

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmuhúðaðar töflur

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af tríflúridíni og 6,14 mg af tipiracíli (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 90,735 mg af laktósaeinhýdrati.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af tríflúridíni og 8,19 mg af tipiracíli (sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 120,980 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmuhúðaðar töflur

Taflan er hvít, kúpt báðum megin, kringlótt, filmuhúðuð tafla, 7,1 mm í þvermál og 2,7 mm á þykkt, með „15“ prentað á aðra hliðina og „102“ og „15 mg“ á hina hliðina, með gráu bleki.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmuhúðaðar töflur

Taflan er fölráuð, kúpt báðum megin, kringlótt, filmuhúðuð tafla, 7,6 mm í þvermál og 3,2 mm á þykkt, með „20“ prentað á aðra hliðina og „102“ og „20 mg“ á hina hliðina, með gráu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Krabbamein í ristli eða endaparmi

Lonsurf er ætlað til notkunar ásamt bevacizúmabi til meðferðar við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum sem áður hafa fengið tvenns konar krabbameinsmeðferð, þ.m.t. meðferð sem byggir á flúorópýrimidín-, oxaliplátín- eða írínótekan-lyfjum, VEGF hemlum og/eða EGFR hemlum.

Lonsurf er ætlað til einlyfjameðferðar við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með eða eru ekki taldir koma til greina til meðferðar með tiltækum meðferðarúrræðum, þ.m.t. krabbameinslyfjameðferð sem byggist á flúorópýrimidíni, oxaliplátíni eða írínótekani, VEGF hemlum eða EGFR hemlum.

Magakrabbamein

Lonsurf er ætlað til einlyfjameðferðar við magakrabbameini með meinvörpum, þ.m.t. kirtilkrabbameini á mótum maga og vélinda, hjá fullorðnum sjúklingum sem áður hafa fengið a.m.k. tvenns konar altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu læknar með reynslu af notkun krabbameinslyfja eiga að ávísa Lonsurf.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af Lonsurf handa fullorðnum, sem einlyfjameðferð eða ásamt bevacizúmabi, er 35 mg/m² til inntöku tvisvar á dag á dögum 1 til 5 og dögum 8 til 12 í hverri 28 daga meðferðarloftu, þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram (sjá kafla 4.4).

Þegar Lonsurf er notað ásamt bevacizúmabi til meðferðar við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum á skammtur af bevacizúmabi að vera 5 mg/kg líkamsþyngdar, gefinn á 2 vikna fresti. Nauðsynlegt er að kynna sér lyfjaupplýsingarnar fyrir bevacizúmab.

Skammtar eru reiknaðir út frá flatarmáli líkamsyfirborðs (body surface area, BSA) (sjá töflu 1). Skammtar mega ekki vera stærri en 80 mg.

Ef gleymist eða hætt er við að taka skammta á ekki að bæta það upp.

Tafla 1 – Upphafsskammtar reiknaðir út frá flatarmáli líkamsyfirborðs (BSA)

Upphafsskammtur	BSA (m ²)	Skammtur í mg (2x á dag)	Töflur í hverjum skammti (2x á dag)		Heildardagsskammtur (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	

Ráðlagðar skammtabreytingar

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum einstaklingsbundið með tilliti til öryggis og þols.

Heimilt er að minnka skammta að hámarki 3 sinnum, í lágmarksskammt sem nemur 20 mg/m² tvisvar á dag. Ekki er heimilt að auka skammta á ný eftir að þeir hafa verið minnkaðir.

Ef fram koma eituráhrif á blóðmynd eða önnur líffæraakerfi á að fylgja skilyrðum fyrir skammtahléi, töku lyfsins aftur eftir hlé og skammtaminnkun sem sett eru fram í töflum 2, 3 og 4.

Tafla 2 - Skilyrði fyrir skammtahléi og töku lyfsins aftur eftir hlé vegna eituráhrifa á blóðmynd sem tengjast mergbælingu

Breyta	Skilyrði fyrir skammtahléi	Skilyrði fyrir töku lyfsins aftur eftir hlé ^a
Daufkyrningafjöldi	<0,5 × 10 ⁹ /l	≥1,5 × 10 ⁹ /l
Blóðflagnafjöldi	<50 × 10 ⁹ /l	≥75 × 10 ⁹ /l

^a Skilyrði fyrir töku lyfsins aftur eftir hlé eiga við upphaf næstu meðferðarloftu hjá öllum sjúklingum, óháð því hvort skilyrði fyrir skammtahléi voru uppfyllt.

Tafla 3 – Ráðlagðar breytingar á skömmtun Lonsurf við aukaverkanir á blóðmynd eða önnur líffærakerfi

Aukaverkun	Ráðlagðar skammtabreytingar
<ul style="list-style-type: none"> • Daufkyrningafæð með hita • 4. stigs daufkyrningafæð ($<0,5 \times 10^9/l$) eða blóðflagnafæð ($<25 \times 10^9/l$) (skv. CTCAE*) sem leiðir til meira en 1 viku seinkunar á upphafi næstu meðferðarlotu • 3. eða 4. stigs aukaverkun (skv. CTCAE*) á önnur líffærakerfi en blóð; nema 3. stigs ógleði og/eða uppköst sem stjórn næst á með ógleðistillandilyfjum eða niðurgangur sem svarar hægðastemmandi lyfjameðferð 	<ul style="list-style-type: none"> • Gera á hlé á skömmtun þar til eituráhrif hafa minnkað í 1. stigs eða upphafsástand. • Þegar skömmtun er hafin á ný á að minnka skammta um 5 mg/m²/skammt frá fyrri skammtastærð (tafla 4). • Leyfilegt er að minnka skammta í að lágmarki 20 mg/m²/skammt tvisvar á dag (eða 15 mg/m²/skammt tvisvar á dag við alvarlega skerta nýrnastarfsemi). • Ekki á að auka skammta eftir að þeir hafa verið minnkaðir.

* Sameiginleg viðmið fyrir aukaverkanir (common terminology criteria for adverse events)

Tafla 4 – Minnkun skammta miðað við flatarmál líkamsyfirborðs (BSA)

Minnkaður skammtur	BSA (m ²)	Skammtur í mg (2x á dag)	Töflur í hverjum skammti (2x á dag)		Heildardagsskammtur (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
1. stig skammtaminnkunar: Úr 35 mg/m² í 30 mg/m²					
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
≥2,29	70	2	2	140	
2. stig skammtaminnkunar: Úr 30 mg/m² í 25 mg/m²					
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. stig skammtaminnkunar: Úr 25 mg/m² í 20 mg/m²					
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 Við heildardagsskammt sem nemur 50 mg eiga sjúklingar að taka 1 x 20 mg/8,19 mg töflu að morgni og 2 x 15 mg/6,14 mg töflur að kvöldi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

- *Vægt skert nýrnastarfsemi (CrCl 60 til 89 ml/mín.) eða miðlungi alvarlega skert nýrnastarfsemi (CrCl 30 til 59 ml/mín.)*

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti handa sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

- *Alvarlega skert nýrnastarfsemi (CrCl 15 til 29 ml/mín.)*

Ráðlagður upphafsskammtur handa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er 20 mg/m² tvisvar á dag (sjá kafla 4.4 og 5.2). Leyfilegt er að minnka skammt einu sinni í lágmarksskammt sem nemur 15 mg/m² tvisvar á dag, einstaklingsbundið með tilliti til öryggis og þols (sjá töflu 5). Ekki er leyfilegt að auka skammta aftur eftir að þeir hafa verið minnkaðir.

Ef fram koma eituráhrif á blóð og/eða önnur líffæri eiga sjúklingar að fara eftir skilyrðum um hvernig gera á hlé á skömmtun, hefja hana á ný og minnka skammta, sem koma fram í töflu 2, töflu 3 og töflu 5.

Tafla 5 – Upphafsskammtar og skammtaminnkun hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, miðað við líkamsyfirborð

Minnkaður skammtur	Líkamsyfirborð (m ²)	Skammtur í mg (2 x á dag)	Töflur í hverjum skammti (2 x á dag)		Heildardagskammtur (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Upphafsskammtur					
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
Skammtaminnkun: Úr 20 mg/m² í 15 mg/m²					
15 mg/m ²	<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 Við heildardagskammt sem nemur 50 mg eiga sjúklingar að taka 1 x 20 mg/8,19 mg töflu að morgni og 2 x 15 mg/6,14 mg töflur að kvöldi.

- *Nýrnasjúkdómur á lokastigi (CrCl minni en 15 ml/mín. eða þarfnast blóðskilunar)*

Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi lyfið þar sem ekki liggja fyrir gögn um notkun þess hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

- *Vægt skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti handa sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

- *Miðlungi alvarlega eða alvarlega skert lifrarstarfsemi*

Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar lyfið (í flokki C og D samkvæmt viðmiðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute [NCI] Criteria Group C and D) skilgreindir með heildar gallrauða > 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN)) vegna þess að aukin tíðni 3. eða 4. stigs gallrauðadreyra (hyperbilirubinaemia) hefur sést hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar, þó þetta byggir á mjög takmörkuðum upplýsingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti handa sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Upplýsingar um verkun og öryggi hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Börn

Engin viðeigandi not eru fyrir Lonsurf við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum eða magakrabbameini með meinvörpum hjá börnum.

Kynþáttur

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti vegna kynþáttar sjúklings (sjá kafla 5.1 og 5.2). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun Lonsurf handa sjúklingum af svörtum kynþætti, en engin líffræðileg rök benda til þess að búast megi við mun á þeim undirhópi og heildarþýðinu.

Lyfjagjöf

Lonsurf er til innöku. Taka á töflurnar með glasi af vatni innan 1 klukkustundar eftir máltíð að morgni og að kvöldi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Beinmergsbæling

Lonsurf olli aukinni tíðni mergbælingar, þ.m.t. blóðleysi, daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð og blóðflagnafæð.

Gera á fulla blóðfrumtalningu áður en meðferð er hafin og eftir þörfum til að fylgjast með eituráhrifum, að lágmarki fyrir upphaf hvernar meðferðarlostu.

Ekki má hefja meðferð ef heildarfjöldi daufkyrninga er $< 1,5 \times 10^9/l$, ef blóðflagnafjöldi er $< 75 \times 10^9/l$ eða ef sjúklingurinn er með 3. eða 4. stigs eituráhrif á önnur líffærakerfi en blóð af fyrri meðferð, sem ekki hafa batnað og skipta máli klínískt.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar eftir Lonsurf meðferð (sjá kafla 4.8). Að því gefnu að meirihlutinn hafi verið tilkynntur í tengslum við beinmergsbælingu á að fylgjast vandlega með ástandi sjúklingsins og grípa til viðeigandi aðgerða ef klínískt tilefni er til, svo sem sýklalyfja eða kyrningavaxtarþáttar (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF). Í RE COURSE-rannsókninni var 9,4% þeirra sjúklingsa sem fengu Lonsurf gefið G-CSF, aðallega í lækningaskyni, í TAGS-rannsókninni var það hlutfall 17,3% og í SUNLIGHT-rannsókninni var það 19,5%. Í SUNLIGHT-rannsókninni var 29,3% þeirra sjúklingsa sem fengu Lonsurf ásamt bevacizúmabi gefið G-CSF, þar af 16,3% í lækningaskyni.

Eituráhrif á meltingarfæri

Lonsurf olli aukinni tíðni eituráhrifa á meltingarfæri, þ.m.t. ógleði, uppköst og niðurgangur.

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með ógleði, uppköst, niðurgang eða önnur eituráhrif á meltingarfæri og grípa til ógleðistillandilyfja, hægðastillandi lyfja eða annarra aðgerða, svo sem gjöf uppþótarvökva eða blóðsalta, ef klínískt tilefni er til. Breyta á skömmtun (seinka skömmtum og/eða minnka þá) eftir þörfum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lonsurf er ekki ráðlagt til notkunar handa sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjúklingar með úthreinsun kreatíníns [CrCl] <15 ml/mín. eða sem þurfa á skilun að halda) þar sem notkun Lonsurf hjá slíkum sjúklingum hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

Heildartíðni aukaverkana var svipuð hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥90 ml/mín), vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl = 60 til 89 ml/mín.) og miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl = 30 til 59 ml/mín.). Tíðni alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til skammtabreytinga hafði þó tilhneigingu til að aukast með vaxandi skerðingu á nýrnastarfsemi. Að auki sást aukin útsetning fyrir tríflúridíni og tipiracíl hýdróklóríði hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi, borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi eða vægt skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Öryggissnið sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl = 15 til 29 ml/mín.) og breyttan upphafsskammt sem nam 20 mg/m² tvisvar á dag var í samræmi við öryggissnið Lonsurf hjá sjúklingum með eðlilega eða vægt skerta nýrnastarfsemi. Útsetning þeirra fyrir tríflúridíni var svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og útsetning þeirra fyrir tipiracíl hýdróklóríði var meiri en hjá sjúklingum með eðlilega, vægt skerta eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Fylgjast á vandlega með sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá meðferð með Lonsurf og fylgjast á örur með eituráhrifum á blóðmynd hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Lonsurf er ekki ráðlagt til notkunar handa sjúklingum með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar (samkvæmt flokkum C og D í skilyrðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute [NCI] Criteria Group C and D) skilgreindir með heildar gallrauða > 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN)) vegna þess að aukin tíðni 3. eða 4. stigs gallrauðadreyra (hyperbilirubinaemia) hefur sést hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar, þó þetta byggi á mjög takmörkuðum upplýsingum (sjá kafla 5.2).

Prótein í þvagi

Ráðlagt er að fylgjast með próteini í þvagi með prófstrimlum (dipstick) áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur (sjá kafla 4.8).

Laktósaóþol

Lonsurf inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir benda til þess að tríflúridín, tipiracíl hýdróklóríð og 5-[tríflúorómetýl] úracíl (FTY) hindri ekki virkni cýtókróm P450 (CYP) ísóensím hjá mönnum. *In vitro* mat benti til þess að tríflúridín, tipiracíl hýdróklóríð og FTY hafi engin virkjandi (inductive) áhrif á CYP ísóensím hjá mönnum (sjá kafla 5.2).

In vitro rannsóknir benda til þess að tríflúridín sé hvarfefni fyrir nukleósiðflutningspróteinin CNT1, ENT1 og ENT2. Því á að gæta varúðar við notkun lyfja sem milliverka við þessi flutningsprótein. Tipiracíl hýdróklóríð er hvarfefni fyrir OCT2 og MATE1 og því gæti þéttni verið aukin ef Lonsurf er gefið samtímis efnum sem hindra OCT2 eða MATE1.

Gæta þarf varúðar við notkun lyfja sem eru hvarfefni fyrir týmidín kínasa hjá mönnum, t.d. zidovúdín. Séu slík lyf eru notuð samtímis Lonsurf geta þau keppt við virka efnið, tríflúridín, um virkjun af völdum týmidín kínasa. Við notkun veirulyfja sem eru hvarfefni fyrir týmidín kínasa hjá mönnum þarf því að fylgjast með hugsanlega minnkaðri virkni veirulyfsins og íhuga að skipta yfir í annað veirulyf sem er ekki hvarfefni fyrir týmidín kínasa hjá mönnum, svo sem lamivúdín, dídánósín eða abacavír (sjá kafla 5.1).

Ekki er vitað hvort Lonsurf getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarnalyfja. Því þurfa konur sem nota hormónagetnaðarvarnalyf einnig að nota sæðishindrandi getnaðarvarnir.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Niðurstöður dýrarannsóknna benda til þess að tríflúridín geti valdið fósturskaða ef það er notað á meðgöngu. Konur eiga að forðast þungun meðan þær taka Lonsurf og í allt að 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur. Því þurfa konur á barneignaraldri að nota mjög örugga getnaðarvörn meðan þær taka Lonsurf og í 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur. Ekki er enn vitað hvort Lonsurf getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna og því þurfa konur sem nota hormónagetnaðarvarnir líka að nota sæðishindrandi getnaðarvörn.

Karlkyns sjúklingar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni er hætt.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun Lonsurf á meðgöngu. Samkvæmt verkunarhætti tríflúridíns leikur grunur á að það valdi meðfæddum vansköpunum ef það er gefið á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki á að nota Lonsurf á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með Lonsurf.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort Lonsurf eða umbrotsefni þess berast í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að tríflúridín, tipiracíl hýdróklóríð og/eða umbrotsefni þeirra berast í mjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir brjóstabörn. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Lonsurf stendur.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Lonsurf á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til þess að Lonsurf hafi áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvendýrum (sjá kafla 5.3). Benda á sjúklingum sem vilja eignast barn á að leita sér ráðgjafar um barneignir og frystingu annað hvort eggfrumna eða sáðfrumna áður en meðferð með Lonsurf er hafin.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lonsurf hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta, sundl og lasleiki geta komið fram meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegustu aukaverkanir sem sést hafa hjá sjúklingum sem fengu Lonsurf eru beinmergsbæling og eitúráhrif á meltingarfæri (sjá kafla 4.4).

Lonsurf sem einlyfjameðferð

Öryggissnið Lonsurf sem einlyfjameðferðar er byggt á sameinuðum gögnum frá 1.114 sjúklingum með krabbamein í ristli, endaparmi eða maga með meinvörpum í III. stigs klínískum samanburðarrannsóknnum.

Algengustu aukaverkanir sem sést hafa ($\geq 30\%$) eru daufkyrningafæð (53% [34% ≥ 3 . stigs]), ógleði (31% [1% ≥ 3 . stigs]), þreyta (31% [4% ≥ 3 . stigs]) og blóðleysi (30% [11% ≥ 3 . stigs]).

Algengustu aukaverkanir ($\geq 2\%$) sem leiddu til þess að meðferð var hætt, skammtar minnkaðir, skömmtum seinkað eða hlé gert á meðferð voru daufkyrningafæð, blóðleysi, þreyta, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, niðurgangur og ógleði.

Lonsurf ásamt bevacizúmabi

Öryggissnið Lonsurf ásamt bevacizúmabi er byggt á gögnum frá 246 sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum í III. stigs klínísku samanburðarrannsókninni (SUNLIGHT). Algengustu aukaverkanir sem sést hafa ($\geq 30\%$) eru daufkyrningafæð (69% [48% ≥ 3 . stigs]), þreyta (35% [3% ≥ 3 . stigs]) og ógleði (33% [1% ≥ 3 . stigs]).

Algengustu aukaverkanir ($\geq 2\%$) sem leiddu til þess að meðferð var hætt, skammtar minnkaðir, skömmtum frestað eða hlé gert á skömmtum Lonsurf þegar lyfið var notað ásamt bevacizúmabi voru daufkyrningafæð, þreyta, blóðflagnafæð, ógleði og blóðleysi.

Þegar Lonsurf var notað ásamt bevacizúmabi jókst tíðni eftirtalinna aukaverkana, borið saman við einlyfjameðferð með Lonsurf: daufkyrningafæð (69% borið saman við 53%), alvarleg daufkyrningafæð (48% borið saman við 34%), blóðflagnafæð (24% borið saman við 16%) og munnbólga (11% borið saman við 6%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem sáust hjá 533 sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum sem fengu meðferð í REOURSE-rannsókninni, sem var III. stigs klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, 335 sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum sem fengu meðferð í TAGS-rannsókninni, sem var III. stigs klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, 246 sjúklingum sem fengu Lonsurf sem einlyfjameðferð og 246 sjúklingum sem fengu Lonsurf ásamt bevacizúmabi til meðferðar við krabbameini í ristli eða endaparmi með meinvörpum í III. stigs klínísku samanburðarrannsókninni (SUNLIGHT) eru taldar upp í töflu 6. Þær eru flokkaðar eftir líffærakerfum og er viðeigandi hugtak samkvæmt MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory) notað til að lýsa tiltekinni aukaverkun ásamt samheitum og tengdum kvillum.

Aukaverkanir sem vitað er að geta komið fram við notkun Lonsurf eins sér eða við notkun bevacizúmabs geta komið fram við meðferð með þessum lyfjum saman, jafnvel þó þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknnum á samsettu meðferðinni.

Aukaverkanir voru flokkaðar eftir tíðni. Tíðniflokkar voru eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) og mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Tafla 6 - Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Lonsurf í klínískum rannsóknum

Líffæraflokkur (MedDRA) ^a	Aukaverkun	Tíðni	
		Einlyfjameðferð	Meðferð ásamt bevacizúmabi
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í neðri hluta öndunarvegjar	Algengar	-
	Blóðsýking með daufkyrningafæð	Sjaldgæfar	-
	Sýking í gallgöngum	Sjaldgæfar	-
	Sýking	Sjaldgæfar	Algengar
	Þvagfærasýking	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Bakteríusýking	Sjaldgæfar	-
	Hvítsveppasýking (Candida)	Sjaldgæfar	-
	Tárubólga	Sjaldgæfar	-
	Ristill	Sjaldgæfar	-
	Inflúensa	Sjaldgæfar	-
	Sýking í efri hluta öndunarvegjar	Sjaldgæfar	-
	Smitandi garnabólga	Mjög sjaldgæfar	-
	Blóðeitrunarlost ^b	Mjög sjaldgæfar	-
	Tannholdsbólga	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Fótsveppir	Mjög sjaldgæfar	-
	Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Krabbameinstengdir verkir	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar
	Daufkyrningafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
	Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Algengar
	Blóðflagnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar
	Daufkyrningafæð með hita	Algengar	Sjaldgæfar
	Eitilfrumnafæð	Algengar	Algengar
	Blóðfrumnafæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Rauðkornafæð	Sjaldgæfar	-
	Hvítfrumnafjöld	Sjaldgæfar	-
	Einkjörnungafæð	Sjaldgæfar	-
	Einkjörnungager (monocytosis)	Sjaldgæfar	-
	Kyrningafæð	Mjög sjaldgæfar	-
	Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar
Minnkuð þéttni albúmins í blóði		Algengar	Sjaldgæfar
Ofþornun		Sjaldgæfar	-
Of hár blóðsykur		Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Of mikið kalíum í blóði		Sjaldgæfar	-
Of lítið kalsíum í blóði		Sjaldgæfar	-
Of lítið kalíum í blóði		Sjaldgæfar	-
Of lítið natríum í blóði		Sjaldgæfar	-
Of lítið fosfat í blóði		Sjaldgæfar	-
Þvagsýrugigt		Mjög sjaldgæfar	-
Of mikið natríum í blóði		Mjög sjaldgæfar	-
Geðræn vandamál	Kvíði	Sjaldgæfar	-
	Svefnleysi	Sjaldgæfar	-
Taugakerfi	Bragðtruflanir	Algengar	Algengar
	Sundl	Sjaldgæfar	Algengar
	Höfuðverkur	Sjaldgæfar	Algengar

Líffæraflokkur (MedDRA) ^a	Aukaverkun	Tíðni	
		Einlyfjameðferð	Meðferð ásamt bevacizúmabi
	Útlægur taugakvilli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Náladofi (paraesthesia)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Svefnhöfgi (lethargy)	Sjaldgæfar	-
	Eituráhrif á taugar	Sjaldgæfar	-
	Sviði	Mjög sjaldgæfar	-
	Röskun á tilfinningu (dysaesthesia)	Mjög sjaldgæfar	-
	Ofurnæmi (hyperaesthesia)	Mjög sjaldgæfar	-
	Vannæmi (hypoesthesia)	Mjög sjaldgæfar	-
	Yfirlið	Mjög sjaldgæfar	-
Augu	Drer á auga	Mjög sjaldgæfar	-
	Tvísýni	Mjög sjaldgæfar	-
	Augþurrkur	Mjög sjaldgæfar	-
	Þokusýn	Mjög sjaldgæfar	-
	Skert sjónskerpa	Mjög sjaldgæfar	-
Eyru og vöndarhús	Svimi	Sjaldgæfar	-
	Óþægindi í eyrum	Mjög sjaldgæfar	-
Hjarta	Hjartaöng	Sjaldgæfar	-
	Hjartsláttartruflanir	Sjaldgæfar	-
	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar	-
Æðar	Háþrýstingur	Sjaldgæfar	Algengar
	Andlitsroði	Sjaldgæfar	-
	Lágþrýstingur	Sjaldgæfar	-
	Blóðrek	Mjög sjaldgæfar	-
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði	Algengar	Algengar
	Lungnasegarek ^b	Sjaldgæfar	-
	Raddtruflun (dysphonia)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Hósti	Sjaldgæfar	-
	Blóðnasir	Sjaldgæfar	-
	Nefrennsli	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Munn- og kokverkir	Mjög sjaldgæfar	-
	Fleiðruútlæði	Mjög sjaldgæfar	-
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar
	Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar
	Kviðverkir	Algengar	Algengar
	Munnbólga	Algengar	Mjög algengar
	Hægðatregða	Algengar	Algengar
	Garnastífla (ileus)	Sjaldgæfar	-
	Blæðing í maga og þörmum	Sjaldgæfar	-
	Ristilbólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Sár í munni	Sjaldgæfar	Algengar
	Munnkvilli	Sjaldgæfar	Algengar
	Uppþemba	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Bólga í endaparmi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Meltingartruflanir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Vindgangur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Magabólga	Sjaldgæfar	-
	Vélindabakflæði	Sjaldgæfar	-
	Tungubólga	Sjaldgæfar	-
	Skert magatæming	Sjaldgæfar	-
	Sjúklingur kúgast	Sjaldgæfar	-
	Tannkvilli	Sjaldgæfar	-

Lífæraflokkur (MedDRA) ^a	Aukaverkun	Tíðni	
		Einlyfjameðferð	Meðferð ásamt bevacizúmabi
	Vökvasöfnun í kviðarholi (ascites)	Mjög sjaldgæfar	-
	Bráð brisbólga	Mjög sjaldgæfar	-
	Garnastífluvottur (subileus)	Mjög sjaldgæfar	-
	Andremma	Mjög sjaldgæfar	-
	Separ í munnholi (buccal polyp)	Mjög sjaldgæfar	-
	Blæðandi garna- og ristilbólga	Mjög sjaldgæfar	-
	Blæðing úr tannholdi	Mjög sjaldgæfar	-
	Vélindabólga	Mjög sjaldgæfar	-
	Tannholdskvilli	Mjög sjaldgæfar	-
	Verkur í endaparmi (proctalgia)	Mjög sjaldgæfar	-
	Bakflæðismagabólga	Mjög sjaldgæfar	-
Lifur og gall	Hækkað gildi gallrauða í blóði	Algengar	Algengar
	Eituráhrif á lifur	Sjaldgæfar	-
	Víkkun gallganga	Mjög sjaldgæfar	-
Húð og undirhúð	Hárlos	Algengar	Algengar
	Húðþurrkur	Algengar	Algengar
	Kláði	Algengar	Sjaldgæfar
	Útbrot	Algengar	Sjaldgæfar
	Naglakvilli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Handa-fóta heilkenni (Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) ^c	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Brymlabólur	Sjaldgæfar	-
	Ofsvitnun	Sjaldgæfar	-
	Ofsakláði	Sjaldgæfar	-
	Blöðrur	Mjög sjaldgæfar	-
	Hörundsroði	Mjög sjaldgæfar	-
	Ljósæmisviðbrögð	Mjög sjaldgæfar	-
	Húðflögnun	Mjög sjaldgæfar	-
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir	Sjaldgæfar	Algengar
	Vöðvaverkir	Sjaldgæfar	Algengar
	Vöðvaslappleiki	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Verkir í útlimum	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Beinverkir	Sjaldgæfar	-
	Óþægindi í útlimum	Sjaldgæfar	-
	Vöðvakippir	Sjaldgæfar	-
	Þroti í liðum	Mjög sjaldgæfar	-
Nýru og þvaggfæri	Próteinmiga	Algengar	Sjaldgæfar
	Nýrnabilun	Sjaldgæfar	-
	Blóð í þvagi	Sjaldgæfar	-
	Röskun á þvaglátum	Sjaldgæfar	-
	Blöðrubólga án sýkingar	Mjög sjaldgæfar	-
	Hvítfrumur í þvagi	Mjög sjaldgæfar	-
Æxlunarfæri og brjóst	Röskun á tíðablæðingum	Mjög sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar	Mjög algengar
	Hiti	Algengar	Sjaldgæfar
	Slímhúðarbólga	Algengar	Sjaldgæfar
	Lasleiki	Algengar	-

Líffæraflokkur (MedDRA) ^a	Aukaverkun	Tíðni	
		Einlyfjameðferð	Meðferð ásamt bevacizúmabi
	Bjúgur	Algengar	-
	Almenn versnun heilsufars	Sjaldgæfar	-
	Verkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
	Tilfinning um breyttan líkamshita	Sjaldgæfar	-
	Vefjaburrkur (xerosis)	Mjög sjaldgæfar	-
Rannsóknaniðurstöður	Minnkuð líkamsþyngd	Algengar	Algengar
	Hækkuð gildi lifrarensíma	Algengar	Algengar
	Hækkað gildi alkalísks fosfatas í blóði	Algengar	Sjaldgæfar
	Hækkað gildi laktat dehydrógenasa í blóði	Sjaldgæfar	-
	Hækkað CRP í blóði	Sjaldgæfar	-
	Hækkað gildi kreatínins í blóði	Sjaldgæfar	-
	Aukin þéttni þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	-
	Minnkuð blóðkornaskil	Sjaldgæfar	-
	Hækkað INR (International Normalised Ratio)	Sjaldgæfar	-
	Lengdur tromboplastíntími	Mjög sjaldgæfar	-
	Lengt QT-bil á hjartarafriti	Mjög sjaldgæfar	-
	Minnkað heildarmagn próteins í blóði	Mjög sjaldgæfar	-

- Mismunandi MedDRA hugtök sem eru talin klínískt svipuð hafa verið flokkuð saman undir eitt hugtak.
- Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik.
- Handa-fóta húðviðbrögð.

Aldraðir

Hjá sjúklingum 65 ára eða eldri sem fengu Lonsurf sem einlyfjameðferð var tíðni eftirtalinna meðferðartengdra aukaverkana hærrí ($\geq 5\%$) en hjá sjúklingum yngri en 65 ára: daufkyrningafæð (58,9% borið saman við 48,2%), alvarleg daufkyrningafæð (41,3% borið saman við 27,9%), blóðleysi (36,5% borið saman við 25,2%), alvarlegt blóðleysi (14,1% borið saman við 8,9%), minnkuð matarlyst (22,6% borið saman við 17,4%) og blóðflagnafæð (21,4% borið saman við 12,1%).

Hjá sjúklingum 65 ára eða eldri sem fengu Lonsurf ásamt bevacizúmabi var tíðni eftirtalinna meðferðartengdra aukaverkana hærrí ($\geq 5\%$) en hjá sjúklingum yngri en 65 ára: daufkyrningafæð (75,0% borið saman við 65,1%), alvarleg daufkyrningafæð (57,0% borið saman við 41,8%), þreyta (39,0% borið saman við 32,2%), blóðflagnafæð (28,0% borið saman við 20,5%) og munnbólga (14,0% borið saman við 8,9%).

Sýkingar

Í III. stigs klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu komu meðferðartengdar sýkingar oftast fram hjá sjúklingum sem fengu Lonsurf (5,8%) en þeim sem fengu lyfleysu (1,8%).

Í klínísku rannsókninni á notkun Lonsurf ásamt bevacizúmabi komu meðferðartengdar sýkingar álíka oft fram hjá sjúklingum sem fengu Lonsurf ásamt bevacizúmabi (2,8%) og þeim sem fengu Lonsurf eitt sér (2,4%).

Prótein í þvagi

Í III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu kom meðferðartengt prótein í þvagi oftast fram hjá sjúklingum sem fengu Lonsurf (1,8%) en þeim sem fengu lyfleysu (0,9%) og voru öll tilvik af alvarleikastigi 1 eða 2 (sjá kafla 4.4).

Í klínísku rannsókninni á notkun Lonsurf ásamt bevacizúmabi tilkynnti einn sjúklingur sem fékk Lonsurf ásamt bevacizúmabi (0,4%) um meðferðartengt prótein í þvagi af stigi 2, en enginn þeirra sjúklinga sem fékk Lonsurf eitt sér (sjá kafla 4.4).

Geislameðferð

Í RECURSE-rannsókninni var heildartíðni aukaverkana á blóðmynd og aukaverkana sem tengdust mergbælingu lítillga hækkuð hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið geislameðferð, borið saman við sjúklinga í RECURSE-rannsókninni sem ekki höfðu áður fengið geislameðferð (54,6% borið saman við 49,2%), einkum var daufkyrningafæð með hita algengari hjá sjúklingum sem fengu Lonsurf og höfðu áður fengið geislameðferð, borið saman við þá sem ekki höfðu áður fengið geislameðferð. Í klínísku rannsókninni á notkun Lonsurf ásamt bevacizúmabi sást engin aukning heildartíðni aukaverkana á blóðmynd og aukaverkana sem tengdust mergbælingu hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið geislameðferð, borið saman við sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið geislameðferð, í báðum meðferðarhópum í SUNLIGHT-rannsókninni: sjúklingum sem fengu Lonsurf ásamt bevacizúmabi (73,7% borið saman við 77,4%) og sjúklingum sem fengu Lonsurf eitt sér (64,7% borið saman við 67,7%).

Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum með óskurðtækt langt gengið eða endurkomið krabbamein í ristli eða endaparmi

Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm hjá sjúklingum sem fengu Lonsurf eftir markaðssetningu lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stærsti skammtur af Lonsurf sem gefinn var í klínískum rannsóknum var 180 mg/m² á dag.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við ofskömmun eru í samræmi við staðfestar aukaverkanir af lyfinu.

Helsti fylgikvilli sem búast má við vegna ofskömmunar er beinmergsbæling.

Ekkert þekkt móteitur er til við ofskömmun Lonsurf.

Meðhöndlun við ofskömmun á að vera hefðbundin lækningaleg meðferð og stuðningsmeðferð sem beinist að því að leiðrétta klínísk einkenni og koma í veg fyrir hugsanlega fylgikvilla.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, ATC-flokkur: L01BC59.

Verkunarháttur

Lonsurf inniheldur æxlishefjandi lyfið tríflúridín, sem er núkleósíðhliðstæða byggð á týmidíni, og týmidín fosfórýlasa hemilinn tipiracíl hýdróklóríð, í mólhlutföllunum 1:0,5 (þyngdarhlutfall 1:0,471).

Eftir upptöku í krabbameinsfrumur er tríflúridín fosfórýlerað af týmidín kínasa og umbrotið áfram í DNA-byggingareiningu sem er sett inn í DNA þannig að virkni DNA truflast og frumufjölgun stöðvast.

Tríflúridín er hins vegar brotið hratt niður af týmidín fosfórýlase og umbrotið greiðlega við fyrstu umferð gegnum lifur eftir inntöku og því er týmidín fosfórýlase hemlinum tipiracíl hýdróklóríði bætt í lyfið.

Í forklínískum rannsóknum sýndi tríflúridín/tipiracíl hýdróklóríð æxlishefjandi verkun gegn krabbameinsfrumulínunum úr krabbameini í endaparmi eða ristli, bæði frumulínunum sem voru næmar og frumulínunum sem voru ónæmar gegn 5-flúoróúracíli (5-FU).

Frumuskemmandi virkni tríflúridíns/tipiracíl hýdróklóríðs gegn nokkrum ósamkynja græðlingum (xenografts) úr krabbameini í mönnum sýndi mikla fylgni við það magn tríflúridíns sem sett var inn í DNA, sem bendir til þess að það sé helsti verkunarhátturinn.

Lyfhrif

Í opinni rannsókn hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli hafði Lonsurf engin klínísk áhrif sem máli skiptu á lengingu QT/QTc, borið saman við lyfleysu.

Verkun og öryggi

Krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum

Slembiröðuð III. stigs rannsókn á einlyfjameðferð með Lonsurf, borið saman við lyfleysu

Lagt var mat á verkun og öryggi Lonsurf í alþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (REOURSE) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum sem áður höfðu fengið meðferð. Aðalmælibreyta fyrir verkun var heildarlifun (overall survival, OS) og viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru lifun án versunar sjúkdóms (progression-free survival, PFS), heildarsvörunarhlutfall (overall response rate, ORR) og sjúkdómshömlun (disease control rate, DCR).

Alls var 800 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Lonsurf (N = 534) ásamt bestu stuðningsmeðferð eða lyfleysu (N = 266) ásamt bestu stuðningsmeðferð. Skömmtun Lonsurf fór eftir líkamsyfirborði og var upphafsskammtur 35 mg/m²/skammt. Rannsóknarlyf voru tekin inn tvisvar á dag, eftir máltíð kvölds og morgna, 5 daga í viku með 2 daga hléi í 2 vikur og síðan 14 daga hlé, endurtekið á 4 vikna fresti. Sjúklingar héldu meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram (sjá kafla 4.2).

Meðal þeirra 800 sjúklinga sem var slembiraðað var miðgildisaldur 63 ár, 61% voru karlkyns, 58% voru af hvítum kynstofni, 35% voru asískir/austurlenskir og 1% var af svörtum kynstofni. Allir sjúklingar voru með ECOG færnistuðul (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) 0 eða 1 við upphaf rannsóknarinnar. Upphafleg staðsetning æxlis var í ristli (62%) eða endaparmi (38%). KRAS-genið var eðlilegt (49%) eða stökkbreytt (51%) við inntöku í rannsóknina. Miðgildisfjöldi fyrri meðferða við sjúkdómi með meinvörpum var 3. Allir sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með krabbameinslyfjum sem innihéldu flúorópýrimidín, oxaliplatín eða írínótekan. Allir sjúklingar nema einn fengu bevacizumab og allir nema tveir sjúklingar með æxli sem tjáðu eðlilegt KRAS-gen fengu panitumumab eða cetuximab. Meðferðarhóparnir tveir voru sambærilegir með tilliti til lýðfræðilegra þátta og einkenna sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar.

Greining á niðurstöðum rannsóknarinnar varðandi heildarlifun, sem gerð var samkvæmt áætlun þegar 72% sjúklinga (N = 574) höfðu látist, sýndi fram á klínískt mikilvægan og tölfræðilega marktækan ávinning af Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð umfram lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð varðandi lifun (áhættuhlutfall: 0,68; 95% öryggismörk [0,58 til 0,81]; p <0,0001) og var miðgildislengd heildarlifunar 7,1 mánuðir í hópnum sem fékk Lonsurf en 5,3 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu; hlutfall sjúklinga sem lifði í 1 ár var 26,6% í hópnum sem fékk Lonsurf og 17,6% í

hópnum sem fékk lyfleysu. Lifun án versunar sjúkdóms var marktækt lengd í hópnum sem fékk Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð (áhættuhlutfall: 0,48; 95% öryggismörk [0,41 til 0,57]; $p < 0,0001$ (sjá töflu 7, mynd 1 og mynd 2).

Tafla 7 - Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum í III. stigs klínísku rannsókninni RECOURSE

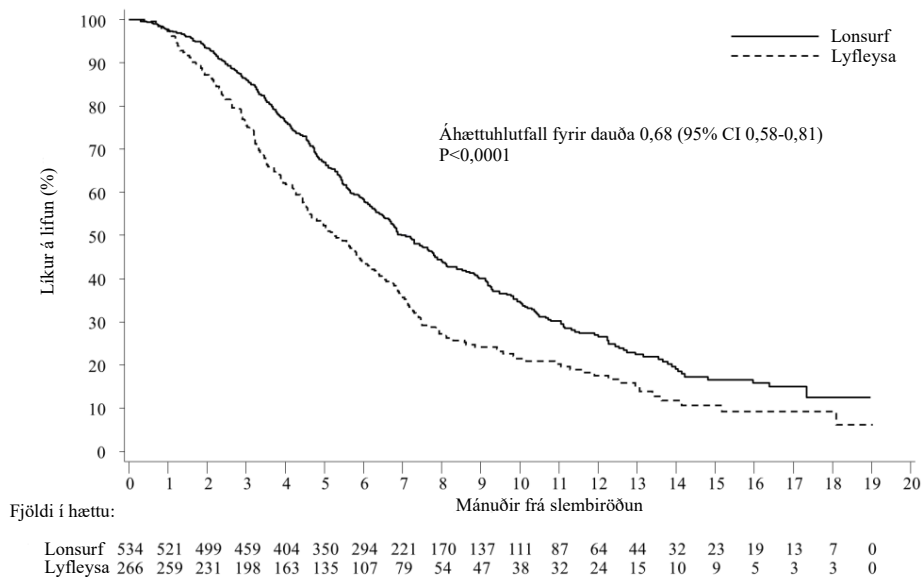
	Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=534)	Lyfleysa ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=266)
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) ^a [95% öryggismörk] ^b	7,1 [6,5; 7,8]	5,3 [4,6; 6,0]
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,68 [0,58; 0,81]	
P-gildi ^c	<0,0001 (einhliða og tvíhliða)	
Lifun án versunar sjúkdóms		
Fjöldi sjúklinga sem versnaði eða létust, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (mánuðir) ^a [95% öryggismörk] ^b	2,0 [1,9; 2,1]	1,7 [1,7; 1,8]
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,48 [0,41; 0,57]	
P-gildi ^c	<0,0001 (einhliða og tvíhliða)	

^a Kaplan-Meier mat

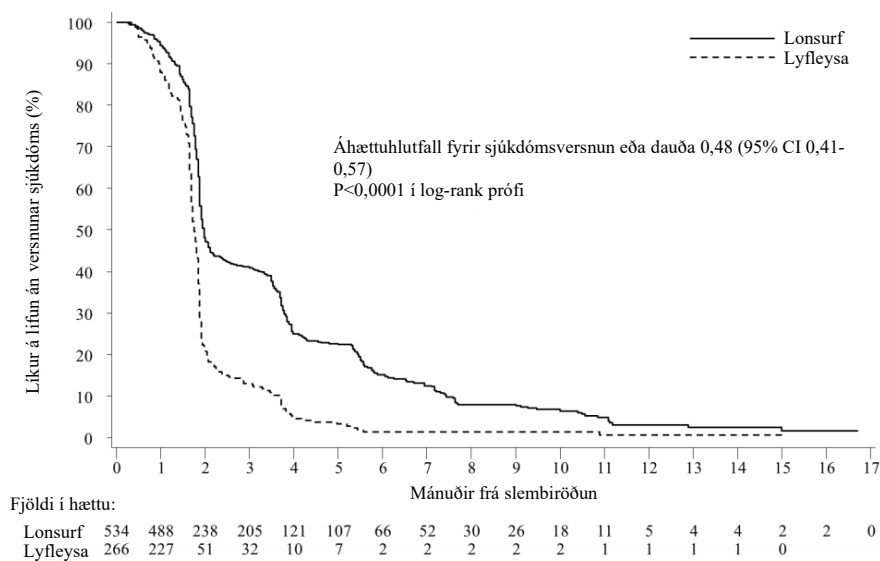
^b Með aðferð Brookmeyer og Crowley

^c Lagskipt log-rank próf (lagskipt eftir: KRAS stöðu, tíma frá greiningu fyrstu meinvarpa, heimshluta)

Mynd 1 - Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum (RECOURSE)



Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum (RECOURSE)



Uppfærð greining á heildarlifun, sem gerð var þegar 89% sjúklinga (N = 712) höfðu látist, staðfesti klínískt mikilvægan og tölfræðilega marktækan ávinning af Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð umfram lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð varðandi lifun (áhættuhlutfall: 0,69; 95% öryggismörk [0,59 til 0,81]; p < 0,0001) og var miðgildis lengd heildarlifunar 7,2 mánuðir í hópnum sem fékk Lonsurf en 5,2 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu; hlutfall sjúklinga sem lifði í 1 ár var 27,1% í hópnum sem fékk Lonsurf og 16,6% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Ávinningur varðandi heildarlifun og lifun án versunar sjúkdóms sást alltaf og í öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, sem m.a. voru skilgreindir eftir kynþætti, heimshluta, aldri (<65; ≥65), kyni, ECOG færnistuðli, KRAS-stöðu, tíma frá greiningu fyrstu meinvarpa, fjölda staða með meinvörpum og upphaflegri staðsetningu æxlis. Ávinningur af Lonsurf varðandi lifun hélst eftir að leiðrétt hafði verið fyrir öllum marktækum forspárþáttum, þ.e. tíma frá greiningu fyrstu meinvarpa,

ECOG færnistuðli og fjölda staða með meinvörpum (áhættuhlutfall: 0,69; 95% öryggismörk [0,58 til 0,81]).

Sextíu og eitt af hundraði (61%, N = 485) allra slembiraðaðra sjúklinga höfðu fengið flúorópýrimidín sem hluta síðustu meðferðar fyrir slembiröðun en 455 þeirra (94%) svöruðu ekki meðferð með flúorópýrimidíni á þeim tíma. Meðal þeirra sjúklinga hélst ávinningur af Lonsurf varðandi heildarlifun (áhættuhlutfall: 0,75; 95% öryggismörk [0,59 til 0,94]).

Átján af hundraði (18%, N = 144) allra slembiraðaðra sjúklinga höfðu fengið regorafenib fyrir slembiröðun. Meðal þeirra sjúklinga hélst ávinningur af Lonsurf varðandi heildarlifun (áhættuhlutfall: 0,69; 95% öryggismörk [0,45 til 1,05]). Áhrifin héldust einnig hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið regorafenib (áhættuhlutfall: 0,69; 95% öryggismörk [0,57 til 0,83]).

Sjúkdómshömlun (alger svörun, hlutasvörun eða stöðugur sjúkdómur) var marktækt meiri í hópnum sem fékk Lonsurf (44% borið saman við 16%, $p < 0,0001$).

Meðferð með Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð leiddi til tölfræðilega marktækrar lengingar á þeim tíma sem færnistuðull hélst < 2 , borið saman við lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð. Miðgildistími þar til færnistuðull náði ≥ 2 var 5,7 mánuðir í hópnum sem fékk Lonsurf en 4,0 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall var 0,66 (95% öryggismörk: [0,56 til 0,78]), $p < 0,0001$.

Slembiröðuð III. stigs rannsókn á meðferð með Lonsurf ásamt bevacizúmabi, borið saman við meðferð með Lonsurf einu sér

Lagt var mat á klíniska verkun og öryggi við notkun Lonsurf ásamt bevacizúmabi, borið saman við einlyfjameðferð með Lonsurf, í fjölþjóðlegri, slembiraðaðri, opinni III. stigs rannsókn (SUNLIGHT) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, sem áður höfðu fengið að hámarki tvenns konar altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi, þ.m.t. með flúorópýrimidíni, írínótekani, oxaliplatíni, einstofna mótefni gegn VEGF og/eða einstofna mótefni gegn EGFR fyrir sjúklinga með æxli af RAS-villigerð (wild-type). Aðalmælibreytan fyrir verkun var heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms var viðbótarmælibreyta.

Alls var 492 sjúklingum slembiraðað (1:1) til að fá Lonsurf ásamt bevacizúmabi (N = 246) eða einlyfjameðferð með Lonsurf (N = 246).

Sjúklingar fengu Lonsurf (upphafsskammtur var 35 mg/m²) til inntöku tvisvar á dag á dögum 1 til 5 og dögum 8 til 12 í hverri 28 daga meðferðarloftu, eitt sér eða ásamt bevacizúmabi (5 mg/kg) sem var gefið í bláæð á 2 vikna fresti (á dögum 1 og 15) í hverri 4 vikna meðferðarloftu. Sjúklingar héldu meðferðinni áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða eituráhrif urðu óásættanleg (sjá kafla 4.2). Ekki var leyfilegt að veita sjúklingum einlyfjameðferð með bevacizúmabi.

Einkenni við upphaf rannsóknarinnar voru almennt svipuð í báðum meðferðarhópnum. Miðgildi aldurs var 63 ára (á bilinu 20-90 ára) og voru 44% ≥ 65 ára og 12% ≥ 75 ára, 52% sjúklinganna voru karlkyns og 95% voru af hvítum kynstofni, 46% voru með ECOG-færnistuðul 0 og 54% voru með ECOG-færnistuðul 1. Upphafsstaður sjúkdómsins var í ristli (73%) eða endaparmi (27%). Alls voru 71% sjúklinganna með æxli með RAS-stökkbreytingu. Miðgildi lengdar meðferðar var 5 mánuðir í hópnum sem fékk Lonsurf ásamt bevacizúmabi en 2 mánuðir í hópnum sem fékk Lonsurf eitt sér. Alls höfðu 92% sjúklinganna fengið tvenns konar fyrri meðferðir með krabbameinslyfjum við langt gengnu krabbamein í ristli eða endaparmi, 5% höfðu áður fengið eina meðferð og 3% höfðu fengið fleiri en tvær meðferðir. Allir sjúklingarnir höfðu áður fengið flúorópýrimidín, írínótekan og oxaliplatín, 72% höfðu áður fengið einstofna mótefni gegn VEGF, 94% sjúklinganna sem voru með æxli af RAS-villigerð höfðu áður fengið einstofna mótefni gegn EGFR.

Lonsurf ásamt bevacizúmabi veitti tölfræðilega marktækan ávinning varðandi heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms, borið saman við einlyfjameðferð með Lonsurf (sjá töflu 8 og myndir 3 og 4).

Tafla 8 – Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum í III. stigs klínisku rannsókninni SUNLIGHT

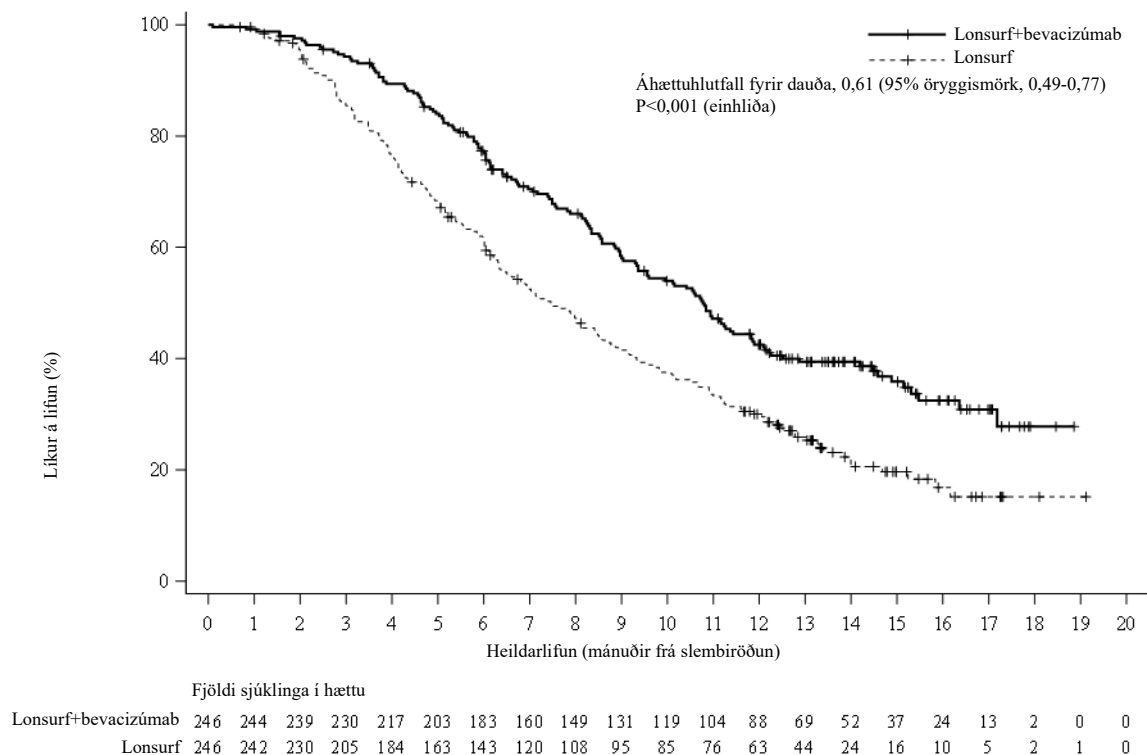
	Lonsurf ásamt bevacizúmabi (N=246)	Lonsurf (N=246)
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) ^a [95% öryggismörk] ^b	10,8 [9,4; 11,8]	7,5 [6,3; 8,6]
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,61 [0,49; 0,77]	
P-gildi ^c	<0,001 (einhliða)	
Lifun án versunar sjúkdóms (að mati rannsakanda)		
Fjöldi sjúklinga sem versnaði eða létust, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (mánuðir) ^a [95% öryggismörk] ^b	5,6 [4,5; 5,9]	2,4 [2,1; 3,2]
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,44 [0,36; 0,54]	
P-gildi ^c	<0,001 (einhliða)	

^a Kaplan-Meier mat

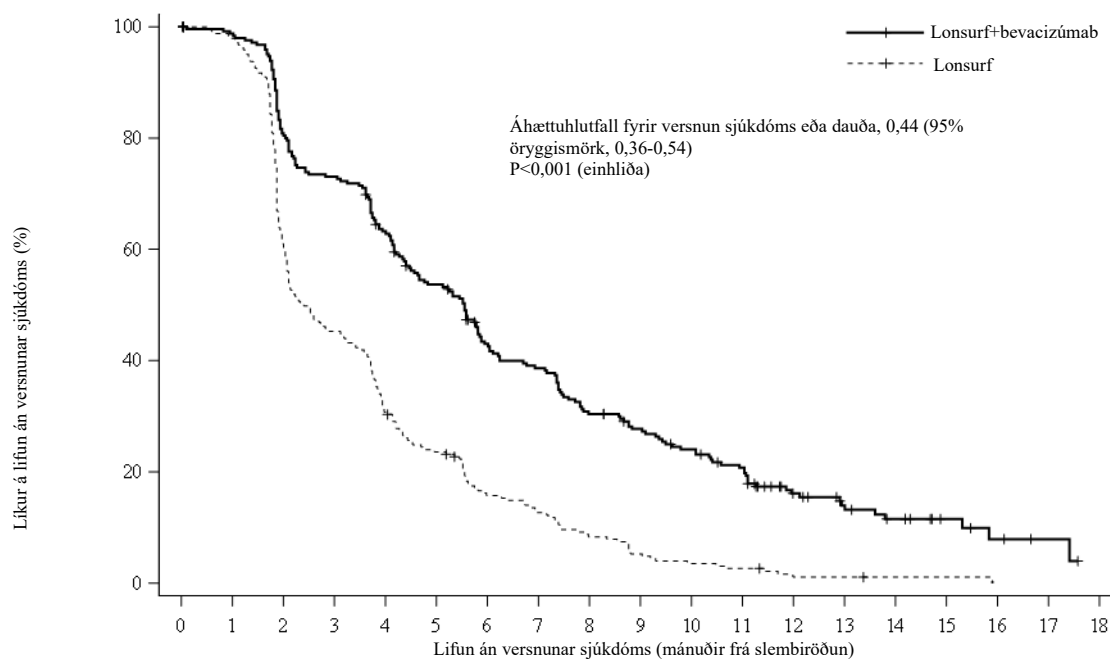
^b Með aðferð Brookmeyer og Crowley

^c Lagskipt log-rank próf (lagskipt eftir: heimshluta, tíma frá greiningu fyrstu meinvarpa, RAS stöðu)

Mynd 3- Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum (SUNLIGHT)



Mynd 4 - Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum (SUNLIGHT)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Lonsurf+bevacizumab	246	242	198	179	153	128	99	89	70	61	52	43	25	18	13	7	4	2	0
Lonsurf	246	236	147	109	74	56	36	29	19	12	8	6	2	2	1	1	0	0	0

Ávinningur varðandi heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms sást í öllum hópum samkvæmt lagskiptingu og öllum fyrirfram skilgreindum undirhópum, sem m.a. voru skilgreindir eftir kyni, aldri (<65, ≥65 ára), upphaflegri staðsetningu æxlis (hægri, vinstri), ECOG færnistuðli (0, ≥1), fjölda fyrri skurðaðgerða til að fjarlægja æxlisvef, fjölda staðsetninga meinvarpa (1-2, ≥3), hlutfalli dauðkyrninga og eitilfrumna (neutrophils to lymphocytes ratio, NLR <3, NLR ≥3), fjölda fyrri lyfjameðferða við sjúkdómi með meinvörpum (1, ≥2), BRAF-stöðu, MSI-stöðu, fyrri meðferð með bevacizumabi og síðan regorafenibi.

Magakrabbamein með meinvörpum

Lagt var mat á verku og öryggi Lonsurf í alþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (TAGS) hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum (þ.m.t. kirtilkrabbamein á mótum maga og vélinda) sem áður höfðu fengið a.m.k. tvenns konar altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi, þ.m.t. lyfjameðferð með flúorópýrimidíni, platínusamböndum og annaðhvort taxani eða írínótekani, auk meðferðar sem beindist að viðtaka 2 fyrir þekjufrumuvaxtarþátt hjá mönnum (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) ef við átti. Aðalmælibreyta fyrir verku var heildarlifun (overall survival, OS) og viðbótarmælibreytur fyrir verku voru lifun án versnunar sjúkdóms (progression-free survival, PFS), heildarsvörunarhlutfall (overall response rate, ORR), sjúkdómshömlun (disease control rate, DCR), tími þar til ECOG færnistuðull versnaði í ≥2 og lífsgæði. Æxli voru metin af rannsakanda eða geislafræðingi á 8 vikna fresti, samkvæmt RECIST-viðmiðum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), útgáfu 1.1.

Alls var 507 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Lonsurf (N = 337) ásamt bestu stuðningsmeðferð eða lyfleysu (N = 170) ásamt bestu stuðningsmeðferð. Skömmtun Lonsurf fór eftir líkamsyfyrborði og var upphafsskammtur 35 mg/m²/skammt. Rannsóknarlyf voru tekin inn tvisvar á dag, eftir máltíð kvölds og morgna, 5 daga í viku með 2 daga hléi í 2 vikur og síðan 14 daga hlé, endurtekið á 4 vikna fresti. Sjúklingar héldu meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram (sjá kafla 4.2).

Meðal þeirra 507 sjúklinga sem var slembiraðað var miðgildisaldur 63 ár, 73% voru karlkyns, 70% voru af hvítum kynstofni, 16% voru asískir og <1% var af svörtum kynstofni. Allir sjúklingar voru með ECOG færnistuðul 0 eða 1 við upphaf rannsóknarinnar. Upphafleg staðsetning æxlis var í maga (71,0%), á mótum maga og vélinda (28,6%) eða hvoru tveggja (0,4%). Miðgildi fjölda fyrri meðferða við sjúkdómi með meinvörpum var 3. Nánast allir sjúklingarnir (99,8%) höfðu áður fengið meðferð með flúorópýrimidíni, 100% höfðu áður fengið meðferð með platínusamböndum og 90,5% höfðu áður fengið meðferð með taxani. U.þ.b. helmingur sjúklinga (55,4%) hafði áður fengið meðferð með írínótekani, 33,3% höfðu áður fengið meðferð með ramucirumabi og 16,6% höfðu áður fengið meðferð sem beindist að HER2. Meðferðarhóparnir tveir voru sambærilegir með tilliti til lýðfræðilegra þátta og einkenna sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar.

Greining á niðurstöðum rannsóknarinnar varðandi heildarlifun, sem gerð var samkvæmt áætlun þegar 76% sjúklinga (N = 384) höfðu látist, sýndi fram á tölfræðilega marktækan ávinning af Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð umfram lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð varðandi lifun, með áhættuhlutfall 0,69 (95% öryggismörk: 0,56; 0,85; einhliða p-gildi var 0,0003 og tvíhliða p-gildi var 0,0006), sem svarar til 31% lækkunar á hættu á dauðsföllum í hópnum sem fékk Lonsurf. Miðgildi heildarlifunar var 5,7 mánuðir í hópnum sem fékk Lonsurf (95% öryggismörk: 4,8; 6,2) en 3,6 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu (95% öryggismörk: 3,1; 4,1); hlutfall sjúklinga sem lifði í 1 ár var 21,2% í hópnum sem fékk Lonsurf og 13,0% í hópnum sem fékk lyfleysu. Lifun án versunar sjúkdóms var marktækt lengd í hópnum sem fékk Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð (áhættuhlutfall: 0,57; 95% öryggismörk [0,47 til 0,70]; p <0,0001 (sjá töflu 9, mynd 5 og mynd 6).

Tafla 9 - Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum í III. stigs klínísku rannsókninni TAGS

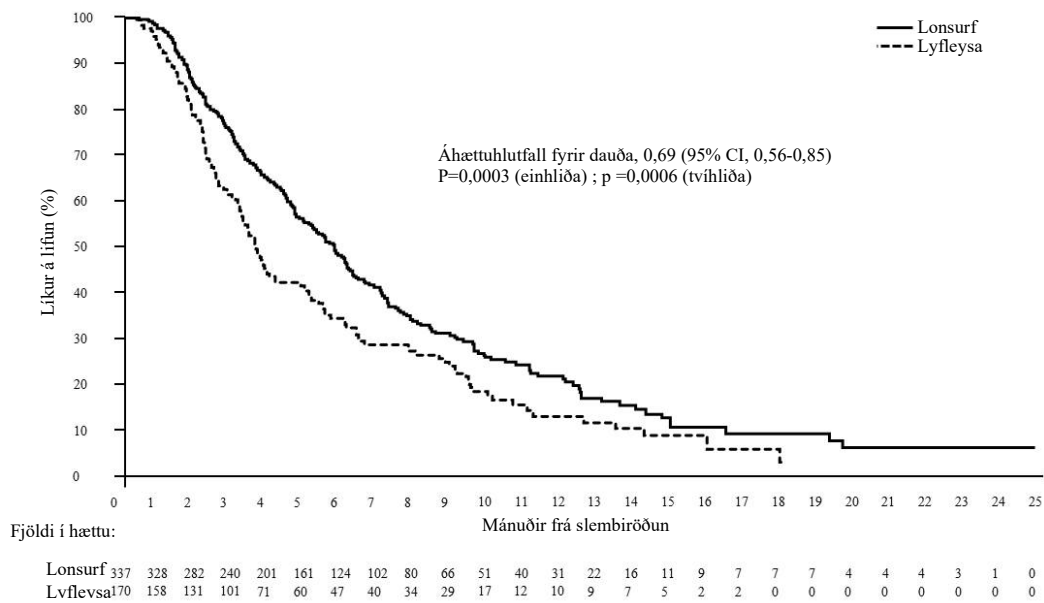
	Lonsurf ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=337)	Lyfleysa ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=170)
Heildarlifun		
Fjöldi dauðsfalla, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir) ^a [95% öryggismörk] ^b	5,7 [4,8; 6,2]	3,6 [3,1; 4,1]
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,69 [0,56; 0,85]	
P-gildi ^c	0,0003 (einhliða); 0,0006 (tvíhliða)	
Lifun án versunar sjúkdóms		
Fjöldi sjúklinga sem versnaði eða létust, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (mánuðir) ^a [95% öryggismörk] ^b	2,0 [1,9; 2,3]	1,8 [1,7; 1,9]
Áhættuhlutfall [95% öryggismörk]	0,57 [0,47; 0,70]	
P-gildi ^c	<0,0001 (einhliða og tvíhliða)	

^a Kaplan-Meier mat

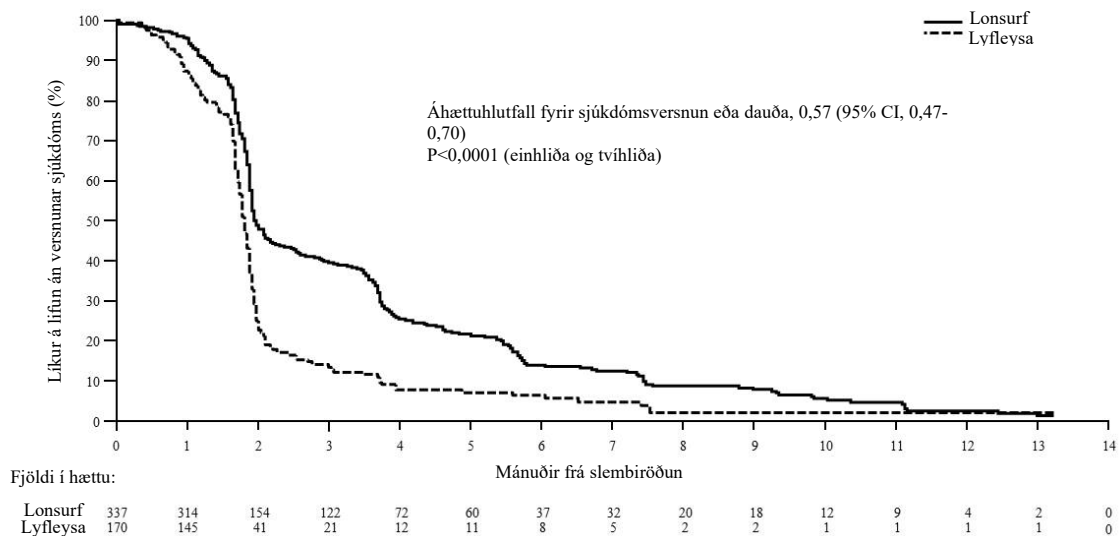
^b Með aðferð Brookmeyer og Crowley

^c Lagskipt log-rank próf (lagskipt eftir: heimshluta, ECOG-færnistuðli við upphaf rannsóknar, fyrri meðferð með ramucirumabi)

Mynd 5 - Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum (TAGS)



Mynd 6: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms hjá sjúklingum með magakrabbamein með meinvörpum (TAGS)



Ávinningur varðandi heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms sást alltaf í öllum lagskiptingum við slembiröðun og flestum fyrirfram skilgreindum undirhópum, sem m.a. voru skilgreindir eftir kyni, aldri (<65; ≥65 ára), kynþætti, ECOG færnistuðli, fyrri meðferð með ramucirumabi, fyrri meðferð með írínótekani, fjölda fyrri meðferða (2; 3; ≥ 4), fyrra brotnámi maga, upphaflegri staðsetningu æxlis (magi; mót maga og vélinda) og HER2-stöðu.

Heildarsvörunarhlutfall (alger svörun + hlutasvörun) var ekki marktækt hærra hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Lonsurf (4,5% borið saman við 2,1 %, p-gildi = 0,2833), en sjúkdómshömlun (alger svörun, hlutasvörun eða stöðugur sjúkdómur) var marktækt meiri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Lonsurf (44,1% borið saman við 14,5%, p <0,0001).

Miðgildi tíma þar til færnistuðull hafði versnað í ≥2 var 4,3 mánuðir í hópnum sem fékk Lonsurf en 2,3 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu, áhættuhlutfall var 0,69 (95% öryggismörk: 0,562; 0,854), p-gildi = 0,0005.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lonsurf hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í ristli eða endaþarmi með meinvörpum eða magakrabbameini með meinvörpum, sem ekki svarar meðferð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Aldraðir

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga 75 ára og eldri sem hafa fengið meðferð með Lonsurf:
- 87 sjúklingar (10%) samtals í REOURSE- og TAGS-rannsóknunum, þar af voru 2 sjúklingar 85 ára eða eldri. Áhrif Lonsurf á heildarlífun voru svipuð hjá sjúklingum <65 ára og ≥65 ára.
- 58 sjúklingar (12%) voru 75 ára eða eldri, þar af var 1 sjúklingur 85 ára eða eldri í SUNLIGHT-rannsókninni. Áhrif Lonsurf ásamt bevacizumabi á heildarlífun voru svipuð hjá sjúklingum <65 ára og ≥65 ára.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku Lonsurf sem innihélt [¹⁴C]-tríflúridín var a.m.k. 57% af gefnu tríflúridíni frásogað og aðeins 3% af skammtinum skildust út í hægðum. Eftir inntöku Lonsurf sem innihélt [¹⁴C]-tríflúridín var a.m.k. 27% af gefnu tipiracíl hýdróklóríði frásogað og endurheimtust 50% af heildar geislavirkni skammtinum í hægðum, sem bendir til þess að tipiracíl hýdróklóríð sé frásogað í miðlungi miklum mæli í meltingarvegi.

Eftir stakan skammt af Lonsurf (35 mg/m²) hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli var tími þar til hámarksþéttni í plasma náðist (t_{max}) að meðaltali u.þ.b. 2 klukkustundir fyrir tríflúridín og 3 klukkustundir fyrir tipiracíl hýdróklóríð.

Í greiningu á lyfjahvörfum eftir endurtekna skammta af Lonsurf (35 mg/m²/skammt, tvisvar á dag í 5 daga í hverri viku og síðan 2 daga hlé í 2 vikur, fylgt eftir með 14 daga hléi, endurtekið á 4 vikna fresti) var flatarmál undir þéttnikúrfu fyrir tríflúridín frá tímanum 0 fram að síðustu mælanlegri þéttni (AUC_{0-last}) u.þ.b. 3 sinnum stærra og hámarksþéttni (C_{max}) u.þ.b. 2 sinnum meiri eftir endurtekna skammta (dagur 12 í meðferðarlotu 1) með Lonsurf en eftir stakan skammt (dagur 1 í meðferðarlotu 1).

Ekki sást hins vegar nein uppsöfnun tipiracíl hýdróklóríðs og engin frekari uppsöfnun tríflúridíns við síðari meðferðarlotur (dagur 12 í meðferðarlotum 2 og 3) með Lonsurf. Eftir endurtekna skammta af Lonsurf (35 mg/m²/skammt, tvisvar á dag) hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli, var tími þar til hámarksþéttni í plasma náðist (t_{max}) að meðaltali u.þ.b. 2 klukkustundir fyrir tríflúridín og 3 klukkustundir fyrir tipiracíl hýdróklóríð.

Áhrif tipiracíl hýdróklóríðs

Gjöf staks skammts af Lonsurf (35 mg/m²/skammt) jók meðalgildi AUC_{0-last} fyrir tríflúridín 37-falt og C_{max} 22-falt og dró úr breytileika miðað við gjöf tríflúridíns eins sér (35 mg/m²/skammt).

Áhrif fæðu

Þegar 14 sjúklingum með föst æxli var gefinn stakur 35 mg/m² skammtur af Lonsurf eftir staðlaða fituríka og hitaeningaríka máltíð breyttist flatarmálið undir þéttnikúrfu fyrir tríflúridín (AUC) ekki, en hámarksþéttni (C_{max}) fyrir tríflúridín og C_{max} og AUC fyrir tipiracíl hýdróklóríð minnkuðu um u.þ.b. 40% miðað við ef lyfið var tekið á fastandi maga. Í klínískum rannsóknum var Lonsurf gefið innan 1 klukkustundar eftir máltíðir kvölds og morgna (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Próteinbinding tríflúridíns í plasma hjá mönnum er yfir 96% og binst tríflúridín einkum albúminí. Próteinbinding tipiracíl hýdróklóríðs í plasma er undir 8%. Eftir stakan skammt af Lonsurf (35 mg/m²) hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli var sýnilegt dreifingarrúmmál (apparent volume of distribution, Vd/F) fyrir tríflúridín 21 l en 333 l fyrir tipiracíl hýdróklóríð.

Umbrot

Tríflúridín var einkum umbrotið af týmidín fosfórýlasa, en við það myndast óvirkt umbrotsefni, FTY. Frásogað tríflúridín var umbrotið og skilið út í þvagi sem FTY og tríflúridín glúkúróníð ísómerar. Einnig greindust önnur minni háttar umbrotsefni, 5-karboxýuracíl og 5-karboxý-2'-deoxýúridín, en þéttni þeirra í plasma og þvagi var lítil sem engin.

Tipiracíl hýdróklóríð var ekki umbrotið í S9 himnum úr mannalifur eða lifrarfrumum úr mönnum sem höfðu verið geymdar í frosti. Tipiracíl hýdróklóríð var aðalefnið og 6-hýdroxýmetýluracíl helsta umbrotsefnið í öllum greiningum á mannplasma, þvagi og hægðum.

Brotthvarf

Eftir gjöf endurtekinna skammta af Lonsurf með ráðlagðri skammtastærð og skömmtunaráætlun var helmingunartími brotthvarfs (t_{1/2}) fyrir tríflúridín að meðaltali 1,4 klukkustundir á degi 1 í meðferðarlotu 1 og 2,1 klukkustundir á degi 12 í meðferðarlotu 1. Meðalgildi t_{1/2} fyrir tipiracíl hýdróklóríð voru að meðaltali 2,1 klukkustundir á degi 1 í meðferðarlotu 1 og 2,4 klukkustundir á degi 12 í meðferðarlotu 1.

Eftir stakan skammt af Lonsurf (35 mg/m²) hjá sjúklingum með langt gengin föst æxli var úthreinsun eftir inntöku (oral clearance, CL/F) 10,5 l/klst fyrir tríflúridín og 109 l/klst fyrir tipiracíl hýdróklóríð. Eftir inntöku staks skammts af Lonsurf sem innihélt [¹⁴C]-tríflúridín var uppsafnaður heildarútskilnaður geislavirkni 60% af gefnum skammti. Meirihluti þeirrar geislavirkni sem endurheimtist var skilinn út í þvagi (55% af skammtinum) innan 24 klukkustunda og innan við 3% skildust út bæði í hægðum og með útöndunarlofti. Eftir inntöku staks skammts af Lonsurf sem innihélt [¹⁴C]-tipiracíl hýdróklóríð var endurheimt geislavirkni 77% af skammtinum, þar af voru 27% skilin út í þvagi og 50% í hægðum.

Línulegt/ólínulegt samband

Í rannsókn sem gerð var til að ákvarða skammtastærð (15 til 35 mg/m² tvisvar á dag) hafði AUC fyrir tríflúridín á tímanum 0 til 10 klukkustundir (AUC₀₋₁₀) tilhneingingu til að aukast meira en búist var við út frá aukningu skammts; úthreinsun tríflúridíns eftir inntöku og sýnilegt dreifingarrúmmál þess héldust hins vegar yfirleitt óbreytt á skammtabilinu 20 til 35mg/m². Eins og við á um aðrar breytur fyrir útsetningu fyrir tríflúridíni og tipiracíl hýdróklóríði virtust þessar breytur vera skammtaháðar.

Lyfjahlvörð hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur, kyn og kynþáttur

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hafa aldur, kyn eða kynþáttur engin áhrif sem skipta máli klínískt á lyfjahlvörð tríflúridíns eða tipiracíl hýdróklóríðs.

Skert nýrnastarfsemi

Af þeim 533 sjúklingum í RECURSE-rannsókninni sem fengu Lonsurf, voru 306 sjúklingar (57%) með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl ≥90 ml/mín.), 178 sjúklingar (33%) voru með vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl 60 til 89 ml/mín.) og 47 (9%) voru með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30 til 59 ml/mín.), en gögn vantaði fyrir 2 sjúklinga. Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi voru ekki teknir inn í rannsóknina.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning fyrir Lonsurf svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl = 60 til 89 ml/mín.) og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl \geq 90 ml/mín.). Aukin útsetning fyrir Lonsurf sást hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl = 30 til 59 ml/mín.). Áætluð (CrCl) var marktæk skýribreyta (covariate) fyrir CL/F í lokalíkönnum fyrir bæði tríflúridín og tipiracíl hýdróklóríð. Borið saman við AUC fyrir tríflúridín hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (n=84) var AUC fyrir tríflúridín að meðaltali 1,31 sinnum stærra hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (n=38) og 1,43 sinnum stærra hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (n=16), en fyrir tipiracíl hýdróklóríð voru þessi hlutföll að meðaltali 1,34 og 1,65, í sömu röð.

Lyfjahvörf tríflúridíns og tipiracíl hýdróklóríðs voru metin í sérstakri rannsókn hjá krabbameinssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (CrCl \geq 90 ml/mín, N=12), vægt skerta nýrnastarfsemi (CrCl =60 til 89 ml/mín, N=12), miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl =30 til 59 ml/mín, N=11) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CrCl =15 til 29 ml/mín, N=8). Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi fengu breyttan upphafsskammt sem nam 20 mg/m² tvisvar á dag (minnkaður í 15 mg/m² tvisvar á dag einstaklingsbundið með tilliti til öryggis og þols). Áhrif skerðingar á nýrnastarfsemi eftir endurtekna skammta voru 1,6-föld aukning á heildarútsetningu fyrir tríflúridíni hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi og 1,4-föld aukning á heildarútsetningu fyrir tríflúridíni hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi; C_{max} hélst svipað. Heildarútsetning fyrir tipiracíl hýdróklóríði eftir endurtekna skammta var 2,3-falt aukin hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi og 4,1-falt aukin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, borið saman við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi; þetta var tengt meiri minnkun á úthreinsun með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf tríflúridíns og tipiracíl hýdróklóríðs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (CrCl = <15 ml/mín. eða þörfnuðust skilunar) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru lifrabreytur, þ.m.t. alkalískur fosfatasi (ALP, 36-2322 ein/l), aspartat aminótransferasi (ASAT, 11-197 ein/l), alanín aminótransferasi (ALAT, 5-182 ein/l) og heildargallrauði (0,17-3,20 mg/dl) ekki marktækar skýribreytur fyrir lyfjahvarfabreytur tríflúridíns eða tipiracíl hýdróklóríðs. Albúmín í sermi reyndist hafa marktæk áhrif á úthreinsun tríflúridíns, með neikvæðri fylgni. Fyrir lág gildi albúmíns á bilinu 2,2 til 3,5 g/dl voru samsvarandi gildi fyrir úthreinsun á bilinu 4,2 til 3,1 l/klst.

Lyfjahvörf tríflúridíns og tipiracíl hýdróklóríðs voru metin í til þess gerðri rannsókn hjá krabbameinssjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (í flokki B og C samkvæmt viðmiðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute [NCI] Criteria Group B and C) og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Ekki var tölfræðilega marktækur munur á lyfjahvörfum sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi samanborið við sjúklinga með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi, byggt á takmörkuðum gögnum með töluverðum breytileika. Engin fylgni milli lyfjahvarfabreyta og ASAT eða/og heildar gallrauða í blóði sást fyrir tríflúridíns eða tipiracíl hýdróklóríð. Helmingunartími (t_{1/2}) og uppsöfnunarhlutfall tríflúridíns og tipiracíl hýdróklóríðs var svipað hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta, vægt skerta og eðlilega lifrarstarfsemi. Engin þörf er á að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Maganám

Ekki var unnt að rannsaka áhrif maganáms á lyfjahvarfabreytur í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum vegna þess hve fáir sjúklingar höfðu gengist undir maganám (1% af heildarfjöldanum).

Rannsóknir á milliverkunum *in vitro*

Tríflúridín er hvarfefni fyrir týmidín fosfórýlasi, en er ekki umbrotið af cýtókróm P450 (CYP). Tipiracíl hýdróklóríð er hvorki umbrotið í S9 himnum úr mannalífur né lifrarfrumum úr mönnum sem hafa verið geymdar í frosti.

In vitro rannsóknir benda til þess að tríflúridín, tipiracíl hýdróklóríð og FTY (óvirkt umbrotsefni tríflúridíns) hamli ekki þeim ísóensímum CYP sem prófuð voru (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4/5). *In vitro* mat benti til þess að tríflúridín, tipiracíl hýdróklóríð og FTY hefðu engin virkjandi áhrif á CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4/5 hjá mönnum. Því er ekki búist við því að tríflúridín og tipiracíl hýdróklóríð valdi eða verði fyrir marktækum milliverkunum við önnur lyf af völdum CYP.

Í *in vitro* rannsóknum var lagt mat á áhrif tríflúridíns og tipiracíl hýdróklóríðs á upptöku- og útlæðisflutningsprótein hjá mönnum (áhrif tríflúridíns á MDR1, OATP1B1, OATP1B3 og BCRP; áhrif tipiracíl hýdróklóríðs á OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 og BCRP). Samkvæmt *in vitro* rannsóknum voru hvorki tríflúridín né tipiracíl hýdróklóríð hemlar á eða hvarfefni fyrir upptöku- og útlæðisflutningsprótein hjá mönnum, nema fyrir OCT2 og MATE1. Tipiracíl hýdróklóríð hamlaði virkni OCT2 og MATE1 *in vitro*, en í þéttni sem var verulega meiri en C_{max} í mannplasma við jafnvægi. Því er ólíklegt að notkun lyfsins í ráðlögðum skömmtum valdi milliverkunum við önnur lyf vegna hömlunar OCT2 og MATE1. Notkun lyfja sem hamla OCT2 og MATE1 samtímis Lonsurf getur haft áhrif á flutning tipiracíl hýdróklóríðs með OCT2 og MATE1.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Gerður var samanburður á verkun og öryggi Lonsurf hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, með mikla útsetningu (>miðgildi) og litla útsetningu (≤miðgildi), miðað við miðgildi AUC fyrir tríflúridín. Heildarlifun virtist lengri í hópnum með mikla útsetningu en í hópnum með litla útsetningu (miðgildi heildarlifunar var 9,3 mánuðir í hópnum með mikla útsetningu en 8,1 mánuðir í hópnum með litla útsetningu). Sjúklingum sem fengu lyfið farnaðist betur á eftirfylgnitímanum en sjúklingum sem fengu lyfleysu, óháð útsetningu. Tilvik dauðfyrirgangafæðar af stigi ≥3 voru tíðari í hópnum með mikla útsetningu fyrir tríflúridíni (47,8%) en í hópnum með litla útsetningu fyrir tríflúridíni (30,4%).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eituráhrif endurtekinna skammta

Lagt var mat á eituráhrif tríflúridíns/tipiracíl hýdróklóríðs hjá rottum, hundum og öpum. Marklíffæri reyndust vera sogæðakerfi og blóðmyndunarkerfi, auk meltingarveggar. Allar breytingar, þ.e., hvítfrumnafeð, blóðleysi, vanvöxtur í beinmerg og hrörnunarbreytingar í sogæðakerfi, blóðmyndunarkerfi og meltingarvegi gengu til baka innan 9 vikna eftir að gjöf lyfsins var hætt. Tannhvítnun, tannbrot og bitskekkja sást hjá rottum sem fengu tríflúridín/tipiracíl hýdróklóríð, en það er talið sértækt fyrir nagdýr og ekki skipta máli fyrir menn.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engar langtímarannsóknir hafa verið gerðar til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif tríflúridíns/tipiracíl hýdróklóríðs hjá dýrum. Í víxluðu stökkbreytingaprófi (reverse mutation test) hjá bakteríum, litningabrenslunarprófi í ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófi hjá músum var sýnt fram á að tríflúridín hefur eiturverkun á erfðaeftni. Því á að líta svo á að Lonsurf geti haft krabbameinsvaldandi áhrif.

Eituráhrif á æxlun

Niðurstöður dýraránskna bentu ekki til þess að tríflúridín eða tipiracíl hýdróklóríð hafi áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum. Ekki var litið á aukinn fjölda gulbúa eða hreiðraðra fósturvísa hjá kvenkyns rottum sem aukaverkun (sjá kafla 4.6). Sýnt hefur verið fram á að Lonsurf veldur eituráhrifum og dauða fósturvísa og fóstura hjá þunguðum rottum í skömmtum sem valda útsetningu sem er minni en við klíniska notkun. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eituráhrifum á þroskun um eða eftir fæðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Forgelatíneruð sterkja (maís)
Stearínsýra

Filmuhúð

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi
Makrógól (8000)
Títantvíoxíð (E171)
Magnesíum stearat

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi
Makrógól (8000)
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, rautt (E172)
Magnesíum stearat

Prentblek

Shellac
Járnoxíð, rautt (E172)
Járnoxíð, gult (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Indígó karmín aluminium lake (E132)
Carnauba vax
Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/ál þynna með lagskiptu þurrkefni (kalsíumoxíð), sem inniheldur 10 töflur.
Hver pakkning inniheldur 20, 40 eða 60 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þvo á hendur eftir að töflurnar eru meðhöndlaðar.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1096/001-006

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. apríl 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. desember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmuhúðaðar töflur
tríflúridín/tipiracíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af tríflúridíni og 6,14 mg af tipiracíli (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa einhýdrat, sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 filmuhúðaðar töflur
40 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1096/001 20 filmhúðaðar töflur
EU/1/16/1096/002 40 filmhúðaðar töflur
EU/1/16/1096/003 60 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg töflur
tríflúridín/tipiracíl

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmuhúðaðar töflur
tríflúridín/tipiracíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af tríflúridíni og 8,19 mg af tipiracíli (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa einhýdrat, sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 filmuhúðaðar töflur
40 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/16/1096/004 20 filmhúðaðar töflur
EU/1/16/1096/005 40 filmhúðaðar töflur
EU/1/16/1096/006 60 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Lonsurf 20 mg /8,19 mg töflur
tríflúridín/tipiracíl

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmuhúðaðar töflur
Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmuhúðaðar töflur
tríflúridín/tipiracíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lonsurf og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lonsurf
3. Hvernig nota á Lonsurf
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lonsurf
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lonsurf og við hverju það er notað

Lonsurf er krabbameinslyf úr flokki frumudrepandi og efnaskiptahemjandi lyfja.

Lonsurf inniheldur tvö virk efni, tríflúridín og tipiracíl:

- Tríflúridín stöðvar vöxt krabbameinsfrumna.
- Tipiracíl kemur í veg fyrir að tríflúridín sé brotið niður í líkamanum, sem framlengir virkni þess.

Lonsurf er notað til meðferðar við krabbameini í ristli eða endaþarmi hjá fullorðnum – stundum kallað ristilskrabbamein, og magakrabbameini (þ.m.t. krabbameini á mótum maga og vélinda).

- Lyfið er notað þegar krabbameinið hefur dreifst til annarra líkamshluta (meinvörp).
- Lyfið er notað þegar önnur meðferð hefur brugðist eða hentar ekki.

Lonsurf gæti verið gefið ásamt bevacizúmabi. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðilinn með bevacizúmabi. Leitið til læknisins ef spurningar vakna um lyfið.

2. Áður en byrjað er að nota Lonsurf

Ekki má nota Lonsurf

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tríflúridíni eða tipiracíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Þú mátt ekki nota Lonsurf ef þetta á við um þig. Ræddu við lækninn áður en þú tekur Lonsurf ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Lonsurf er notað ef:

- þú ert með nýrnakvilla
- þú ert með lifrarkvilla

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Lonsurf.

Meðferðin getur valdið eftirtöldum aukaverkunum (sjá kafla 4):

- fækkun tiltekinna tegunda af hvítum blóðfrumum (daufkyrningafæð) sem eru mikilvægar til að verja líkamann gegn bakteríu- og sveppasýkingum. Afleiðingar daufkyrningafæðar geta verið hiti (daufkyrningafæð með hita) og blóðsýking (blóðsýkingarlost)
- fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- fækkun blóðflagna í blóðinu (blóðflagnafæð) sem eru mikilvægar við stöðvun blæðinga og verka með því að valda kekkjun og þetta áverka á æðum
- meltingarfæravandamál.

Rannsóknir og próf

- Læknirinn mun taka blóðsýni til rannsókna fyrir hverja meðferðarlotu með Lonsurf. Ný meðferðarlota hefst á 4 vikna fresti. Þessar rannsóknir eru nauðsynlegar vegna þess að Lonsurf getur stundum haft áhrif á blóðfrumur.

Börn og unglingar

- Þetta lyf er ekki ætlað börnum eða unglingum undir 18 ára aldri. Það er vegna þess að það gæti ekki haft tilætluð áhrif eða valdið aukaverkunum.

Notkun annarra lyfja samhliða Lonsurf

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Það er vegna þess að Lonsurf getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Lonsurf.

Einkum er mikilvægt að láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur lyf sem notuð eru til meðferðar við HIV-sýkingum, svo sem zídóvúdín. Það er vegna þess að hugsast getur að verkun zídóvúdíns sé minni ef þú tekur Lonsurf. Ræddu við lækninn um hvort þú þurfir að skipta yfir í annað lyf við HIV-sýkingunni.

Ef þetta á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Lonsurf.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Lonsurf getur skaðað ófædd börn.

Ef þú verður þunguð þarft þú ásamt læknum að ákveða hvort ávinningur þinn af Lonsurf er meiri en hættan á skaða fyrir barnið.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan Lonsurf er tekið, þar sem ekki er vitað hvort Lonsurf berst í brjóstamjólki.

Getnaðarvarnir

Konur mega ekki verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf. Það er vegna þess að það getur skaðað ófædd börn.

Þú og maki þinn þurfið að nota öruggar getnaðarvarnir meðan lyfið er tekið og í 6 mánuði eftir að töku þess er hætt. Ef þú eða maki þinn verður þunguð á þessum tíma þurfið þið að ræða tafarlaust við lækninn eða lyfjafræðing.

Frjósemi

Lonsurf gæti haft áhrif á getu þína til að eignast barn. Leitaðu ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort Lonsurf hefur áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þú skalt ekki aka eða stjórna vélum ef þú finnur fyrir einkennum sem hafa áhrif á einbeitingu eða viðbragðsflýti.

Lonsurf inniheldur laktósa

Ef læknir þinn hefur sagt þér að þú þolir ekki tilteknar sykurtegundir skaltu ræða við hann áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Lonsurf

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka?

- Læknirinn mun ákveða rétta skammtastærð fyrir þig – hún fer eftir þyngd þinni og hæð og hvort þú sért með nýrnakvilla.
- Lonsurf fæst í tveimur styrkleikum. Læknirinn gæti ávísað báðum styrkleikum til að þú fái ávísaðan skammt.
- Læknirinn mun segja þér hve margar töflur þú átt að taka í hvert skipti.
- Taka á skammt 2 sinnum á dag.

Hvenær á að taka lyfið

Taka á Lonsurf í 10 daga á fyrstu 2 vikunum og gera síðan 2 vikna hlé. Þetta 4 vikna tímabil kallast meðferðarlota. Skammtaáætlunin er sem hér segir:

- **Vika 1**
 - taka á skammt 2 sinnum á dag í 5 daga
 - síðan er gert 2 daga hlé – ekkert lyf er tekið
- **Vika 2**
 - taka á skammt 2 sinnum á dag í 5 daga
 - síðan er gert 2 daga hlé – ekkert lyf er tekið
- **Vika 3**
 - Ekkert lyf er tekið
- **Vika 4**
 - Ekkert lyf er tekið

Síðan hefst ný 4 vikna meðferðarlota eins og lýst er hér fyrir ofan.

Hvernig á að taka lyfið

- Lyfið er tekið inn.
- Gleypa á töflurnar heilar með glasi af vatni.
- Taka á lyfið innan 1 klukkustundar eftir máltíð kvölds og morgna.
- Þvo á hendur eftir að lyfið er meðhöndlað.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Lonsurf en þú átt að gera skaltu ræða við lækinn eða fara rakleitt á sjúkrahús. Taktu lyfjapakkan með þér.

Ef gleymist að taka Lonsurf

- Ræddu við lækinn eða lyfjafræðing ef þú gleymir að taka skammt.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirtaldar aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins þegar það er notað eitt sér eða ásamt bevacizumabi:

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna alvarlegra aukaverkana (margar þessara aukaverkana koma fram við blóðrannsóknir – til dæmis þær sem hafa áhrif á blóðfrumur):

- Daufkyrningafæð (*mjög algeng*), daufkyrningafæð með hita (*algeng*) og blóðsýkingarlost (*mjög sjaldgæft*). Meðal einkenna eru kuldaþrollur, hiti, svitamyndun og önnur einkenni bakteríu- eða sveppasýkinga (sjá kafla 2).
 - Blóðleysi (*mjög algengt*). Meðal einkenna eru mæði, þreyta og fölvi (sjá kafla 2).
 - Uppköst (*mjög algeng*) og niðurgangur (*mjög algengur*) sem geta leitt til ofþornunar ef ástandið er alvarlegt eða viðvarandi.
 - Alvarleg meltingarfæravandamál: kviðverkir (*algengir*), vökvasöfnun í kviðarholi (*mjög sjaldgæft*), ristilbólga (*sjaldgæft*), bráð brisbólga (*mjög sjaldgæft*), garnastífla (*sjaldgæft*) og garnastífluvottur (*mjög sjaldgæfur*). Meðal einkenna eru svæsinn verkur í maga eða kviðarholi sem getur tengst uppköstum, stíflu eða hlutastíflu í þörmum, hita eða þrútnum kvið.
 - Blóðflagnafæð (*mjög algeng*). Meðal einkenna eru óvenjulegt mar og blæðingar (sjá kafla 2).
 - Lungnasegarek (*sjaldgæft*): blóðtappar í lungum. Meðal einkenna eru mæði og verkur í brjósti eða fótleggjum.
 - Tilkynt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm hjá sjúklingum sem fengu lyfið. Einkennin eru m.a. öndunarerfiðleikar, mæði með hósta og hita.
- Sumar þessara alvarlegu aukaverkana geta leitt til dauða.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinn aukaverkana. Margar þessara aukaverkana koma fram við rannsóknir – til dæmis þær sem hafa áhrif á blóðfrumur. Læknirinn mun fylgjast með því hvort þær koma fram í rannsóknaniðurstöðum.

Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10:

- minnkuð matarlyst
- mikil þreytutilfinning (þreyta)
- ógleði
- fækkun hvítra blóðfrumna (hvítfrumna) – það getur aukið hættu á sýkingum
- þroti í slímhúð í munni

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10:

- hiti
- hárlós
- þyngdartap
- breytingar á bragðskyni
- hægðatregða
- almenn vanlíðan (lasleiki)
- lítil þéttni próteinsins albúmíns í blóði
- aukin þéttni gallrauða í blóði – það getur valdið gullitun húðar eða augna
- fækkun hvítra blóðfrumna sem kallast eítílfrumur - það getur aukið hættu á sýkingum
- þroti á höndum, fótleggjum eða fótum
- verkur eða kvillar í munni
- þroti í slímhúð – það gæti verið í nefi, koki, augum, leggöngum, lungum eða þörmum
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði
- prótein í þvagi
- útbrot, kláði eða húðþurrkur
- mæði, sýkingar í öndunarvegi, lungum eða brjósthóli
- veirusýking
- verkur í liðum
- sundl, höfuðverkur
- hár blóðþrýstingur
- sár í munni
- vöðvaverkir

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100:

- lágur blóðþrýstingur

- niðurstöður blóðprófa sem benda til vandamála við blóðstorknun sem valda því að þér blæðir frekar
- meira áberandi hjartsláttur, brjóstverkur
- óeðlileg aukning eða minnkun hjartsláttartíðni
- fjölgun hvítra blóðfrumna
- fjölgun hvítra blóðfrumna sem kallast einkjörnungar
- hækkað gildi ensímsins laktat dehydrógenasa í blóði
- lítil þéttni fosfats, natríums, kalíums eða kalsíums í blóði
- fækkun hvítra blóðfrumna sem kallast einkjörnungar - það getur aukið hættu á sýkingum
- hár blóðsykur, aukin þéttni þvagefnis, kreatínins eða kalíums í blóði
- niðurstöður blóðprófa sem benda til bólgu (hækkað gildi próteinsins CRP (C-Reactive Protein))
- svimi
- nefrennsli eða blóðnasir, kvillar í ennisholum
- eymsli í hálsi, hás rödd, raddvandamál
- roði eða kláði í augum, augnsýkingar, tárarennslí
- ofþornun
- uppþemba, vindgangur, meltingartruflanir
- bólga í neðri hluta meltingarveggar
- þroti eða blæðingar í þörmum
- bólga eða aukin sýrumyndun í maga eða vélinda, bakflæði
- verkur í tungu, sjúklingur kúgast
- tannskemmdir, tannkvillar, sýking í tannholdi
- hitapöt í húð
- verkur eða óþægindi í handleggjum eða fótleggjum
- verkur, þ.m.t. vegna krabbameinsins
- beinverkir, máttleysi eða krampar í vöðvum
- kuldatilfinning
- ristill (verkur og útbrot með blöðrum yfir brautum tauga sem eru bólgnað vegna sýkingar af völdum herpes zoster veiru)
- lifrarkvillar
- bólga eða sýking í gallgöngum
- nýrnabilun
- hósti, sýking í ennisholum eða hálsi
- sýking í þvagblöðru
- blóð í þvagi
- vandamál við þvaglát (þvageppa), skortur á stjórn þvagláta (þvagleki)
- breytingar á tíðahring
- kvíði
- taugakvillar sem ekki eru alvarlegir
- upphleypt útbrot með kláða, ofsakláði, þrymlabólur
- meiri svitamyndun en venjulega, naglakvillar
- vandamál við svefn eða að sofna
- dofi eða náladofi í höndum eða fótum
- roði, þroti og verkur í lófum og iljum (handa-fóta heilkenni)

Mjög sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000:

- bólga og sýking í þörmum
- sveppasýking á fótum (athlete's foot), gersveppasýkingar
- fækkun hvítra blóðfrumna sem kallast daufkyrningar - það getur aukið hættu á sýkingum
- þroti eða verkur í stórutám
- þroti í liðum
- aukin þéttni salts í blóði
- óþægileg sviðatilvinning, aukið eða minnkað snertiskyn
- yfirlið

- sjóntruflanir svo sem þokusýn, tvísýni, skert sjón, drer á auga
- augnþurrkur
- eyrnaverkur
- bólga í efri hluta meltingarveggar
- verkur í efri eða neðri hluta meltingarveggar
- vökvasöfnun í lungum
- andremma, tannholdskvillar, blæðing úr tannholdi
- separ í munni
- bólga eða blæðing í þörmum
- víkkun gallganga
- upphleypt, rauð húð, blöðrur, húðflögnun
- ljósnæmi
- bólga í þvagblöðru
- breytingar á niðurstöðum þvagprófa
- blóðtappar, t.d. í heila eða fótleggjum
- breytingar á hjartarafriti
- lítil þéttni heildarpróteins í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lonsurf

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lonsurf inniheldur

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmuhúðaðar töflur

- Virku innihaldsefni eru tríflúridín og tipiracíl. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af tríflúridíni og 6,14 mg af tipiracíli.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni – laktósaehýdrat, forgelatíneruð sterkja (maís) og stearínsýra (sjá kafla 2 „Lonsurf inniheldur laktósa“).
 - Filmuhúð – hýprómellósi, makrógól (8000), títantvíoxíð (E171) og magnesíum stearat.
 - Prentblek – shellac, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), indígó karmín aluminium lake (E132), carnauba vax og talkúm.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmuhúðaðar töflur

- Virku innihaldsefni eru tríflúridín og tipiracíl. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg af tríflúridíni og 8,19 mg af tipiracíli.
- Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni – laktósaeynhýdrat, forgelatíneruð sterkja (maís) og stearínsýra (sjá kafla 2 „Lonsurf inniheldur laktósa“).
- Filmuhúð – hýprómellósi, makrógól (8000), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172) og magnesíum stearat.
- Prentblek – shellac, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), indígó karmín aluminium lake (E132), carnauba vax og talkúm.

Lýsing á útliti Lonsurf og pakkningastærðir

- Lonsurf 15 mg/6,14 mg er hvít, kúpt báðum megin, kringlótt, filmuhúðuð tafla, með „15“ prentað á aðra hliðina og „102“ og „15 mg“ á hina hliðina, með gráu bleki.
- Lonsurf 20 mg/8,19 mg er fölráuð, kúpt báðum megin, kringlótt, filmuhúðuð tafla, með „20“ prentað á aðra hliðina og „102“ og „20 mg“ á hina hliðina, með gráu bleki.

Hver pakkning inniheldur 20 filmuhúðaðar töflur (2 þynnur með 10 töflum í hvorri), 40 filmuhúðaðar töflur (4 þynnur með 10 töflum í hverri) eða 60 filmuhúðaðar töflur (6 þynnur með 10 töflum í hverri). Þurrkefni er innbyggt í hverri þynnu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frakkland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “SERVIER PHARMA”
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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0)1753 666409

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.