Sage
	Trombotsütopeenia	Väga sage	Väga sage
	Febriilne neutropeenia	Sage	Aeg-ajalt
	Lümpfopeenia	Sage	Sage
	Pantsütopeenia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Erütropeenia	Aeg-ajalt	-
	Leukotsütoos	Aeg-ajalt	-
	Monotsütopeenia	Aeg-ajalt	-
	Monotsütoos	Aeg-ajalt	-
	Granulotsütopeenia	Harv	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Isukaotus	Väga sage	Väga sage
	Hüpoalbumineemia	Sage	Aeg-ajalt
	Dehüdratsioon	Aeg-ajalt	-
	Hüperglükeemia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Hüperkaleemia	Aeg-ajalt	-
	Hüpokaltseemia	Aeg-ajalt	-
	Hüpokaleemia	Aeg-ajalt	-
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	-
	Hüpfosfateemia	Aeg-ajalt	-
	Podagra	Harv	-
	Hüpernatreemia	Harv	-
Psühhiaatrilised häired	Ärevus	Aeg-ajalt	-
	Unetus	Aeg-ajalt	-
Närvisüsteemi häired	Maitsetundlikkuse häired	Sage	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt	Sage
	Peavalu	Aeg-ajalt	Sage
	Perifeerne neuropaatia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Letargia	Aeg-ajalt	-
	Neurotoksilisus	Aeg-ajalt	-
	Põletustunne	Harv	-
	Tundlikkuse häired	Harv	-
	Suurenenud tundlikkus	Harv	-
	Vähenenud tundlikkus	Harv	-
	Sünkoop	Harv	-
Silma kahjustused	Katarakt	Harv	-
	Diploopia	Harv	-
	Kuiv silm	Harv	-
	Hägune nägemine	Harv	-
	Nägemisteravuse vähenemine	Harv	-
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Aeg-ajalt	-
	Ebamugavustunne kõrvas	Harv	-
Südame häired	Rinnaangiin	Aeg-ajalt	-
	Arütmia	Aeg-ajalt	-
	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt	-
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Aeg-ajalt	Sage
	Nahaõhetus	Aeg-ajalt	-
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt	-
	Emboolia	Harv	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Sage	Sage
	Kopsuemboolia ^b	Aeg-ajalt	-
	Düsfoonia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Köha	Aeg-ajalt	-

Organsüsteemi klass (MedDRA) ^a	Kõrvaltoime	Sagedus	
		Monoteraapia	Kombinatsioon bevatsizumabiga
	Epistaksis	Aeg-ajalt	-
	Rinorröa	Harv	Aeg-ajalt
	Orofarüngeaalne valu	Harv	-
	Pleuraefusioon	Harv	-
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage
	Oksendamise	Väga sage	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage	Väga sage
	Kõhuvalu	Sage	Sage
	Stomatiit	Sage	Väga sage
	Kõhukinnisus	Sage	Sage
	Ileus	Aeg-ajalt	-
	Seedetrakti verejooks	Aeg-ajalt	-
	Koliit	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Suu haavandid	Aeg-ajalt	Sage
	Suu häired	Aeg-ajalt	Sage
	Pingetunne kõhus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Päraku põletik	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Düspepsia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kõhupuhitus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Gastriit	Aeg-ajalt	-
	Gastroösofageaalne reflukshaigus	Aeg-ajalt	-
	Glossiit	Aeg-ajalt	-
	Maotühjenemise häire	Aeg-ajalt	-
	Öökimine	Aeg-ajalt	-
	Hambakahjustused	Aeg-ajalt	-
	Astsiit	Harv	-
	Äge pankreatiit	Harv	-
	Subiileus	Harv	-
	Halb hingeõhk	Harv	-
	Bukaalne polüüp	Harv	-
	Hemorraagiline enterokoliit	Harv	-
	Igemeveritsus	Harv	-
	Ösofagiit	Harv	-
	Periodontaalne haigus	Harv	-
	Proktalgia	Harv	-
	Refluksgastriit	Harv	-
Maksa ja sapiteede häired	Hüperbilirubineemia	Sage	Sage
	Hepatotoksilisus	Aeg-ajalt	-
	Sapipõie laienemine	Harv	-
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Sage	Sage
	Nahakuivus	Sage	Sage
	Sügelus	Sage	Aeg-ajalt
	Lööve	Sage	Aeg-ajalt
	Küünte kahjustused	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Palmoplantaarne erütrodüesteesia sündroom ^c	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Akne	Aeg-ajalt	-
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	-
	Urtikaaria	Aeg-ajalt	-
	Villid	Harv	-
	Erüteem	Harv	-

Organsüsteemi klass (MedDRA) ^a	Kõrvaltoime	Sagedus	
		Monoteraapia	Kombinatsioon bevatsizumabiga
	Valgustundlikkuse reaktsioon	Harv	-
	Naha mahakoorumine	Harv	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Aeg-ajalt	Sage
	Müalgia	Aeg-ajalt	Sage
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Valu jäsemetes	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Luuvalu	Aeg-ajalt	-
	Ebamugavustunne jäsemetes	Aeg-ajalt	-
	Lihasspasmid	Aeg-ajalt	-
	Liigeste turse	Harv	-
Neerude ja kuseteede häired	Proteинуuria	Sage	Aeg-ajalt
	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	-
	Hematuuria	Aeg-ajalt	-
	Mikturitsiooni häire	Aeg-ajalt	-
	Mittenakkav tsüstiit	Harv	-
	Leukotsütuuria	Harv	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Menstruatsioonihäired	Harv	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage	Väga sage
	Palavik	Sage	Aeg-ajalt
	Limaskesta põletik	Sage	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Sage	-
	Turse	Sage	-
	Üldise füüsilise seisundi halvenemine	Aeg-ajalt	-
	Valu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Muutused kehatemperatuuris	Aeg-ajalt	-
Kseroos	Harv	-	
Uuringud	Kaalulangus	Sage	Sage
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage
	Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt
	Laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine veres	Aeg-ajalt	-
	C-reaktiivse valgu tõus	Aeg-ajalt	-
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	-
	Uurea sisalduse suurenemine veres	Aeg-ajalt	-
	Hematokriti vähenemine	Aeg-ajalt	-
	INR-i väärtuse vähenemine	Aeg-ajalt	-
	Aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine	Harv	-
	QT-pikenemine elektrokardiogrammil	Harv	-
	Üldvalgu vähenemine	Harv	-

- Erinevad MedDRA terminid, mis on kliiniliselt sarnased grupeeriti ühe termini alla.
- On teatatud fataalsetest juhtudest.
- Käte-jalgade nahareaktsioon.

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said Lonsurf'i monoterapiiana esines suurem risk ($\geq 5\%$) järgmiste raviga seotud kõrvaltoimete tekkeks võrreldes alla 65-aastaste patsientidega: neutropeenia (58,9% vs 48,2%), raske neutropeenia (41,3% vs 27,9%), aneemia (36,5% vs 25,2%), raske aneemia (14,1% vs 8,9%), söögiisu vähenemine (22,6% vs 17,4%) ja trombotsütopeenia (21,4% vs 12,1%).

65-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said Lonsurf'i kombinatsioonis bevatsizumabiga esines suurem risk ($\geq 5\%$) järgmiste raviga seotud kõrvaltoimete tekkeks võrreldes alla 65-aastaste patsientidega: neutropeenia (75,0% vs 65,1%), raske neutropeenia (57,0% vs 41,8%), väsimus (39,0% vs 32,2%), trombotsütopeenia (28,0% vs 20,5%) ja stomatiit (14,0% vs 8,9%).

Infektsioonid

Platseebokontrolliga 3. faasi kliinilistes uuringutes ilmned raviga seotud infektsioonid sagedamini Lonsurf'i ravirühmas (5,8%) võrreldes platseeboga (1,8%). Bevatsizumabiga kombinatsioonis manustamise kliinilises uuringus, esines raviga seotud infektsioone sarnaselt Lonsurf'i ja bevatsizumabi saanud patsientidel (2,8%) võrreldes Lonsurf'i ravirühmaga (2,4%).

Proteinuuria

Platseebokontrolliga 3. faasi kliinilistes uuringutes ilmned raviga seotud proteiinuuriat sagedamini Lonsurf'iga ravi saavatel patsientidel (1,8%) võrreldes nendega, kes said platseebot (0,9%); kõikidel esines 1. või 2. raskusastmega haigus (vt lõik 4.4). Bevatsizumabiga kombinatsioonis manustamise kliinilises uuringus teatati ühel Lonsurf'i ja bevatsizumabi kombinatsiooni saanud patsiendil (0,4%) raviga seotud 2. raskusastmega proteiinuuria tekkest, aga mitte ühestki juhust Lonsurf'i ravirühmas (vt lõik 4.4).

Radioterapia

Patsientidel, kes said eelnevalt radioterapiat, oli üldiste hematoloogiliste ja müelosupressiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus veidi kõrgem võrreldes patsientidega, kes ei saanud radioterapiat RECURSE uuringu käigus (vastavalt 54,6% *versus* 49,2%), febrilset neutropeeniat esines rohkem Lonsurf'iga ravi saavatel patsientidel, kes said eelnevalt radioterapiat võrreldes nendega, kes ei saanud.

Bevatsizumabiga kombinatsioonis manustamise kliinilises uuringus SUNLIGHT, ei täheldatud kummaski ravirühmas üldiste hematoloogiliste ja müelosupressiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist patsientidel, kes said eelnevalt radioterapiat võrreldes patsientidega, kes ei saanud eelnevalt radioterapiat: Lonsurf koos bevatsizumabiga (73,7% vs 77,4%) ja Lonsurf'i saanud patsiendid (64,7% vs 67,7%).

Turuletulekujärgsed kogemused mitteemaldatava kaugelearenenud või korduva kolorektaalvähiga patsientidel

Lonsurf'i saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse esinemisest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim Lonsurf'i annus, mida kliiniliste uuringute käigus manustati on 180 mg/m² ööpäevas.

Üleannustamisega seotud kõrvaltoimed olid vastavuses tõestatud ohutusprofiiliga.

Üleannustamise esmaseks oodatavaks komplikatsiooniks on luuüdi supressioon.

Lonsurf[®] i üleannustamise jaoks teadaolev antidoot puudub.

Üleannustamise ravi peab hõlmama tavapärasest terapeutilist ja toetavat ravi, et korrigeerida tekkinud nähud ja ennetada võimalike komplikatsioonide teket.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, antimetaboliidid, ATC code: L01BC59

Toimemehhanism

Lonsurf sisaldab kasvjavastast tümidiinil põhinevat nukleosiidi analoogi, trifluridiini ning tümidiin fosforülaasi (TPaas) inhibiitorit, tipiratsiilvesinikkloriidi, molaarses suhtes 1:0,5 (kaalusuhe 1:0,471).

Pärast vähirakku sisenemist fosforüleeritakse trifluridiin tümidiinkinaasi poolt, edasi metaboliseerub see rakkudes deoksüribonukleinhappe (DNA) substraadiks, mis juhitakse otse DNA-sse, mis häirib DNA funktsiooni ja takistab seega raku jagunemist.

Kuid trifluridiin lagundatakse TPaasi poolt kiiresti ning suukaudse manustamise järgselt metaboliseerub see esmasel maksapassaažil; selle tõttu on kaasatud TPaasi inhibitor, tipiratsiilvesinikkloriid.

Mittekliinilistes uuringutes näitas trifluridiin/tipiratsiilvesinikkloriid kasvjavastast aktiivsust nii 5-fluorouratsiil (5-FU) tundlike kui ka resistentsete kolorektaalvähi rakkude suhtes.

Trifluridiini/tipiratsiilvesinikkloriidi tsütotoksiline aktiivsus mitmete inimese kasvaja ksenotransplantaatide suhtes oli tugevas korrelatsioonis DNA-sse juhitud trifluridiini kogusega, mis viitab, et see on peamiseks toimemehhanismiks.

Farmakodünaamilised toimed

Avatud kliinilises uuringus kaugelarenenud kasvajatega patsientidel, puudus Lonsurf[®] il kliiniliselt oluline toime QT/QTc piknemisele võrreldes platseeboga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline kolorektaalvähk

Randomiseeritud 3. faasi uuring Lonsurf[®] i monoteeraapia vs platseebo korral

Lonsurf[®] i ohutust ja efektiivsust hinnati rahvusvahelises, randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 3. faasi uuringus (RECOURSE) eelnevalt ravitud metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus ning täiendavateks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid progressioonivaba elulemus, üldine ravivastuse määr ja haiguse kontrollimäär.

Kokku randomiseeriti 800 patsienti suhtega 2:1 Lonsurf[®] i rühma (n=534) või platseeborühma (n=266), kes mõlemad said lisaks parimat toetavat ravi. Lonsurf[®] i annus põhines kehapindalal ning algannuseks oli 35 mg/m²/annuse kohta. Uuringuravimit manustati suu kaudu kaks korda ööpäevas pärast hommiku- ja õhtusööki 5 päeval nädalas 2-päevase pausiga 2 nädala jooksul, millele järgneb 14-

päevane puhkeperiood; ravitsükli korratakse iga 4 nädala järel. Patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni (vt lõik 4.2).

800 patsiendi mediaanseks vanuseks oli 63-aastat, 61% olid meessoost 58% olid valgenahalised, 35% olid Aasia päritoluga ning 1% oli mustanahalisi; kõikide patsientide ECOG- skoori algväärtus oli 0 või 1. Esmane haiguskolle oli käärsooles (62%) või pärasooles (38%). Uuringusse sisenemisel oli KRAS metsikut tüüpi (49%) või muteerunud (51%).

Metastaatilise haiguse korral oli eelnevalt teostatud ravide arvu mediaan 3. Kõik patsiendid olid enne ravi alustamist saanud fluoropürimidiinil, oksaliplatiinil ja irinotekaanil põhinevat kemoteraapiat. Kõik patsiendid välja arvatud 1, said bevatsizumabi ning kõik metsikut tüüpi KRAS kasvajaga patsiendid, välja arvatud 2 patsienti, said panitumumabi või tsetuksimabi. 2 ravirühma olid demograafiliste ja haiguse algväärtuse tunnuste alusel võrreldavad.

Uuringu üldise elulemuse analüüs teostati plaanipäraselt 72%-l (n=574) juhtudest ning mis näitas Lonsurf'i (koos parima toetava raviga) kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist kasu elulemusele võrreldes platseeboga (koos parima toetava raviga) (ohumäär: 0,68; 95% usaldusintervall [CI] [0,58 kuni 0,81]; $p < 0,0001$) ja üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 7,1 kuud vs 5,3 kuud; 1-aastase elulemuse määrad olid vastavalt 26,6% ja 17,6%. Progresseerumiseta elulemuse määr paranes oluliselt Lonsurf'i (koos parima toetava raviga) saavatel patsientidel (riskitiheduste suhe: 0,48; 95% CI [0,41 kuni 0,57]; $p < 0,0001$ (vt tabel 7, joonis 1 ja joonis 2).

Tabel 7: Efektiivsuse tulemused 3. faasi (RECOURSE) kliinilisest uuringust metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel

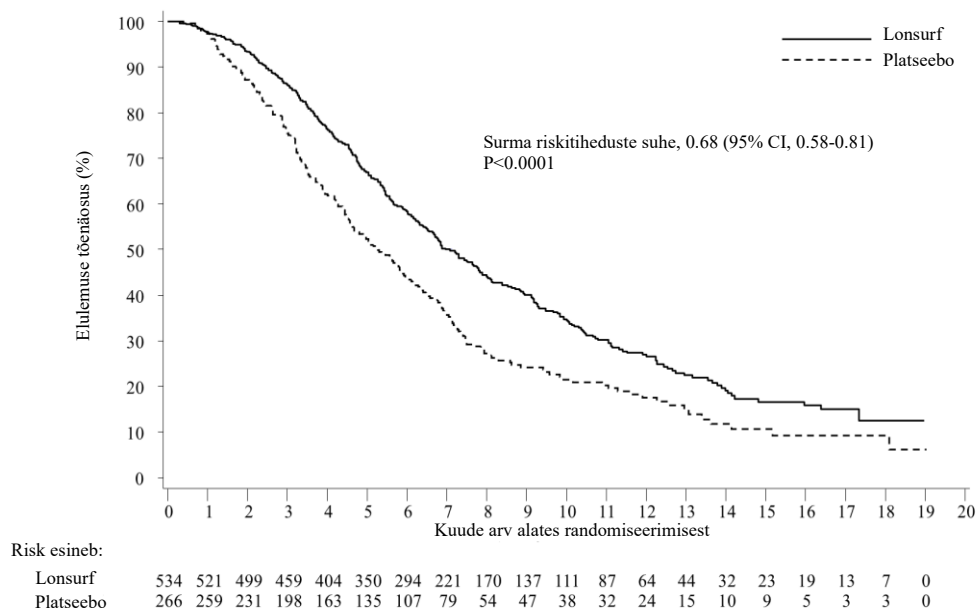
	Lonsurf pluss parim toetav ravi (n=534)	Platseebo pluss parim toetav ravi (N=266)
Üldine elulemus		
Surmade arv, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Üldise elulemuse mediaan (kuud) ^a [95% CI] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,68 [0,58; 0,81]	
P-väärtus ^c	< 0,0001 (1-poolne ja 2-poolne)	
Progressioonivaba elulemus		
Progresseerumise või surmade arv, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,48 [0,41; 0,57]	
P-väärtus ^c	<0,0001 (1-poolne ja 2-poolne)	

^a Kaplan-Meier hinnang

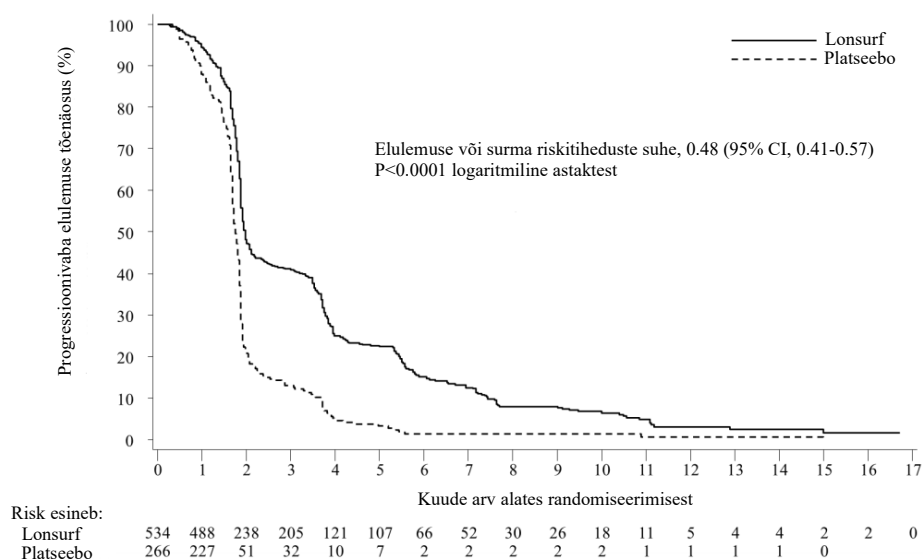
^b Brookmeyer'i ja Crowley'i metodoloogia

^c Kihiline logaritmiline astaktest (kihid: KRAS staatus, aeg diagnoosist esimese metastaasini, regioon)

Joonis 1: Kaplan-Meier üldise elumuse kõver metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel (RECOURSE)



Joonis 2: Kaplan-Meier progressioonivaba elumuse kõver metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel (RECOURSE)



Täiendatud üldise elumuse analüüs teostati 89%-l (n=712) juhtudest ning mis näitas Lonsurf'i (koos parima toetava raviga) kliiniliselt tähendusrikast ja statistiliselt olulist kasu elulemusele võrreldes platseeboga (koos parima toetava raviga) (riskitiheduste suhe: 0,69; 95% CI [0,59 kuni 0,81]; p <

0,0001) ja üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 7,2 kuud vs 5,2 kuud; 1-aastase elulemuse määrad olid vastavalt 27,1% ja 16,6%.

Kasu üldisele elulemusele ja progressioonivaba elulemusele jälgiti järjepidevalt kõikides olulistes eelnevalt täpsustatud alarühmades, sealhulgas rassi, geograafilise regiooni, vanuse (< 65; ≥ 65), sugu, ECOG-skoori, KRAS staatuse, aeg diagnoosist esimese metastaasini, metastaaside arvu ja kasvaja esmase asukoha alusel. Lonsurf'i kasu elulemusele säilis pärast kõikide oluliste prognostiliste faktorite (aeg diagnoosist esimese metastaasini, ECOG-skoor, metastaaside arv) kohandamist (riskitiheduste suhe: 0,69; 95% CI [0,58 kuni 0,81]).

Kuuskümmend üks protsenti (61%, N = 485) kõikidest randomiseeritud patsientidest said enne randomiseerimist fluoropürimidiini osana oma viimasest raviskeemist, nendest 455 (94%) ei allunud selleks hetkeks fluoropürimidiinile. Lonsurf'ist saadav kasu nendel patsientidel püsis (riskitiheduste suhe: 0,75, 95% CI [0,59 kuni 0,94]).

Kaheksateist protsenti (18%, N = 144) kõikidest randomiseeritud patsientidest said enne randomiseerimist regorafeniibi.

Lonsurf'ist saadav kasu nendel patsientidel püsis (riskitiheduste suhe: 0,69, 95% CI [0,45 kuni 1,05]). Toime püsis ka patsientidel, kes ei allunud regorafeniibile (riskitiheduste suhe: 0,69, 95% CI [0,57 kuni 0,83]).

Lonsurf'iga ravi saanud patsientidel oli haiguse kontrolli määr (täielik ravivastus, osaline ravivastus või haiguse stabiilsus) oluliselt kõrgem (44% vs 16%, $p < 0,0001$).

Lonsurf'iga (koos parima toetava raviga) ravi tulemusel pikenes ECOG-staatuse statistiliselt olulisel määral <2 võrreldes platseeboga (koos parima toetava raviga). Mediaanne aeg ECOG-staatuse tõusuni ≥ 2 oli Lonsurf'i ja platseeborühmas vastavalt 5,7 kuud ja 4 kuud, riskitiheduste suhtega 0,66 (95% CI: [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Randomiseeritud 3. faasi uuring Lonsurf'i ja bevatsizumabi kombinatsiooni vs platseebokorral

Lonsurf'i ja bevatsizumabi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati rahvusvahelises, randomiseeritud avatud 3. faasi uuringus (SUNLIGHT) metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud kaugemalearenenud haiguse tõttu maksimaalselt kahe vähiraviskeemi alusel sealhulgas fluoropürimidiini, irinotekaani ja oksaliplatiini põhiste kemoteraapiatega, anti-VEGF monoklonaalse antikeha ja/või anti-EGFR monoklonaalse antikeha raviga metsikut tüüpi RAS tuumori korral. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus ning teiseseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus.

Kokku randomiseeriti 492 patsienti suhtega 1:1 Lonsurf'i ja bevatsizumabi rühma (n=249) või Lonsurf'i monoterapia rühma (n=246). Patsientidele manustati Lonsurf'i (algannus 35 mg/m²) monoterapiana suu kaudu kaks korda ööpäevas iga 28-päevase ravitsükli 1. kuni 5. päeval ning 8. kuni 12. päeval või kombinatsioonis koos bevatsizumabiga (5 mg/kg) intravenoosselt iga 2 nädala järel (1. ja 15. päeval) 4-nädalase ravitsükli jooksul. Patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni (vt lõik 4.2). Bevatsizumabi monoterapia ei olnud lubatud. Algväärtuse näitajad olid kahe ravirühma vahel üldiselt tasakaalus. Mediaanne vanus oli 63-aastat (vahemikus 20...90), kellest 44% olid ≥65-aastased ja 12% ≥75-aastased, 52% olid meessoost ja 95% olid valgenahalised, 46% ECOG- skoori algväärtus oli 0 ja 54% oli ECOG- skoori algväärtus 1. Esmane haigusekolle oli käärsooles (73%) või pärasooles (27%). 71%-l patsientidest oli KRAS metsikut tüüpi või muteerunud. Ravi mediaanseks kestuseks oli 5 kuud Lonsurf-bevatsizumabi rühmas ja 2 kuud Lonsurf'i rühmas. 92% kõikidest patsientidest olid saanud metastaatilise kolorektaalvähi raviks vähemalt 2 raviskeemi, 5% olid saanud 1 raviskeemi ja 3% olid saanud rohkem kui 2 raviskeemi. Kõik patsiendid olid enne ravi alustamist saanud fluoropürimidiinil, irinotekaani ja oksaliplatiinil põhinevat kemoteraapiat, 72% olid saanud eelnevalt anti-VEGF monoklonaalset antikeha, 94% KRAS metsikut tüüpi kasvajaga patsientidest olid saanud eelnevalt anti-EGFR monoklonaalset antikeha.

Lonsurf'i kombinatsioonravi bevatsizumabiga parandas Lonsurf'i monoteeraapiaga võrreldes statistiliselt olulisel määral üldist elulemust ja progressioonivaba elulemust (vt Tabel 8 ja joonised 3 ja 4).

Tabel 8 Efektiivsuse tulemused 3. faasi (SUNLIGHT) kliinilisest uuringust metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel

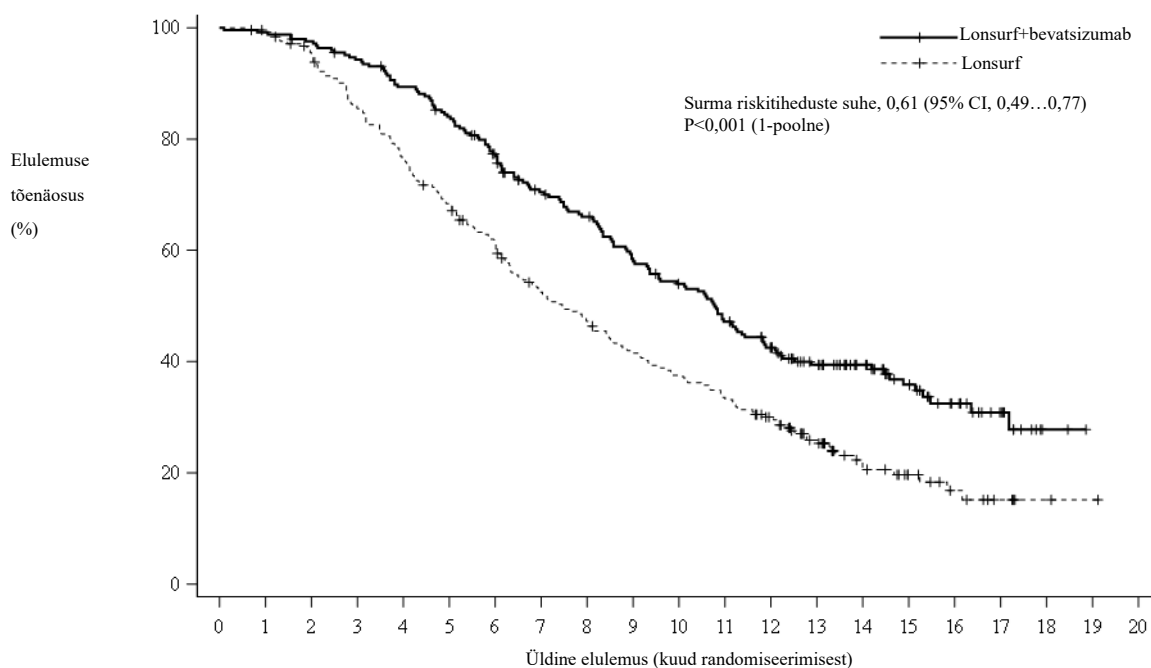
	Lonsurf pluss bevatsizumab (N=246)	Lonsurf (N=246)
Üldine elulemus		
Surmade arv, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Üldise elulemuse mediaan (kuud) ^a [95% CI] ^b	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,61 [0,49; 0,77]	
P-väärtus ^c	< 0,001 (1-poolne)	
Progressioonivaba elulemus (uurija kohta)		
Progressiooni või surmade arv, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) ^a [95% CI] ^b	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,44 [0,36; 0,54]	
P-väärtus ^c	< 0,001 (1-poolne)	

^a Kaplan-Meier hinnang

^b Brookmeyer'i ja Crowley'i metodoloogia

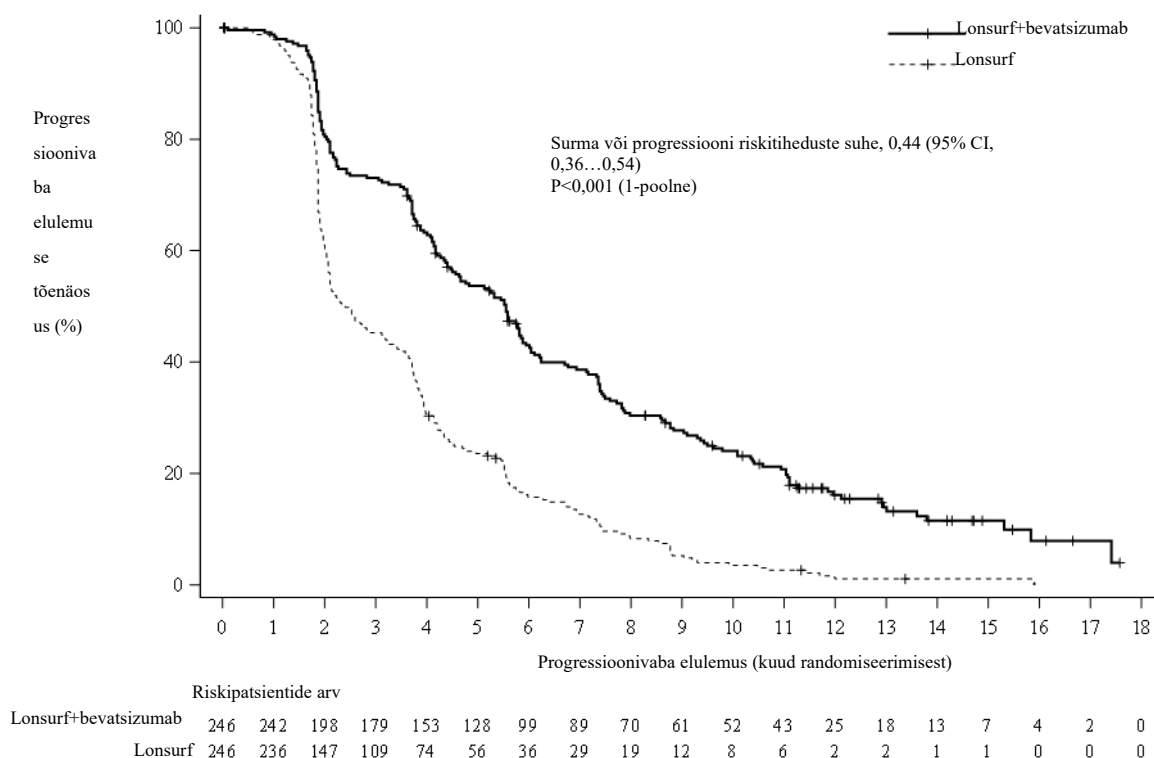
^c Kihiline logaritmiline astaktest (kihid: regioon, aeg diagnoosist esimese metastaasini, KRAS staatus)

Joonis 3: Kaplan-Meier üldise elulemuse kõver metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel (SUNLIGHT)



	Riskipatsientide arv																				
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Lonsurf+bevatsizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
Lonsurf	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

Joonis 4: Kaplan-Meier progressioonivaba elumuse kõver metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel (SUNLIGHT)



Üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse kasu täheldati järjepidevalt kõikides randomiseerimise kihtides ja eelnevalt valitud rühmades, sealhulgas soo, vanuse (< 65, ≥ 65 aastat), esmase haiguskolde (parem, vasak), ECOG-skoori (0, ≥1), eelneva kirurgilise resektsiooni või metastaasikohtade (1...2, ≥ 3), neutrofiilide kuni lümfotsüütide suhte (NLR < 3, NLR ≥ 3), eelneva metastaatilise raviskeemi arvu (1, ≥ 2), BRAF-staatuse, MSI-staatuse, eelneva bevatsizumabi ja regorafeniibi osas.

Metastaatiline maovähk

Lonsurf'i ohutust ja efektiivsust hinnati rahvusvahelises, randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (TAGS) eelnevalt ravitud metastaatilise maovähiga (sealhulgas mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga) patsientidel, keda on kauglearenenud haiguse raviks eelnevalt ravitud vähemalt kahe süsteemse raviskeemiga, sealhulgas fluoropürimidiini-, platin ja taksaani- või irinotekaani põhiste kemoterapiatega, pluss vajadusel sobiliku inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori (HER2) sihtmärkraviga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus ning täiendavateks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid progressioonivaba elulemus, üldine ravivastuse määr ja haiguse kontrollimäär, ECOG-skoor ≥2 ja elukvaliteet. Kasvajad hinnati uuringuarsti/kohaliku radioloogi poolt iga 8 nädala järel vastavalt kasvaja ravivastuse hindamise kriteeriumitele (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

Kokku randomiseeriti 507 patsienti suhtega 2:1 Lonsurf'i rühma (n=337) või platseeborühma (n=170), kes mõlemad said lisaks parimat toetavat ravi. Lonsurf'i annus põhines kehapindalal ning algannuseks oli 35 mg/m²/annuse kohta. Uuringuravimit manustati suu kaudu kaks korda ööpäevas pärast hommiku- ja õhtusööki 5 päeval nädalas 2-päevase pausiga 2 nädala jooksul, millele järgnes 14-päevane puhkeperiood; ravitsükli korrati iga 4 nädala järel. Patsiendid said ravimit kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni (vt lõik 4.2).

507 patsiendi mediaaneks vanuseks oli 63 aastat, 73% olid meessoost, 70% olid valgenahalised, 16% olid Aasia päritolu ning alla 1% oli mustanahalisi; kõikide patsientide ECOG- skoori algväärtus oli 0

või 1. Esmane haiguskolle oli maos (71%), mao-söögitoru ühenduskohas (28,6%) või mõlemas kohas (0,4%). Metastaatilise haiguse korral oli eelnevalt teostatud ravide arvu mediaan 3. Peaaegu kõik patsiendid (99,8%) olid enne ravi alustamist saanud fluoropürimidiini, 100% olid saanud ravi platiinaga ning 90,5% olid saanud ravi taksaaniga. Peaaegu pooled patsientidest (55,4%) olid saanud eelnevalt irinotekaani, 33,3% ramutsirumabi ja 16,6% HER2-sihtmärkravi. 2 ravirühma olid demograafiliste ja haiguse algväärtuse tunnuste alusel võrreldavad.

Uuringu üldise elulemuse analüüs teostati plaanipäraselt 76%-l (n=384) juhtudest ning see näitas Lonsurf'i (koos parima toetava raviga) statistiliselt olulist kasu üldisele elulemusele võrreldes platseeboga (koos parima toetava raviga) riskitiheduste suhtega 0,69 (95% CI: 0,56, 0,85; 1- ja 2-poolsed p-väärtused olid vastavalt 0,0003 ja 0,0006) ning vastas 31%-le suremuse riski langusele Lonsurf'i rühmas. Üldise elulemuse mediaan oli vastavalt 5,7 kuud (95% CI: 4,8, 6,2) Lonsurf'i rühmas vs 3,6 kuud (95% CI: 3,1, 4,1) platseeborühmas; 1-aastase elulemuse määrad olid vastavalt 21,2% ja 13%. Progresseerumiseta elulemuse määr paranes oluliselt Lonsurf'i (koos parima toetava raviga) saavatel patsientidel (riskitiheduste suhe: 0,57; 95% CI [0,47 kuni 0,70]; p < 0,0001 (vt tabel 9, joonis 5 ja joonis 6).

Tabel 9: Efektiivsuse tulemused III faasi (TAGS) kliinilisest uuringust metastaatilise maovähiga patsientidel

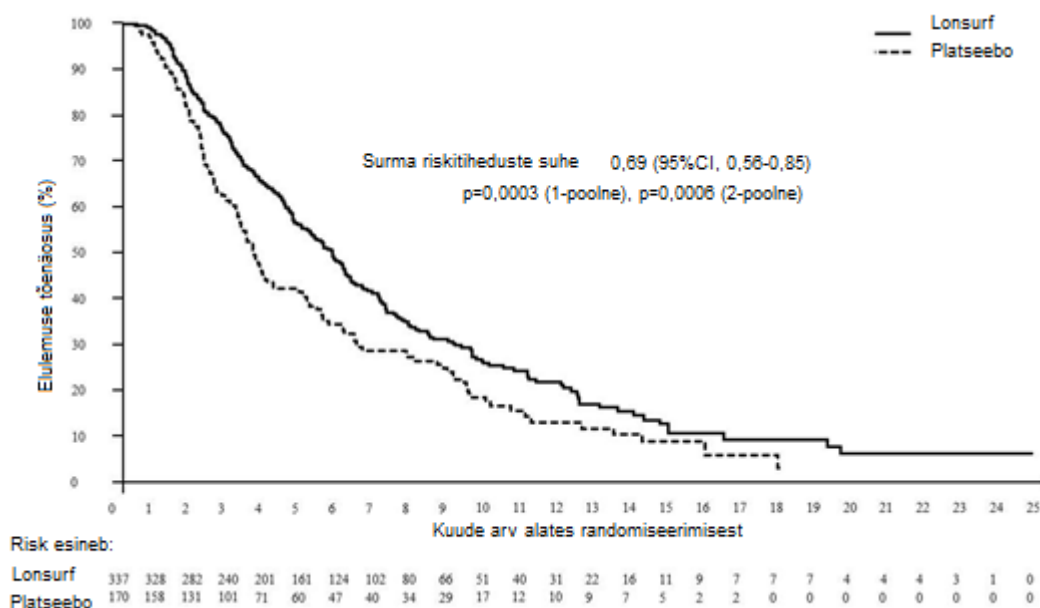
	Lonsurf pluss parim toetav ravi (n=337)	Platseebo pluss parim toetav ravi (N=170)
Üldine elulemus		
Surmade arv, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Üldise elulemuse mediaan (kuud) ^a [95% CI] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,69 [0,56; 0,85]	
P-väärtus ^c	0,0003 (1-poolne), 0,0006 (2-poolne)	
Progressioonivaba elulemus		
Progresseerumise või surmade arv, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Progressioonivaba elulemuse mediaan (kuud) ^a [95% CI] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Riskitiheduste suhe [95% CI]	0,57 [0,47, 0,70]	
P-väärtus ^c	<0,0001 (1-poolne ja 2-poolne)	

^a Kaplan-Meier hinnang

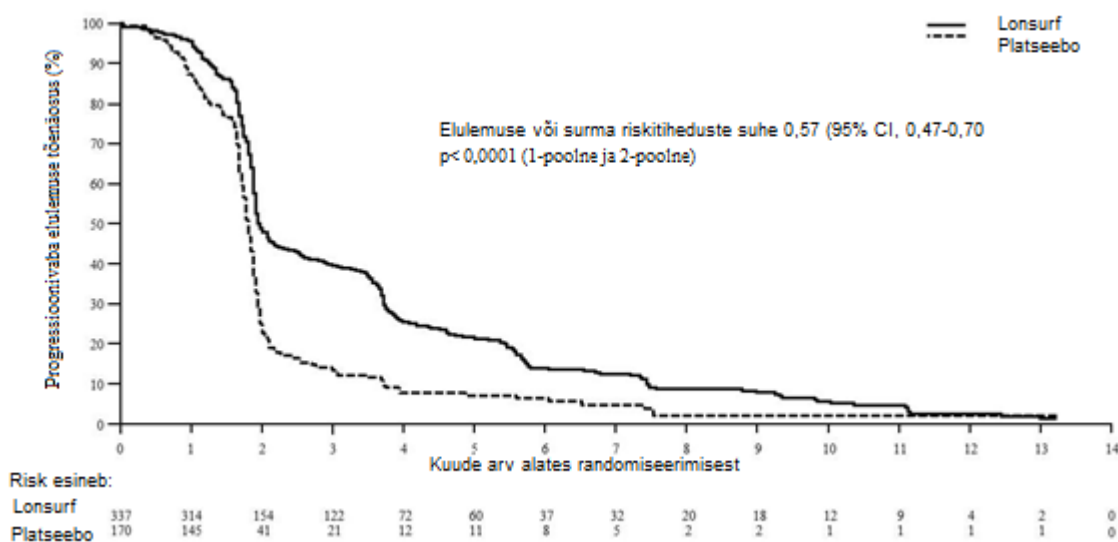
^b Brookmeyer'i ja Crowley'i metodoloogia

^c Kihiline logaritmiline astaktest (kihid: ECOG-skoori algväärtus, eelnev ravi ramutsirumabiga)

Joonis 5: Kaplan-Meier üldise elulemuse kõver metastaatilise maovähiga patsientidel (TAGS)



Joonis 6: Kaplan-Meier progressioonivaba elulemuse kõver metastaatilise maovähiga patsientidel (TAGS)



Kasu üldisele elulemusele ja progressioonivaba elulemusele jälgiti järjepidevalt kõikides olulistest eelnevalt täpsustatud alarühmades, sealhulgas soo, vanuse (< 65; ≥ 65), etnilise päritolu, ECOG-skoori, eelneva ramutsirumabiga ravi, eelneva irinotekaaniga ravi, eelnevate raviskeemide arvu (2; 3; ≥ 4), eelneva gastrektoomia, esmase kasvaja asukoha (maos, mao-söögitoru ühenduskohas) ja HER2 staatuse alusel. Üldine ravivastus (täielik ravivastus+osaline ravivastus) ei olnud Lonsurf'i rühmas oluliselt kõrgem (4,5% vs 2,1 %, p-väärtus = 0.2833), kuid täielik ravivastus (täielik ravivastus või osaline ravivastus või stabiilne haigus) oli oluliselt kõrgem Lonsurf'i rühmas (44,1% vs 14,5%, p <

0.0001). Mediaanne aeg ECOG-skoori halvenemisel ≥ 2 , oli 4,3 kuud Lonsurf'i rühmas vs 2,3 kuud platseeborühmas riskitiheduste suhtes 0,69 (95% CI: 0,562, 0,854), p-väärtus = 0.0005.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Lonsurf'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta refraktoorse metastaatilise kolorektaalvähi ja refraktoorse metastaatilise maovähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Eakad

75...84-aastastel Lonsurf'iga ravitud patsientidel vanuses üle 75 aasta ja rohkem on andmed piiratud:

- 87 patsienti (10%) RECOURSE ühendandmetes ja TAGS uuringutes, millest 2 patsienti olid 85-aastased või vanemad). Lonsurf'i efektiivsus üldisele elulemusele oli alla 65-aastastel ja 65-aastastel ja vanematel patsientidel sarnane.
- 58 patsienti (12%) SUNLIGHT uuringus olid 75-aastased või vanemad, millest 1 patsient oli 85-aastane või vanem. Lonsurf'i ja bevatsizumabi kombinatsiooni efektiivsus üldisele elulemusele oli alla 65-aastastel ja 65-aastastel ja vanematel patsientidel sarnane.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Lonsurf'i suu kaudu manustamist koos [^{14}C]-trifluridiiniga, imendub vähemalt 57% trifluridiinist ning vaid 3% annusest eritub roojaga. Pärast Lonsurf'i suu kaudu manustamist koos [^{14}C]-tipiratsiilvesinikkloriidiga imendus vähemalt 27% manustatud tipiratsiilvesinikkloriidist ning 50% kogu radioaktiivsusest määrati roojas, mis viitab tipiratsiilvesinikkloriidi mõõdukale imendumisele.

Pärast Lonsurf'i üksikannuse (35 mg/m^2) manustamist kaugelearenenud kasvaja patsientidele, oli keskmine aeg trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saavutamiseks vastavalt 2 ja 3 tundi.

Lonsurf'i korduvate annuste manustamise farmakokineetilises analüüsis (35 mg/m^2 /annuse kohta manustatuna suu kaudu 2 korda ööpäevas 5 päeval nädalas 2-päevase pausiga 2 nädala jooksul, millele järgneb 14-päevane puhkeperiood; tsükli korratakse 4 nädala pärast) oli trifluridiini kontsentratsioonikõvera alune pindala punktist 0 kuni viimase mõõdetava kontsentratsioonini ($\text{AUC}_{0-\text{viimane}}$) ligikaudu 3 korda kõrgem ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 2 korda kõrgem pärast korduvate annuste manustamist (1 tsükli 12. päev) võrreldes ühekordse manustamisega (1 tsükli 1. päev).

Lonsurf'i manustamisel järjestikuste tsüklitena (2. ja 3. tsükli 12. päev) ei täheldatud tipiratsiilvesinikkloriidi kumuleerumist ning samuti mitte trifluridiini kumuleerumist. Pärast Lonsurf'i korduvate annuste (35 mg/m^2 annuse kohta 2 korda ööpäevas) manustamist kaugelearenenud kasvaja patsientidele, oli keskmine aeg trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saavutamiseks vastavalt 2 ja 3 tundi.

Tipiratsiilvesinikkloriidi olulisus

Lonsurf'i ühekordse annuse manustamisel (35 mg/m^2 /annus) suurenes keskmine trifluridiini $\text{AUC}_{0-\text{viimane}}$ 37-kordselt ja C_{max} 22-kordselt, kusjuures varieeruvus vähenes, võrreldes trifluridiini eraldi manustamisel (35 mg/m^2 /annuse kohta).

Toidu mõju

Lonsurf'i ühekordse annuse 35 mg/m^2 manustamisel 14- le kasvaja patsiendile pärast tavapärase suure rasva- ja kalorisaldusega eine söömist, trifluridiini kontsentratsiooni- aja kõvera alune pindala (AUC) ei muutunud, kuid trifluridiini C_{max} , tipiratsiilvesinikkloriidi C_{max} ja AUC vähenesid

ligikaudu 40% võrreldes patsientidega, kes ei söönud eelnevalt. Kliinilistes uuringutes manustati Lonsurf'i 1 tunni jooksul pärast hommiku- või õhtusöögi manustamist (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Trifluridiini seondumine valkudega plasmas oli üle 96% ning trifluridiin seondus peamiselt inimese seerumi albumiiniga. Tipiratsiilvesinikkloriidi seondumine plasmavalkudega oli alla 8%.

Pärast Lonsurf'i üksikannuse (35 mg/m²) manustamist kaugelearenenud kasvajaga patsientidele oli trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi ilmne jaotusruumala (Vd/F) vastavalt 21 ja 333 liitrit.

Biotransformatsioon

Trifluridiin metaboliseerub peamiselt TPaasi toimel inaktiivseks metaboliidiks FTY. Imendunud trifluridiin metaboliseerus ja eritus uriiniga FTY-na ja trifluridiinglükuroniidisomeeridena. Tuvastati ka teisi metaboliite, nt 5-karboksüüratsiil ja 5-karboksü-2`deoksüüridiin, vähesel määral, kuid nende tase plasmas ja uriinis oli madal või esines vaid jääkidenähtusena.

Tipiratsiilvesinikkloriid ei metaboliseerunud inimese maksa S9 rakkudes ega krüosäilitatud inimese hepatotsüütides. Tipiratsiilvesinikkloriid oli peamine komponent ja 6-hüdroksümetüülüratsiil oli peamine metaboliit inimese plasmas, uriinis ja roojas.

Eritumine

Pärast Lonsurf'i korduvate annuste manustamist soovitatavas annuses ja soovitatava raviskeemi kohaselt, oli trifluridiini keskmine poolväärtusaeg (t_{1/2}) 1.tsükli 1. päeval ja 1.tsükli 12. päeval vastavalt 1,4 ja 2,1 tundi. Tipiratsiilvesinikkloriidi keskmine poolväärtusaeg (t_{1/2}) 1.tsükli 1. päeval ja 1.tsükli 12. päeval olid vastavalt 2,1 ja 2,4 tundi.

Pärast Lonsurf'i üksikannuse (35 mg/m²) manustamist kaugelearenenud kasvajaga patsientidele oli trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi suukaudne kliirens (CL/F) vastavalt 10,5l/h ja 109 l/h. Pärast Lonsurf'i suu kaudu manustamist koos [¹⁴C]-trifluridiiniga, oli kogu radioaktiivsuse kumulatiivne eritumine 60% manustatud annusest. Enamus tuvastatud radioaktiivsusest elimineerus uriiniga (55% annusest) 24 tunni jooksul ning eritumine roojaga ja väljahingatava õhuga oli mõlemal juhul alla 3%.

Pärast Lonsurf'i ühekordse annuse suu kaudu manustamist koos [¹⁴C]-tipiratsiilvesinikkloriidiga, tuvastati radioaktiivsus 77%- l annusest, mis eritus 27% ulatuses uriiniga ning 50% ulatuses roojaga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuse määramise uuringus (15 kuni 35 mg/m² 2 korda ööpäevas), suurenes trifluridiini AUC 0-st kuni 10 tunnini (AUC₀₋₁₀) rohkem kui vastava annuse suurendamise korral eeldati; siiski trifluridiini suukaudne kliirens (CL/F) ja näiline jaotusruumala (Vd/F) olid üldiselt annusevahemikus 20 kuni 35mg/m²muutumatud. Mis puudutab trifluridiini ja tipiratsiili teisi imendumise näitajaid, olid need annusega proportsionaalsed.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Vanus, sugu ja rass

Vastavalt populatsiooni farmakokineetika analüüsile, puudub vanusel, sool kui ka rassil kliiniliselt oluline mõju trifluridiini või tipiratsiilvesinikkloriidi farmakokineetikale.

Neerukahjustus

533-st patsiendist, kes said Lonsurf'i RECURSE uuringus, 306-l patsiendil (57%) oli normaalne neerufunktsioon (CrCl ≥90 ml/min), 178-l patsiendil (33%) oli kerge neerukahjustus (CrCl 60 kuni 89

ml/min) ja 47-l patsiendil (9%) oli mõõdukas neerukahjustus (CrCl 30 kuni 59 ml/min), 2 patsiendi kohta andmed puudusid. Raske neerukahjustusega patsiente uuringusse ei kaasatud.

Vastavalt populatsiooni farmakokineetika analüüsile, oli Lonsurf'i kontsentratsioon kerge neerukahjustusega patsientidel (CrCl = 60 kuni 89 ml/min) sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (CrCl \geq 90ml/min). Mõõduka neerukahjustuse korral täheldati suuremat kontsentratsiooni (CrCl = 30 kuni 59 ml/min). Nii trifluridiini kui tipiratsiilvesinikkloriidi lõplikes mudelites oli eeldatav oluline kaasmuutuja suukaudne kreatiniini kliirens. Keskmise AUC suhteline suhe kerge (n=38) ja mõõduka (n=16) neerukahjustuse korral võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (n=84) oli trifluridiinil vastavalt 1,31 ja 1,43 ja tipiratsiilvesinikkloriidil vastavalt 1,34 and 1,65.

Trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi farmakokineetikat hinnati normaalse neerufunktsiooniga (CrCl \geq 90 ml/min, N=12), kerge neerukahjustusega, (CrCl =60 kuni 89 ml/min, N=12), mõõduka neerukahjustusega (CrCl =30 kuni 59 ml/min, N=11) või raske neerukahjustusega (CrCl =15 kuni 29 ml/min, N=8) vähipatsientidel.

Raske neerukahjustusega patsiendid said kohandatud algannusena 20 mg/m² 2 korda ööpäevas (mida vähendati vastavalt individuaalsele ohutusele ja talvusele 15 mg-ni/m² 2 korda ööpäevas).

Pärast korduvat manustamist suurenes neerukahjustuse toimele trifluridiini kogu kontsentratsioon mõõduka neerukahjustusega patsientidel ning raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 1,6 ja 1,4 korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega; C_{max} püsis sarnane. Pärast korduvat manustamist oli tipiratsiilvesinikkloriidi kogu kontsentratsioon mõõduka neerukahjustusega patsientidel ning raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 2,3 ja 4,1 korda kõrgem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega; see on seotud sellega, et mida suurem on neerukahjustus, seda väiksem on kliirens. Trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi farmakokineetikat ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (CrCl alla 15ml/min või on vajalik dialüüs) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Vastavalt populatsiooni farmakokineetika analüüsile, ei olnud ei trifluridiini kui ka tipiratsiilvesinikkloriidi puhul maksafunktsiooni parameetrid, sealhulgas alkaalne fosfataas (ALP, 36-2322 U/l), aspartaataminotransferaas (ASAT, 11-197 U/l),alaniinaminotransferaas (ALAT, 5-182 U/l), ja kogu bilirubiin (0,17-3,20 mg/dl) olulised kaasmuutujad farmakokineetika parameetrite suhtes. Seerumi albumiini mõjutas olulisel määral trifluridiini kliirensit, negatiivses korrelatsioonis. Madalate albumiini väärtuste korral, mis olid vahemikus 2,2 kuni 3,5 g/dl, oli kliirens vastavalt vahemikus 4,2 kuni 3,1 l/h.

Trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi farmakokineetikat hinnati kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (vastavalt *National Cancer Institute* [NCI] B ja C rühma kriteerium) ja normaalse maksafunktsiooniga vähipatsientidel. Põhinedes märkimisväärse varieeruvusega piiratud andmetele, ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi normaalse maksafunktsiooniga *versus* kerge kuni mõõduka maksafunktsiooniga patsientide farmakokineetikas. Nii trifluridiini kui ka tipiratsiilvesinikkloriidi kasutamisel ei täheldatud seost farmakokineetiliste parameetrite ja ASAT ja/või vere bilirubiini sisalduse vahel. Trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ja kumuleerumise määr olid mõõduka, kerge ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel sarnased. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.2).

Gastrektomia

Gastrektomia mõju farmakokineetilistele parameetritele ei olnud võimalik populatsiooni farmakokineetilise uuringuga uurida, kuna vaid vähestel patsientidel oli teostatud gastrektoomia (1% kogupopulatsioonist).

In vitro koostoimeuuringud

Trifluridiin on TPaasi substraat, kuid ei metaboliseeru tsütokroom 450 (CYP) kaudu. Tipiratsiilvesinikkloriid ei metaboliseeru inimese maksa S9 rakkudes ega krüosäilitatud inimese hepatotsüütides.

In vitro uuringud näitasid, et trifluridiin, tipiratsiilvesinikkloriid ja FTY (trifluridiini inaktiivne metaboliit) ei inhibeeri testitud CYP isovorme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4/5). *In vitro* hindamine näitas, et trifluridiinil, tipiratsiilvesinikkloriidil ja FTY-l puudus induktiivne toime inimese CYP1A2-le, CYP2B6-le või CYP3A4/5-le. Seega oodatavalt ei põhjusta trifluridiin ja tipiratsiilvesinikkloriid CYP-i vahendatud olulist koostoimet ega ole selle sihtmärgiks.

Trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi *in vitro* hindamine teostati kasutades inimese tagasihaarde ja *efflux*-transportereid (trifluridiin koos MDR1, OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP; tipiratsiilvesinikkloriid koos OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 ja BCRP). Vastavalt *in vitro* uuringutele ei käitunud ei trifluridiin ega tipiratsiilvesinikkloriid inimese tagasihaarde ja *efflux*-transporterite inhibiitoritena ega substraatidena, välja arvatud OCT2 ja MATE1 jaoks. Tipiratsiilvesinikkloriid oli OCT2 ja MATE1 inhibiitor *in vitro*, kuid kontsentratsioonid olid oluliselt kõrgemad kui C_{max} inimese vereplasmas tasakaalukontsentratsioonil. OCT2 ja MATE1 inhibitsiooni tõttu, on ebatõenäoline, et see põhjustab soovitatud annustes koostoimeid teiste ravimitega. OCT2 ja MATE1 toimel toimuvat tipiratsiilvesinikkloriidi transporti võib mõjutada Lonsurf'i manustamine koos OCT2 ja MATE1 inhibiitoritega.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Lonsurf'i efektiivsust ja ohutust metastaatilise kolorektaalvähi korral võrreldi kõrge plasmakontsentratsiooni (>mediaan) ja madala plasmakontsentratsiooniga (≤mediaan) rühmade vahel vastavalt trifluridiini mediaansetele AUC väärtusele. Üldine suremus oli soodsam kõrge AUC-rühmas võrreldes madala AUC-rühmaga (üldise suremuse mediaan oli vastavalt 9,3 vs. 8,1 kuud). Jälgimisperioodi jooksul täheldati paremust kõikides AUC rühmades võrreldes platseboga. Suurema kui 3. astme neutroopenia esinemissagedused olid kõrgemad kõrg-trifluridiini AUC-rühmas (47,8%) võrreldes madala-trifluridiini AUC-rühmaga (30,4%).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi toksikoloogiat hinnati rottidel, koertel ja ahvidel. Sihtorganiteks oli lümfaatilised ja hematopoeetilised süsteemid ja seedetrakt. Kõik muutused, sh leukopeenia, aneemia, luuüdi hüpoplaasia, atroofilised muutused lümfaatilistes ja hematopoeetilistes kudedes ja seedetraktis, olid pöörduvad 9 nädala jooksul pärast ravimi võtmise katkestamist. Trifluridiini/tipiratsiilvesinikkloriidi saanud rottidel täheldati hammaste valgenemist, purunemist ja väljakukkumist, seda peetakse närilistele spetsiifiliseks ning see ei ole inimesele oluline.

Kartsinogenees ja mutagenees

Pikaajalisi uuringuid trifluridiini/tipiratsiilvesinikkloriidi potentsiaalse kartsinogeensuse hindamiseks ei ole loomadel teostatud. Trifluridiini genotoksilisust täheldati bakteriaalses pöördmutatsioonitestis, kromosoomide aberratsiooni testis imetajate rakukultuurides ja mikrotoomade testis hiirtel. Seetõttu tuleb Lonsurf'i käsitleda kui potentsiaalset kartsinogeeni.

Reproduktsioonitoksilisus

Loomkatsete tulemused rottidel ei viita trifluridiini ja tipiratsiilvesinikkloriidi toimele isas- ja emasloomade fertiilsusele. Emasloomadel täheldati kõrge annuse manustamisel *corpus luteum*'i ja implanteeruvate embrüote hulga suurenemist, kuid seda ei käsitleta kui kõrvaltoimet (vt lõik 4.6). On näidatud, et Lonsurf'i kliinilistest annustest väiksemates annustes põhjustab embrüo-loote letaalsust ja toksilisust tiinetel rottidel. Sünnieelseid- ja järgseid arengutoksilisuse uuringuid ei ole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseerituditärklis (maisi)
Steariinhape

Õhuke polümeerikate

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos
Makrogool (8000)
Titaandioksiid (E171)
Magneesiumstearaat

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos
Makrogool (8000)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Magneesiumstearaat

Trükitint

Šellak
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Indigokarmiin alumiiniumilakk (E132)
Karnaubavaha
Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/Alumiinium blistris, mis on lamineeritud desikandiga (kaltsiumoksiid), on 10 tabletti.

Iga pakend sisaldab 20, 40 või 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Peske käed pärast tablettide käsitlemist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1096/001-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. aprill 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. detsember 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow
Co. Wicklow
Y14 E284
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lonsurf 15 mg /6,14 mg õhukese polümeerikattega tabletid
trifluridiin/tipiratsiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg trifluridiini ja 6,14 mg tipiratsiili (tipiratsiilvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti
40 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1096/001 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1096/002 40 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1096/003 60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lonsurf 15 mg /6,14 mg tabletid
trifluridiin/tipiratsiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Les Laboratoires Servier

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lonsurf 20 mg /8,19 mg õhukese polümeerikattega tabletid
trifluridiin/tipiratsiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg trifluridiini ja 8,19 mg tipiratsiili
(tipiratsiilvesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati, lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 õhukese polümeerikattega tabletti
40 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/16/1096/004 20 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1096/005 40 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1096/006 60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lonsurf 20 mg /8,19 mg tabletid
trifluridiin/tipiratsiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Les Laboratoires Servier

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lonsurf 15 mg/6,14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Lonsurf 20 mg/8,19 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Trifluridiin/tipiratsiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lonsurf ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lonsurf'i võtmist
3. Kuidas Lonsurf'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lonsurf'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lonsurf ja milleks seda kasutatakse

Lonsurf on teatud vähitüübi keemiaravi ja kuulub ravimite hulka, mida nimetatakse "tsütotoksilised antimetaboliidid".

Lonsurf sisaldab kahte erinevat toimeainet: trifluridiini ja tipiratsiili.

- Trifluridiin peatab vähirakkude kasvu.
- Tipiratsiil takistab kehal trifluridiini lagundada, mis aitab trifluridiinil paremini toimida.

Lonsurf'i kasutatakse täiskasvanutel käärsoole või pärasoolevähi - mõnikord nimetatakse seda "kolorektaalvähi" ja maovähi (sealhulgas söögitoru ja mao ühenduskoha vähi) raviks.

- Seda kasutatakse, kui vähk on levinud ka teistesse kehaosadesse (metastaasid).
- Seda kasutatakse, kui teised ravimid ei ole mõjunud või kui teised ravimid ei ole teile sobivad.

Lonsurf'i võidakse teile manustada kombinatsioonis bevatsizumabiga. On oluline, et te saate lugeda ka bevatsizumabi pakendi infolehte. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Lonsurf'i võtmist

Lonsurf'i ei tohi võtta

- kui te olete trifluridiini, tipiratsiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge võtke Lonsurf'i, kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta. Kui te pole milleski kindel, rääkige oma arstiga enne Lonsurf'i võtmist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti või apteekriga enne Lonsurf[®] manustamist, kui:

- teil on neeruprobleemid;
- teil on maksaprobleemid;

Kui te ei ole milleski kindel, rääkige oma arsti või apteekriga enne Lonsurf[®] võtmist.

Ravi võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimed (vt lõik 4):

- teatud tüüpi vere valgeliblede arvu langus (neutropeenia); need on olulised, et kaitsta keha bakteriaalsete ja seeninfektsioonide vastu. Neutropeenia tagajärjel võivad ilmned palavik (febriline neutropeenia) ja vereinfektsioon (septiline šokk);
- vere punaliblede arvu langus (aneemia);
- trombotsüütide arvu langus veres (trombotsütopeenia); need on olulised verejooksu peatamisel ning tekitavad vigastuste korral verehüüvet;
- seedetrakti probleemid.

Analüüsid ja jälgimine

Teie arst teeb vereanalüüsid enne igat Lonsurf[®] ravitsükli. Uus ravitsükkel algab iga 4 nädala tagant. Analüüsid on vajalikud, kuna Lonsurf võib mõnikord mõjutada teie vererakkude taset.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole näidustatud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ja noorukitel. See ei pruugi neil toimida või olla ohutu.

Muud ravimid ja Lonsurf

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud või taimsete ravimite kohta. See on oluline, kuna Lonsurf võib mõjutada mõnede ravimite toimet. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada Lonsurf[®] toimet.

Kindlasti öelge oma arstile või apteekrile, kui te võtate HIV- raviks kasutatavaid ravimeid, nt zidovudiin. See on oluline, kuna zidovudiin ei pruugi toimida nii hästi, kui te võtate Lonsurf[®].

Rääkige oma arstiga, kas on vajalik üle minna mõnele teisele HIV ravimile.

Kui ülalnimetatut kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Lonsurf[®] võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lonsurf võib kahjustada teie sündimata last. Kui te rasestute, peate koos oma arstiga otsustama, kas Lonsurf[®] ist saadav kasu on olulisem, kui risk kahjustada last. Ärge imetage Lonsurf[®] võtmise ajal, kuna ei ole teada, kas Lonsurf eritub rinnapiima.

Kontratseptsioon

Te ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda. See on oluline, kuna ravim võib kahjustada teie last.

Selle ravimi võtmise ajal peate koos oma partneriga kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Sama tuleb teha ka 6 kuu jooksul pärast ravimi võtmise lõpetamist. Kui teie või teie partner rasestub sellel ajal, peate kohe rääkima oma arsti või apteekriga.

Fertiilsus

Lonsurf võib mõjutada teie võimet last saada. Pidage oma arstiga nõu enne selle ravimi kasutamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas Lonsurf mõjutab teie autojuhtimise- või masinate käsitsemise võimet. Kui te täheldate endal sümptomeid, mis mõjutavad teie keskendumisvõimet ja reaktsiooni, ärge juhtige autot ja käsitsege masinaid.

Lonsurf sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

3. Kuidas Lonsurf'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

- Teie arst määrab teile õige annuse – annus sõltub teie kaalust ja pikkusest ja sellest, kas teil esineb neeruprobleeme.
- Lonsurf on saadaval kahe tugevusena. Arst võib määrata teile vajaliku annuse jaoks mõlemad tugevused.
- Teie arst ütleb mitu tabletti te peate iga kord võtma.
- Te peate võtma 2 annust ööpäevas.

Millal Lonsurf'i võtta

Esimese 2 nädala jooksul võtate te Lonsurf'i 10 päeva ning seejärel on 2-nädalane puhkeperiood. Seda 4-nädalast perioodi nimetatakse tsüklikuks. Spetsiifiline annustamisskeem on järgmine:

- **1. nädal**
 - võtke 2 annust ööpäevas 5 päeva järjest
 - seejärel on 2 vaba päeva – ravimit ei ole vaja võtta
- **2. nädal**
 - võtke 2 annust ööpäevas 5 päeva järjest
 - seejärel on 2 vaba päeva – ravimit ei ole vaja võtta
- **3. nädal**
 - Ravimivaba
- **4. nädal**
 - Ravimivaba

Seejärel algab järgmine 4-nädalane tsükkel sama skeemi järgi.

Kuidas Lonsurf'i võtta

- Võtke ravimit suu kaudu.
- Neelake tabletid tervelt koos klaasitäie veega.
- Võtke 1 tunni jooksul pärast hommiku- või õhtusööki.
- Peske oma käed pärast ravimi käsitlemist.

Kui te võtate Lonsurf'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Lonsurf'i rohkem kui ette nähtud, rääkige otsekohe oma arstiga või minge haiglasse. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Kui te unustate Lonsurf'i võtta

- Kui te unustate annuse võtta, rääkige oma arsti või apteekriga.
- Ärge võtke kahekordset annust vahelejäädud annuse korvamiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Selle ravimi kasutamisel monoterapiiana või kombinatsioonis bevatsizumabiga võivad esineda järgmised kõrvaltoimed:

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge otsekohe oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest (paljud kõrvaltoimed on tuvastatavad vaid vereanalüüsides - nt need, mis mõjutavad teie vererakke):

- Neutropeenia (*väga sage*), febriline neutropeenia (*sage*) ja septiline šokk (*harv*). Sümptomiteks on külmavärinad, palavik, higistamine või muud bakteriaalsed või seennakkuse infektsiooninähud (vt lõik 2).
- Aneemia (*väga sage*). Sümptomiteks on hingeldus, väsimus või kahvatus (vt lõik 2).
- Oksendamine (*väga sage*) ja kõhulahtisus (*väga sage*), mille raskekujuline või püsiv esinemine võib viia dehüdratsiooni tekkeni.
- Rasked seedetrakti probleemid: kõhuvalu (*sage*), astsiit (*harv*), koliit (*aeg-ajalt*), äge pankreatiit (*harv*), soolesulgus (*aeg-ajalt*) ja mittetäielik soolesulgus (*harv*). Sümptomiteks on tugev mao- ja kõhuvalu, mis võib olla seotud oksendamise, blokeeritud või osaliselt ummistunud soolega, palaviku või kõhutursega.
- Trombotsütopeenia (*väga sage*). Sümptomiteks on ebatavalised verevalumid või verejooksud (vt lõik 2).
- Kopsuemboolia (*aeg-ajalt*): verehüübed kopsus. Sümptomiteks on hingeldus ja valu rinnus või jalgades.
- Patsientidel on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Sümptomiteks on hingamisraskused, õhupuudus koos kõha või palavikuga.

Mõned nendest rasketest kõrvaltoimetest võivad põhjustada surma.

Muud kõrvaltoimed

Informeerige oma arsti, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest. Paljusid neid kõrvaltoimetest on võimalik tuvastada analüüsides teostamisega - nt neid, mis mõjutavad teie vererakkude arvu. Teie arst jälgib nende kõrvaltoimete esinemist teie analüüsides.

Väga sage: võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st:

- isukaotus
- väsimuse tunne (väsimus)
- iiveldus
- vere valgeliblede (leukotsüütide) arvu langus - suurendab infektsiooniriski
- suu limaskestade turse.

Sage: võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st:

- palavik
- juuste väljalangemine
- kaalulangus
- maitsetundlikkuse muutused
- kõhukinnisus
- halb enesetunne
- madal albumiinitase veres
- bilirubiinisalduse suurenemine veres – võib põhjustada naha ja silmade kollasust
- vere valgeliblede (lümfotsüütide) arvu langus suurendab infektsiooniriski
- käte, jalgade või jalalabade turse
- suuvalu või -probleemid
- nina, suu, kurgu, silmade, tupe, kopsude või soolestiku limaskestade turse
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

- valgud uriinis
- lööve, sügelev või kuiv nahk
- õhupuuduse tunne, hingamisteede või kopsude põletik, rindkereinfektsioonid
- viirusinfektsioon
- liigeste valu
- pearinglus, peavalu
- kõrge vererõhk
- suuhaavandid
- lihasvalu

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st:

- madal vererõhk
- vereanalüüside tulemused, mis viitavad vere hüübimise probleemidele, mistõttu on teil suurem veritsuse risk
- tuntav südamerütm, valu rinnus
- südamelöögisageduse ebatavaline suurenemine või vähenemine
- vere valgeliblede arvu suurenemine
- vere valgeliblede (monotsüütide) arvu suurenemine
- laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse muutused veres
- fosfaatide, naatriumi, kaaliumi või kaltsiumi väike sisaldus teie veres
- monotsüütideks nimetatavate vere valgeliblede arvu vähenemine - võib suurendada infektsiooniriski
- veresuhkru (hüperglükeemia), uurea, kreatiniini ja kaaliumi sisalduse suurenemine veres
- vereanalüüside tulemused, mis viitavad põletikule (C-reaktiivse valguga suurenemine)
- "pöörlemise" tunne (vertiigo)
- tilkuv nina või ninaverejooks, ninakõrvalkoobaste probleemid
- kähe kurk, kähe hääl, hääleprobleemid
- silma punetus ja sügelus, silmainfektsioonid, vesised silmad
- dehüdratsioon
- puhitised, kõhugaasid, seedehäired
- seedetrakti alumise osa põletik
- sooleturse- või veritsus
- söögitoru- või maopõletik või suurenenud maohappe hulk, refluks
- valulik keel, öökimine
- hammaste lagunemine, hammaste probleemid, igemeinfektsioonid
- nahaõhetus
- valu või ebamugavustunne teie kätes või jalgades
- valu, sh vähiga seotud valu
- luuvalu, lihaseõrkus või spasmid
- külmatunne
- vöötohatis (valu ja villine lööve nahal närvikanalite kohal, mida põhjustab *herpes zoster*'i viirus)
- maksahäired
- sapijuha põletik või infektsioon
- neerupuudulikkus
- kõha, ninakõrvalkoobaste, kurgu põletik
- põieinfektsioon
- veri uriinis
- urineerimisprobleemid (uriinipeetus), võimetus kontrollida põit (uriinipidamatus)
- menstruaaltsükli muutused
- ärevus
- mitte-tõsised neuroloogilised häired
- kublaline sügelev lööve, nõgestõbi, akne
- üleliigne higistamine, küüneprobleemid
- une- ja uinumishäired

- tuimus või torkimistunne kätes või jalgades
- peopesade ja jalataldade punetus, turse ja valu (käte- jalgade sündroom).

Harv: võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st

- maopõletik- ja infektsioon
- “Sportlase jalg”- jalalaba seeninfektsioon, pärmseene infektsioonid
- granulotsüütideks nimetatavate vere valgeliblede arvu vähenemine- võib suurendada infektsiooniriski
- turse või valu suures varbas
- liigeste turse
- soola sisalduse suurenemine veres
- põletustunne, ebameeldiv, suurenenud või vähenenud puuetundlikkus
- minestamine (sünkoop)
- nägemishäired nagu hägune nägemine, topeltnägemine, vähenenud nägemine, katarakt
- kuivad silmad
- kõrvavalu
- seedetrakti ülemise osa põletik
- seedetrakti ülemise või alumise osa valu
- vedeliku kogunemine kopsu
- halb hingeõhk, igemete probleemid, veritsevad igemed
- polüübid suus
- soolestiku põletik või veritsus
- sapijuha läbimõõdu suurenemine
- kublaline nahalööve, villid, nahakoorumine
- valgustundlikkus
- põiepõletik
- muutused uriiniproovis
- verehüübed, nt ajus või jalgades
- muutused südametöös (EKG - elektrokardiogramm)
- madal valgutase veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitamissüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lonsurf'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lonsurf sisaldab

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg õhukese polümeerikattega tablett

- Toimeained on trifluridiin ja tipiratsiil. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg trifluridiini ja 6,14 mg tipiratsiili.
- Abiained on:
 - Tableti tuum - laktoosmonohüdraat, eelželatiniseerituditärklis (maisi), steariinhape (vt lõik 2 "Lonsurf sisaldab laktoosi").
 - Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, makrogool (8000), titaandioksiid (E171) ja magneesiumstearaat.
 - Trükitint - šellak, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), indigokarmiin alumiiniumilakk (E132), karnaubavaha, talk.

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg õhukese polümeerikattega tablett

- Toimeained on trifluridiin ja tipiratsiil. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg trifluridiini ja 8,19 mg tipiratsiili.
- Abiained on:
 - Tableti tuum - laktoosmonohüdraat, eelželatiniseerituditärklis (maisi), steariinhape (vt lõik 2 "Lonsurf sisaldab laktoosi").
 - Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, makrogool (8000), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid ja magneesiumstearaat.
 - Trükitint - šellak, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), indigokarmiin alumiiniumilakk (E132), karnaubavaha, talk.

Kuidas Lonsurf välja näeb ja pakendi sisu

Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg on valge kaksikkumer ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on trükitud halli tindiga "15" ning teisele küljele "102" ja "15 mg".

Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg on kahvatupunane kaksikkumer ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on trükitud halli tindiga "20" ning teisele küljele "102" ja "20 mg".

Iga pakend sisaldab 20 õhukese polümeerikattega tabletti (2 blistrit, mis sisaldab 10 tabletti) või 40 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blistrit, mis sisaldab 10 tabletti) 60 õhukese polümeerikattega tabletti (6 blistrit, mis sisaldab 10 tabletti). Iga blisterpakend sisaldab desikanti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Prantsusmaa

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien S.A. Servier Benelux N.V.	Lietuva UAB "SERVIER PHARMA"
---	--

Tel: +32 (0)2 529 43 11	Tel: +370 (5) 2 63 86 28
България Сервие Медикал ЕООД Тел.: +359 2 921 57 00	Luxembourg/Luxemburg S.A. Servier Benelux N.V. Tel: +32 (0)2 529 43 11
Česká republika Servier s.r.o. Tel: +420 222 118 111	Magyarország Servier Hungaria Kft. Tel: +36 1 238 7799
Danmark Servier Danmark A/S Tlf: +45 36 44 22 60	Malta V.J. Salomone Pharma Ltd Tel: + 356 21 22 01 74
Deutschland Servier Deutschland GmbH Tel: +49 (0)89 57095 01	Nederland Servier Nederland Farma B.V. Tel: +31 (0)71 5246700
Eesti Servier Laboratories OÜ Tel:+ 372 664 5040	Norge Servier Danmark A/S Tlf: +45 36 44 22 60
Ελλάδα ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ Τηλ: +30 210 939 1000	Österreich Servier Austria GmbH Tel: +43 (1) 524 39 99
España Laboratorios Servier S.L. Tel: +34 91 748 96 30	Polska Servier Polska Sp. z o.o. Tel: +48 (0) 22 594 90 00
France Les Laboratoires Servier Tel: +33 (0)1 55 72 60 00	Portugal Servier Portugal, Lda Tel.: +351 21 312 20 00
Hrvatska Servier Pharma, d. o. o. Tel.: +385 (0)1 3016 222	România Servier Pharma SRL Tel: +4 021 528 52 80
Ireland Servier Laboratories (Ireland) Ltd. Tel: +353 (0)1 663 8110	Slovenija Servier Pharma d. o. o. Tel.: +386 (0)1 563 48 11
Ísland Servier Laboratories c/o Icepharma hf Sími: +354 540 8000	Slovenská republika Servier Slovensko spol. s r.o. Tel.:+421 (0) 2 5920 41 11
Italia Servier Italia S.p.A. Tel: +39 06 669081	Suomi/Finland Servier Finland Oy P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80
Κύπρος C.A. Papaellinas Ltd. Τηλ: +357 22741741	Sverige Servier Sverige AB Tel : +46 (0)8 522 508 00
Latvija	United Kingdom (Northern Ireland)

SIA Servier Latvia Tel: +371 67502039	Servier Laboratories (Ireland) Ltd. Tel: +44 (0)1753 666409
--	--

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.