

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 15 mg trifluridin och 6,14 mg tipiracil (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 90,735 mg laktosmonohydrat.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg trifluridin och 8,19 mg tipiracil (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 120,980 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

Vit, bikonvex, rund, filmdragerad tablett med diametern 7,1 mm och tjockleken 2,7 mm, märkt med "15" på den ena sidan och "102" och "15 mg" på den andra sidan med grå tryckfärg.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

Blekröd, bikonvex, rund, filmdragerad tablett med diametern 7,6 mm och tjockleken 3,2 mm, märkt med "20" på den ena sidan och "102" och "20 mg" på den andra sidan med grå tryckfärg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kolorektalcancer

Lonsurf är i kombination med bevacizumab avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer som har genomgått två tidigare cancerbehandlingslinjer, inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-läkemedel och/eller anti-EGFR-läkemedel.

Lonsurf är avsett som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpliga kandidater för, tillgängliga behandlingar inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi, anti-VEGF-läkemedel och anti-EGFR-läkemedel.

Magcancer

Lonsurf är avsett som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med metastaserande magcancer, inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången, som behandlats med åtminstone två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Lonsurf ska förskrivas av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Den rekommenderade startdosen av Lonsurf till vuxna, som monoterapi eller i kombination med bevacizumab, är 35 mg/m²/dos administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1-5 och 8-12 i varje 28-dagarscykel tills sjukdomen progredierar eller oacceptabel toxicitet uppstår (se avsnitt 4.4).

När Lonsurf används i kombination med bevacizumab vid behandling av metastaserande kolorektalcancer är dosen av bevacizumab 5 mg/kg kroppsvikt givet en gång varannan vecka. Se den fullständiga produktinformationen för bevacizumab.

Dosen beräknas utifrån kroppsytan (se tabell 1). Dosen ska inte överstiga 80 mg/dos.

Om doser glöms bort eller uteblir ska patienten inte kompensera för uteblivna doser.

Tabell 1 – Beräkning av startdos baserat på kroppsytan

Startdos	Kroppsytan (m ²)	Dos i mg (2x dagligen)	Tabletter per dos (2x dagligen)		Total daglig dos (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

Rekommenderade dosjusteringar

Dosjusteringar kan vara nödvändiga beroende på individuell säkerhet och tolerans.

Högst tre dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m² två gånger dagligen. Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Om hematologisk och/eller icke-hematologisk toxicitet uppkommer ska patienterna följa kriterierna för avbrytande, återupptagande och minskning av dos som finns angivna i tabell 2, tabell 3 och tabell 4.

Tabell 2 - Kriterier för avbrytande och återupptagande av dos vid hematologisk toxicitet relaterad till benmärgssuppression

Parameter	Kriterier för avbrytande	Kriterier för återupptagande ^a
Neutrofiler	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Trombocyter	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

^a Kriterier för återupptagande tillämpas på inledandet av nästa cykel för alla patienter oberoende av om kriterierna för avbrytandet uppfyllts eller inte.

Tabell 3 - Rekommenderade dosjusteringar för Lonsurf vid hematologiska och icke-hematologiska biverkningar

Biverkning	Rekommenderade dosjusteringar
- Febril neutropeni - CTCAE* grad 4 neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/l$) eller trombocytopeni ($< 25 \times 10^9/l$) som resulterar i över 1 veckas försening av starten av nästa cykel. - CTCAE* icke-hematologisk biverkning av grad 3 eller 4 med undantag för illamående och/eller kräkningar av grad 3 som kontrolleras med antiemetika eller diarré som svarar på antidiarroika.	- Avbryt doseringen tills toxiciteten har gått tillbaka till grad 1 eller till baslinjen. - När doseringen återupptas, minska dosnivån med 5 mg/m²/dos från den tidigare dosnivån (tabell 4). - Dosminskningar är tillåtna till en dos om minst 20 mg/m²/dos två gånger dagligen (eller 15 mg/m²/dos två gånger dagligen vid svårt nedsatt njurfunktion). - Öka inte dosen efter att den har minskats.

* Allmänna terminologikriterier för biverkningar (Common terminology criteria for adverse events)

Tabell 4 - Dosreduktioner baserat på kroppsytan

Reducerad dos	Kroppsytan (m ²)	Dos i mg (2x dagligen)	Tabletter per dos (2x dagligen)		Total daglig dos (mg)
			15 mg/ 6,14 mg	20 mg/ 8,19 mg	
Nivå 1 dosreduktion: Från 35 mg/m ² till 30 mg/m ²					
30 mg/m ²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09-1,24	35	1	1	70

	1,25-1,39	40	0	2	80
	1,40-1,54	45	3	0	90
	1,55-1,69	50	2	1	100
	1,70-1,94	55	1	2	110
	1,95-2,09	60	0	3	120
	2,10-2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
Nivå 2 dosreduktion: Från 30 mg/m² till 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10-1,29	30	2	0	60
	1,30-1,49	35	1	1	70
	1,50-1,69	40	0	2	80
	1,70-1,89	45	3	0	90
	1,90-2,09	50	2	1	100
	2,10-2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivå 3 dosreduktion: Från 25 mg/m² till 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14-1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35-1,59	30	2	0	60
	1,60-1,94	35	1	1	70
	1,95-2,09	40	0	2	80
	2,10-2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a Vid en total dos om 50 mg dagligen ska patienten ta en 20 mg/8,19 mg tablett på morgonen och två 15 mg/6,14 mg tabletter på kvällen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

- *Lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 60-89 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30-59 ml/min).*

Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

- *Svårt nedsatt njurfunktion (CrCl 15-29 ml/min)*

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos om 20 mg/m² två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 och 5.2). En dosminskning till en minimidos om 15 mg/m² två gånger dagligen är tillåten beroende på individuell säkerhet och tolerans (se tabell 5). Dosökning är inte tillåtet efter att dosen har minskats.

Om hematologisk och/eller icke-hematologisk toxicitet uppkommer ska patienterna följa kriterierna för avbrytande, återupptagande och minskning av dos som finns angivna i tabell 2, tabell 3 och tabell 5.

Tabell 5 – Startdos och dosreduktion baserat på kroppsytta hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion

Reducerad dos	Kroppsyta (m ²)	Dos i mg (2x dagligen)	Tabletter per dos (2x dagligen)		Total daglig dos (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Startdos					
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
Dosreduktion: Från 20 mg/m ² till 15 mg/m ²					
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 Vid en total dos om 50 mg dagligen ska patienten ta en 20 mg/8,19 mg tablett på morgonen och två 15 mg/6,14 mg tabletter på kvällen.

- *Njursjukdom i slutstadiet (CrCl under 15 ml/min eller med dialysbehov)*

Administrering rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet eftersom det saknas data för dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

- *Lindrigt nedsatt leverfunktion*

Ingen justering av startdosen rekommenderas för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

- *Måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion*

Administrering rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion vid baslinjen (National Cancer Institute [NCI] kriteriegrupp C och D definierad som totalt bilirubin > 1,5 x ULN) eftersom en högre förekomst av hyperbilirubinemi av grad 3 eller 4 ses hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion vid baslinjen, även om detta baserar sig på en mycket begränsad mängd data (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre

Ingen justering av startdosen krävs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2). Data gällande effekt och säkerhet hos patienter över 75 år är begränsade.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Lonsurf för en pediatrik population för indikationerna metastaserande kolorektalcancer och metastaserande magcancer.

Ras

Ingen justering av startdosen är nödvändig baserat på patientens ras (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns begränsade data om användning av Lonsurf till svarta/afroamerikanska patienter men biologisk grund saknas för att förvänta sig några skillnader mellan denna undergrupp och den sammanlagda befolkningen.

Administreringssätt

Lonsurf är avsett för oral användning. Tabletterna ska tas med ett glas vatten inom en timme efter avslutad frukost och kvällsmat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgssuppression

Lonsurf orsakade en ökning i incidensen av benmärgssuppression inklusive anemi, neutropeni, leukopeni och trombocytopeni.

En fullständig analys av antalet blodkroppar ska utföras innan behandlingen inleds och vid behov för att övervaka toxicitet, men som ett minimum före varje behandlingscykel.

Behandling ska inte påbörjas om det absoluta neutrofilantalet är $< 1,5 \times 10^9/l$, om trombocytantalet är $< 75 \times 10^9/l$ eller om patienten har pågående icke-hematologisk, kliniskt relevant toxicitet av grad 3 eller 4 från tidigare behandlingar.

Allvarliga infektioner har rapporterats efter behandling med Lonsurf (se avsnitt 4.8). Eftersom de flesta fallen rapporterades i samband med benmärgssuppression ska patientens tillstånd noga övervakas och lämpliga åtgärder, såsom administrering av antimikrobiella medel och granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF), vidtas om det är kliniskt indicerat. I RECOURSE-, TAGS- och SUNLIGHT-studierna fick 9,4 %, 17,3 % respektive 19,5 % av patienterna i Lonsurfgruppen G-CSF huvudsakligen för terapeutisk användning. I SUNLIGHT-studien fick 29,3 % av patienterna, i den grupp som fick Lonsurf i kombination med bevacizumab, G-CSF varav 16,3 % för terapeutisk användning.

Gastrointestinal toxicitet

Lonsurf orsakade en ökning av incidensen av gastrointestinal toxicitet inklusive illamående, kräkningar och diarré.

Patienter med illamående, kräkningar, diarré och annan gastrointestinal toxicitet ska noga övervakas och antiemetika, antidiarroika och andra behandlingar, såsom vätske-/elektrolytersättningsbehandling, ska administreras om det är kliniskt indicerat. Dosjusteringar (uppskjutning och/eller minskning) ska utföras vid behov (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Lonsurf rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet (kreatininclearance [CrCl] < 15 ml/min eller med dialysbehov), eftersom Lonsurf inte har studerats hos dessa patienter (se avsnitt 5.2). Den globala incidensen av biverkningar är liknande i undergrupper med normal njurfunktion (CrCl ≥ 90 ml/min), lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl = 60–89 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl = 30–

59 ml/min). Incidensen av allvarliga, svåra biverkningar och biverkningar som ger upphov till dosförändringar tenderar dock öka med ökande grad av njurfunktionsnedsättning. Utöver detta observerades en högre exponering av trifluridin och tipiracilhydroklorid hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 15\text{--}29 \text{ ml/min}$) och en justerad startdos om 20 mg/m^2 två gånger dagligen hade en motsvarande säkerhetsprofil för Lonsurf som patienter med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion. Deras exponering för trifluridin var liknande som hos patienter med normal njurfunktion och deras exponering för tipiracilhydroklorid var högre jämfört med patienter med normal njurfunktion eller lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant under behandling med Lonsurf; patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska övervakas mer frekvent för hematologisk toxicitet.

Nedsatt leverfunktion

Lonsurf rekommenderas inte till patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion vid baslinjen (National Cancer Institute [NCI] kriteriegrupp C och D definierad som totalt bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$) eftersom en högre förekomst av hyperbilirubinemi av grad 3 eller 4 ses hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion vid baslinjen, även om detta baserar sig på en mycket begränsad mängd data (se avsnitt 5.2).

Proteinuri

Övervakning av proteinuri med urinsticka rekommenderas före behandlingen påbörjas samt under behandling (se avsnitt 4.8).

Laktosintolerans

Lonsurf innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier tydde på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och 5-[trifluorometyl]uracil (FTY) inte hämmar aktiviteten av humana cytokrom P450 (CYP)-isoformer. *In vitro*-evaluering tydde på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och FTY inte har någon inducerande effekt på humana CYP-isoformer (se avsnitt 5.2).

In vitro-studier tydde på att trifluridin är ett substrat för nukleosidtransportörerna CNT1, ENT1 och ENT2. Försiktighet krävs därför vid användning av läkemedel som interagerar med dessa transportörer. Tipiracilhydroklorid är ett substrat för OCT2 och MATE1 och dess koncentration kan därför öka om Lonsurf administreras samtidigt med OCT2- eller MATE1-hämmare.

Försiktighet krävs vid användning av läkemedel som är substrat för humant tymidinkinas, t.ex. zidovudin. Sådana läkemedel kan om de används samtidigt med Lonsurf konkurrera med effekternas trifluridin om aktivering via tymidinkinas. Vid användning av antivirala läkemedel som är substrat för humant tymidinkinas ska övervakning med avseende på eventuella effektminskningar hos de antivirala läkemedlen utföras och byte till ett alternativt antiviralt läkemedel som inte är ett substrat för humant tymidinkinas övervägas, t.ex. lamivudin, didanosin och abakavir (se avsnitt 5.1).

Det är okänt om Lonsurf minskar effekten av hormonella preventivmedel. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska därför även använda en barriärmetod.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmetod hos män och kvinnor

Baserat på resultat i djurstudier kan trifluridin orsaka fosterskador vid administrering till gravida kvinnor. Kvinnor ska undvika att bli gravida under behandlingen med Lonsurf och upp till 6 månader efter att behandlingen avslutats. Kvinnor i fertil ålder ska därför använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med Lonsurf och 6 månader efter avslutad behandling. Det är för tillfället okänt om Lonsurf minskar effekten av hormonella preventivmedel och därför ska kvinnor som använder hormonella preventivmedel även använda en barriärmetod. Män med en partner i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 6 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Lonsurf i gravida kvinnor. Baserat på verkningsmekanismen misstänks trifluridin orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Lonsurf skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med Lonsurf.

Amning

Det är okänt om Lonsurf eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att trifluridin, tipiracilhydroklorid och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Lonsurf.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Lonsurf på fertilitet hos människa. Resultat från djurstudier tydde inte på någon effekt av Lonsurf på fertilitet hos hanar eller honor (se avsnitt 5.3). Patienter som vill skaffa barn ska rådas att söka reproduktionsmedicinsk rådgivning och att frysa in sina ägg eller spermier innan behandlingen med Lonsurf inleds.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lonsurf har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Utmattnings, svindel eller sjukdomskänsla kan förekomma under behandlingen (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De allvarligaste observerade biverkningarna hos patienter som fått Lonsurf är benmärgssuppression och gastrointestinal toxicitet (se avsnitt 4.4).

Lonsurf som monoterapi

Säkerhetsprofilen för Lonsurf som monoterapi är baserad på poolade data från 1114 patienter med metastaserande kolorektalcancer eller magcancer i kontrollerade kliniska fas III-studier.

De vanligaste biverkningarna ($\geq 30\%$) är neutropeni (53% [$34\% \geq \text{grad 3}$]), illamående (31% [$1\% \geq \text{grad 3}$]), trötthet (31% [$4\% \geq \text{grad 3}$]) samt anemi (30% [$11\% \geq \text{grad 3}$]). De vanligaste biverkningarna ($\geq 2\%$) som resulterade i avbrytande av behandlingen, dosreduktion, fördröjd dos eller dosavbrott var neutropeni, anemi, trötthet, leukopeni, trombocytopeni, diarré och illamående.

Lonsurf i kombination med bevacizumab

Säkerhetsprofilen för Lonsurf i kombination med bevacizumab är baserad på data från 246 patienter med metastaserande kolorektalcancer i den kontrollerade kliniska fas III-studien (SUNLIGHT).

De vanligaste biverkningarna ($\geq 30\%$) är neutropeni (69% [$48\% \geq \text{grad 3}$]), trötthet (35% [$3\% \geq \text{grad 3}$]) samt illamående (33% [$1\% \geq \text{grad 3}$]).

De vanligaste biverkningarna ($\geq 2\%$) som resulterade i avbrytande av behandlingen, dosreduktion, fördröjd dos eller avbruten dosering av Lonsurf, när det användes i kombination med bevacizumab, var neutropeni, trötthet, trombocytopeni, illamående och anemi.

När Lonsurf användes i kombination med bevacizumab hade följande biverkningar högre frekvens jämfört med Lonsurf som monoterapi: neutropeni (69 % jämfört med 53 %), allvarlig neutropeni (48 % jämfört med 34 %), trombocytopeni (24 % jämfört med 16 %) och stomatit (11 % jämfört med 6 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna som observerades hos de 533 behandlade patienterna med metastaserande kolorektalcancer i den placebokontrollerade kliniska fas III-studien (RECOURSE), de 335 behandlade patienterna med metastaserande magcancer i den placebokontrollerade kliniska fas III-studien (TAGS) och de 246 patienterna som fått Lonsurf som monoterapi samt de 246 patienterna med metastaserande kolorektalcancer som behandlades med Lonsurf i kombination med bevacizumab i den kontrollerade kliniska fas III-studien (SUNLIGHT) framgår av tabell 6. De klassificeras enligt organsystem (SOC) och relevant MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-term används för att beskriva en viss läkemedelsreaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar kända för att uppstå när Lonsurf eller bevacizumab ges var för sig kan uppstå när dessa läkemedel används i kombination, även om dessa biverkningar inte blivit rapporterade i kliniska prövningar av kombinationsbehandling.

Biverkningarna grupperas enligt frekvens. Frekvensgrupperna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6 – Biverkningar rapporterade i kliniska studier hos patienter som behandlades med Lonsurf

Organsystem (enligt MedDRA) ^a	Biverkning	Frekvens	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
Infektioner och infestationer	Nedre luftvägsinfektion	Vanlig	–
	Neutropen sepsis	Mindre vanlig	–
	Gallvägsinfektion	Mindre vanlig	–
	Infektion	Mindre vanlig	Vanlig
	Urinvägsinfektion	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Bakteriell infektion	Mindre vanlig	–
	Candida-infektion	Mindre vanlig	–
	Konjunktivit	Mindre vanlig	–
	Herpes zoster	Mindre vanlig	–
	Influensa	Mindre vanlig	–
	Övre luftvägsinfektion	Mindre vanlig	–
	Infektiös enterit	Sällsynt	–
	Septisk chock ^b	Sällsynt	–
	Tandkötsinfektion	Sällsynt	Mindre vanlig
	Fotsvamp	Sällsynt	–
	Cancersmärta	Mindre vanlig	–

Organsystem (enligt MedDRA) ^a	Biverkning	Frekvens	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Neutropeni	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Leukopeni	Mycket vanlig	Vanlig
	Trombocytopeni	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Febril neutropeni	Vanlig	Mindre vanlig
	Lymfopeni	Vanlig	Vanlig
	Pancytopeni	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Erytropeni	Mindre vanlig	-
	Leukocytos	Mindre vanlig	-
	Monocytopeni	Mindre vanlig	-
	Monocytos	Mindre vanlig	-
	Granulocytopeni	Sällsynt	-
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Hypoalbuminemi	Vanlig	Mindre vanlig
	Dehydrering	Mindre vanlig	-
	Hyperglykemi	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Hyperkalemi	Mindre vanlig	-
	Hypokalcemi	Mindre vanlig	-
	Hypokalemi	Mindre vanlig	-
	Hyponatremi	Mindre vanlig	-
	Hypofosfatemi	Mindre vanlig	-
	Gikt	Sällsynt	-
	Hypernatremi	Sällsynt	-
Psykiska störningar	Ångest	Mindre vanlig	-
	Sömnlöshet	Mindre vanlig	-
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Vanlig	Vanlig
	Svindel	Mindre vanlig	Vanlig
	Huvudvärk	Mindre vanlig	Vanlig
	Perifer neuropati	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Parestesi	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Letargi	Mindre vanlig	-
	Neurotoxicitet	Mindre vanlig	-
	Brännande känsla	Sällsynt	-
	Dysestesi	Sällsynt	-
	Hyperestesi	Sällsynt	-
	Hypestesi	Sällsynt	-

Organsystem (enligt MedDRA) ^a	Biverkning	Frekvens	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
	Svimning	Sällsynt	-
Ögon	Katarakt	Sällsynt	-
	Diplopi	Sällsynt	-
	Ögontorrhet	Sällsynt	-
	Dimsyn	Sällsynt	-
	Nedsatt synskärpa	Sällsynt	-
Öron och balansorgan	Yrsel	Mindre vanlig	-
	Obehag i örat	Sällsynt	-
Hjärtat	Angina pectoris	Mindre vanlig	-
	Arytmi	Mindre vanlig	-
	Palpitationer	Mindre vanlig	-
Blodkärl	Hypertoni	Mindre vanlig	Vanlig
	Rodnad	Mindre vanlig	-
	Hypotoni	Mindre vanlig	-
	Emboli	Sällsynt	-
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Dyspné	Vanlig	Vanlig
	Lungemboli ^b	Mindre vanlig	-
	Dysfoni	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Hosta	Mindre vanlig	-
	Näsblödning	Mindre vanlig	-
	Rinnsnuva	Sällsynt	Mindre vanlig
	Orofaryngeal smärta	Sällsynt	-
	Vätskeutgjutning i lungsäcken	Sällsynt	-
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Kräkningar	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Illamående	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Buksmärta	Vanlig	Vanlig
	Stomatit	Vanlig	Mycket vanlig
	Förstoppning	Vanlig	Vanlig
	Ileus	Mindre vanlig	-
	Gastrointestinal blödning	Mindre vanlig	-
	Kolit	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Sår i munnen	Mindre vanlig	Vanlig
	Oral sjukdom	Mindre vanlig	Vanlig
	Utspänd buk	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Anal inflammation	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Dyspepsi	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Flatulens	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Gastrit	Mindre vanlig	-

Organsystem (enligt MedDRA) ^a	Biverkning	Frekvens	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
	Gastroesofageal refluxsjukdom	Mindre vanlig	-
	Glossit	Mindre vanlig	-
	Minskad magsäckstömning	Mindre vanlig	-
	Kväljningar	Mindre vanlig	-
	Tandsjukdom	Mindre vanlig	-
	Ascites	Sällsynt	-
	Akut pankreatit	Sällsynt	-
	Subileus	Sällsynt	-
	Dålig andedräkt	Sällsynt	-
	Buckal polyp	Sällsynt	-
	Hemorragisk enterokolit	Sällsynt	-
	Tandkötsblödning	Sällsynt	-
	Esofagit	Sällsynt	-
	Parodontal sjukdom	Sällsynt	-
	Proktalgi	Sällsynt	-
	Refluxgastrit	Sällsynt	-
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi	Vanlig	Vanlig
	Levertoxicitet	Mindre vanlig	-
	Gallvägsutvidgning	Sällsynt	-
Hud och subkutan vävnad	Håravfall	Vanlig	Vanlig
	Torr hud	Vanlig	Vanlig
	Klåda	Vanlig	Mindre vanlig
	Utslag	Vanlig	Mindre vanlig
	Nagelsjukdom	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Hand-fotsyndrom ^c	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Akne	Mindre vanlig	-
	Hyperhidros	Mindre vanlig	-
	Urtikaria	Mindre vanlig	-
	Blåsor	Sällsynt	-
	Erytem	Sällsynt	-
	Ljusöverkänslighetsreaktion	Sällsynt	-
	Hudfjällning	Sällsynt	-
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledsmärta	Mindre vanlig	Vanlig
	Muskelsmärta	Mindre vanlig	Vanlig
	Muskelsvaghet	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Smärta i extremiteter	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Skelettsmärta	Mindre vanlig	-

Organsystem (enligt MedDRA) ^a	Biverkning	Frekvens	
		Monoterapi	Kombination med bevacizumab
	Obehag i extremitet	Mindre vanlig	-
	Muskelspasmer	Mindre vanlig	-
	Ledsvullnad	Sällsynt	-
Njurar och urinvägar	Proteinuri	Vanlig	Mindre vanlig
	Njursvikt	Mindre vanlig	-
	Hematuri	Mindre vanlig	-
	Urineringsstörning	Mindre vanlig	-
	Icke-infektiös cystit	Sällsynt	-
	Leukocyturi	Sällsynt	-
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsstörning	Sällsynt	Mindre vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Mycket vanlig	Mycket vanlig
	Feber	Vanlig	Mindre vanlig
	Slemhinneinflammation	Vanlig	Mindre vanlig
	Sjukdomskänsla	Vanlig	-
	Ödem	Vanlig	-
	Allmän försämring av den fysiska hälsan	Mindre vanlig	-
	Smärta	Mindre vanlig	Mindre vanlig
	Känsla av ändrad kroppstemperatur	Mindre vanlig	-
	Xeros	Sällsynt	-
Undersökningar	Viktminskning	Vanlig	Vanlig
	Ökning av leverenzym	Vanlig	Vanlig
	Ökning av alkaliskt fosfat i blodet	Vanlig	Mindre vanlig
	Ökning av laktatdehydrogenas i blodet	Mindre vanlig	-
	Ökning av C-reaktivt protein	Mindre vanlig	-
	Ökning av kreatininhalten i blodet	Mindre vanlig	-
	Ökning av blodurea	Mindre vanlig	-
	Minskning av hematokrit	Mindre vanlig	-
	Ökning av INR-värdet	Mindre vanlig	-
	Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	Sällsynt	-
	QT-förlängning på elektrokardiogrammet	Sällsynt	-
	Minskning av totalprotein	Sällsynt	-

- a. Olika föredragna MedDRA-termer som ansågs kliniskt lika har samlats under en term.
- b. Fall med dödlig utgång har rapporterats.
- c. Hudreaktion på händer/fötter.

Äldre

Patienter i åldern 65 år eller äldre som fått Lonsurf som monoterapi hade högre incidens ($\geq 5\%$) av följande behandlingsrelaterade biverkningar jämfört med patienter yngre än 65 år: neutropeni (58,9 % jämfört med 48,2 %), allvarlig neutropeni (41,3 % jämfört med 27,9 %), anemi (36,5 % jämfört med 25,2 %), allvarlig anemi (14,1 % jämfört med 8,9 %), minskad aptit (22,6 % jämfört med 17,4 %) samt trombocytopeni (21,4 % jämfört med 12,1 %).

När Lonsurf användes i kombination med bevacizumab hade patienter i åldern 65 år eller äldre en högre incidens ($\geq 5\%$) av följande behandlingsrelaterade biverkningar jämfört med patienter yngre än 65 år: neutropeni (75,0 % jämfört med 65,1 %), allvarlig neutropeni (57,0 % jämfört med 41,8 %), trötthet (39,0 % jämfört med 32,2 %), trombocytopeni (28,0 % jämfört med 20,5 %) samt stomatit (14,0 % jämfört med 8,9 %).

Infektioner

I de kliniska placebokontrollerade fas III-studierna förekom behandlingsrelaterade infektioner oftare hos patienter som fick Lonsurf (5,8 %) jämfört med patienter som fick placebo (1,8 %).

I den kliniska studien av kombinationsbehandling med bevacizumab förekom behandlingsrelaterade infektioner med likartad frekvens hos patienter som fick Lonsurf tillsammans med bevacizumab (2,8 %) jämfört med patienter som fick Lonsurf (2,4 %).

Proteinuri

I de kliniska placebokontrollerade fas III-studierna förekom behandlingsrelaterad proteinuri oftare hos patienter som behandlades med Lonsurf (1,8 %) jämfört med patienter som fick placebo (0,9 %). Alla dessa fall var av svårighetsgrad 1 eller 2 (se avsnitt 4.4).

I den kliniska studien av kombinationsbehandling med bevacizumab rapporterade en patient som fått Lonsurf tillsammans med bevacizumab (0,4 %) behandlingsrelaterad proteinuri av grad 2 medan detta inte rapporterades bland de patienter som behandlats med enbart Lonsurf (se avsnitt 4.4).

Strålbehandling

I RECOUSE-studien sågs en något högre incidens av samlade hematologiska biverkningar och biverkningar relaterade till benmärgssuppression hos patienter som tidigare hade fått strålbehandling jämfört med patienter utan tidigare strålbehandling (54,6 % mot 49,2 %), och det bör noteras att incidensen av febril neutropeni var högre hos Lonsurf-patienter som tidigare hade fått strålbehandling jämfört med dem som inte hade fått strålbehandling.

I den kliniska studien av kombinationsbehandling med bevacizumab observerades ingen ökad incidens av samlade hematologiska biverkningar och biverkningar relaterade till benmärgssuppression hos patienter som tidigare hade fått strålbehandling jämfört med patienter utan tidigare strålbehandling, i SUNLIGHT-studiens båda behandlingsgrupper. Lonsurf med bevacizumab (73,7 % jämfört med 77,4 %) och för patienter behandlade med Lonsurf (64,7 % jämfört med 67,7 %).

Erfarenhet efter marknadsintroduktion hos patienter med inoperabel avancerad eller recidiverande kolorektalcancer

Det har förekommit rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som fått Lonsurf efter marknadsintroduktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Maximal dos av Lonsurf som administrerades i kliniska studier var 180 mg/m² per dag.

Biverkningarna som rapporterats i samband med överdosering överensstämde med den fastställda säkerhetsprofilen.

Benmärgssuppression förväntas vara den främsta komplikationen vid en överdosering.

Det finns ingen känd antidot vid en överdosering av Lonsurf.

Medicinsk behandling av en överdosering bör omfatta sedvanliga terapeutiska och stödjande åtgärder för att korrigera patientens kliniska symtom och förebygga eventuella komplikationer av dessa.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter, ATC-kod: L01BC59

Verkningsmekanism

Lonsurf består av en antineoplastisk tymidinbaserad nukleosidanalogue, trifluridin, och en tymidinfosforylas (TPase)-hämmare, tipiracilhydroklorid, i ett molarförhållande på 1:0,5 (viktförhållande 1:0,471).

Efter upptag i cancercellerna fosforyleras trifluridin av tymidinkinas, metaboliseras vidare i cellerna till ett substrat för deoxiribonukleinsyra (DNA) och inkorporeras direkt i DNA, vilket stör funktionen av DNA och därmed förhindrar cellproliferation.

Trifluridin nedbryts emellertid snabbt av TPase och metaboliseras lätt vid first-pass-effekt efter oral administrering, och därför har TPase-hämmaren tipiracilhydroklorid inkluderats.

I icke-kliniska studier uppvisade trifluridin/tipiracilhydroklorid antitumöraktivitet mot både 5-fluorouracil (5-FU)-känsliga och -resistenta cellinjer från kolorektalcancer.

Den cytotoxiska aktiviteten hos trifluridin/tipiracilhydroklorid mot flera humana tumörxenograft korrelerade i hög grad med mängden trifluridin inkorporerat i DNA, vilket indikerar att detta är den primära verkningsmekanismen.

Farmakodynamisk effekt

Lonsurf hade ingen kliniskt relevant effekt på QT/QTc-förlängning jämfört med placebo i en öppen studie med patienter som hade avancerade solida tumörer.

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserande kolorektalcancer

Randomiserad fas III-studie av Lonsurf som monoterapi jämfört med placebo

Klinisk effekt och säkerhet av Lonsurf utvärderades i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (RECOURSE) på patienter med tidigare behandlad metastaserande kolorektalcancer. Det primära effektmåttet var total överlevnad (overall survival, OS), och stödjande effektmått var progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS), total responsfrekvens (overall response rate, ORR) och sjukdomskontrollfrekvens (disease control rate, DCR).

Totalt 800 patienter randomiserades enligt förhållandet 2:1 till att få Lonsurf (N = 534) samt bästa stödjande behandling (best supportive care, BSC) eller matchande placebo (N = 266) och BSC. Doseringen av Lonsurf baserade sig på kroppsytan med en startdos på 35 mg/m²/dos. Studiebehandlingen gavs oralt två gånger dagligen, efter frukost och kvällsmat 5 dagar i veckan med 2 dagars paus i 2 veckor, åtföljt av 14 dagars paus, upprepat var 4:e vecka. Patienterna fortsatte med behandlingen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.2).

Bland de 800 randomiserade patienterna var medianåldern 63 år, 61 % var män, 58 % var kaukasier/vita, 35 % var asiater/orientalska och 1 % var svarta/afroamerikaner, och alla patienter hade vid baslinjen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-funktionsstatus på 0 eller 1. Det primära stället för sjukdomen var kolon (62 %) eller rektum (38 %). KRAS-status var vildtyp (49 %) eller mutant (51 %) vid inklusion i studien. Medianantalet tidigare behandlingslinjer för metastaserande sjukdom var 3. Alla patienter hade fått tidigare behandling med fluoropyrimidin-, oxaliplatin- och irinotekanbaserad kemoterapi. Alla förutom en patient fick bevacizumab och alla förutom två patienter med KRAS-vildtyptumörer fick panitumumab eller cetuximab. De två behandlingsgrupperna var jämförbara med avseende på demografiska karakteristika och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen.

En OS-analys i studien, som utfördes enligt planen vid 72 % (N = 574) händelser, visade en kliniskt relevant och statistisk signifikant överlevnadsfördel med Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC (riskförhållande: 0,68, 95 % konfidensintervall [CI] [0,58–0,81], $p < 0,0001$) och en median-OS på 7,1 respektive 5,3 månader, med ettårsöverlevnad på 26,6 % respektive 17,6 %. PFS förbättrades signifikant hos patienter som fick Lonsurf plus BSC (riskförhållande: 0,48, 95 % CI [0,41–0,57], $p < 0,0001$ (se tabell 7, figur 1 och figur 2).

Tabell 7 - Effektnesultat från den kliniska fas III (RECOURSE)-studien hos patienter med metastaserande kolorektalcancer

	Lonsurf plus BSC (N=534)	Placebo plus BSC (N=266)
Total överlevnad		
Antal dödsfall, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Median OS (månader) ^a [95 % CI] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Riskförhållande [95 % CI]	0,68 [0,58, 0,81]	
P-värde ^c	< 0,0001 (1-sidigt och 2-sidigt)	
Progressionsfri överlevnad		
Antal progressioner eller dödsfall, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)

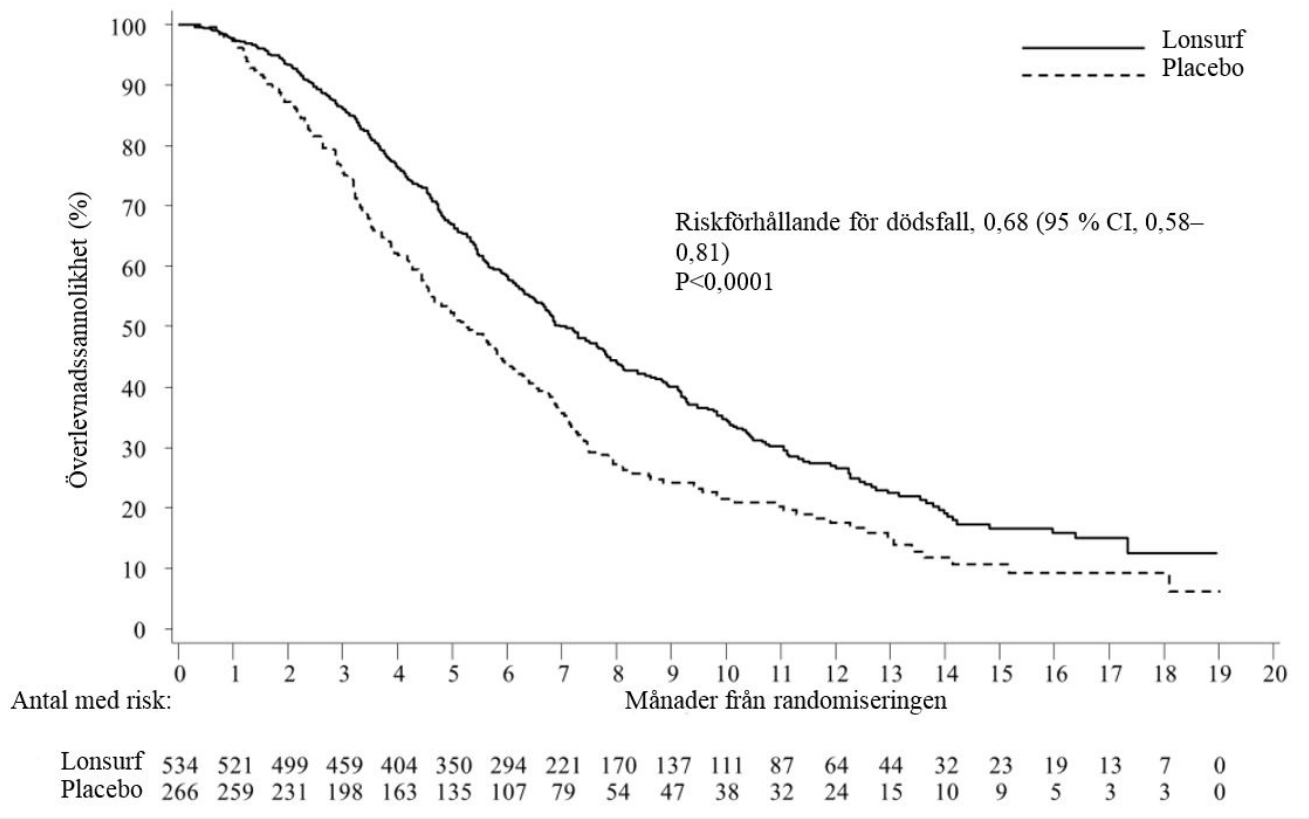
Median PFS (månader) ^a [95 % CI] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Riskförhållande [95 % CI]	0,48 [0,41, 0,57]	
P-värde ^c	< 0,0001 (1-sidigt och 2-sidigt)	

^a Kaplan-Meier-estimat

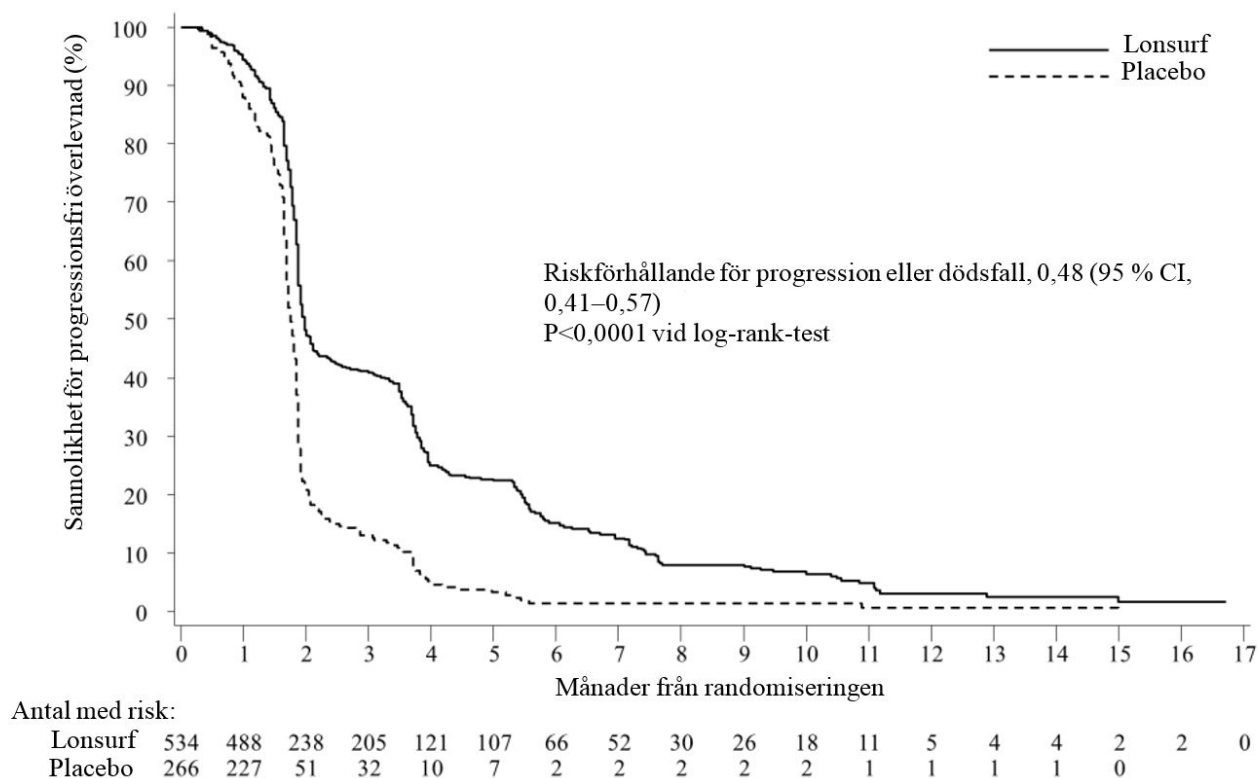
^b Brookmeyer och Crowley-metodologi

^c Stratifierat log-rank-test (strata: KRAS-status, tid från diagnos av den första metastasen, region)

Figur 1- Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad hos patienter med metastaserande kolorektalcancer (RECOURSE)



Figur 2 - Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserande kolorektalcancer (RECOURSE)



En uppdaterad OS-analys i studien, som utfördes vid 89 % (N = 712) händelser, bekräftade en kliniskt relevant och statistisk signifikant överlevnadsfördel med Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,59–0,81], $p < 0,0001$) och en median OS på 7,2 månader mot 5,2 månader, med ettårsöverlevnad på 27,1 % respektive 16,6 %.

OS- och PFS-fördelen observerades genomgående i alla relevanta förhandsdefinierade undergrupper, inklusive ras, geografisk region, ålder (< 65 , ≥ 65), kön, ECOG-funktionsstatus, KRAS-status, tiden från diagnos av den första metastasen, antal metastasställen och primärtumörens läge. Överlevnadsfördelen med Lonsurf kvarstod efter justering för alla signifikanta prognostiska faktorer, d.v.s. tiden från diagnos av den första metastasen, ECOG-funktionsstatus och antal metastasställen (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,58–0,81]).

Sextioen procent (61 %, N = 485) av alla randomiserade patienter fick fluoropyrimidin som en del av den sista behandlingsregimen före randomiseringen, och 455 (94 %) av dessa var refraktära för fluoropyrimidin vid den tidpunkten. Hos dessa patienter kvarstod OS-fördelen med Lonsurf (riskförhållande: 0,75, 95 % CI [0,59–0,94]).

Arton procent (18 %, N = 144) av alla randomiserade patienter fick regorafenib före randomiseringen. Hos dessa patienter kvarstod OS-fördelen med Lonsurf (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,45–1,05]). Effekten kvarstod också hos regorafenib-naiva patienter (riskförhållande: 0,69, 95 % CI [0,57–0,83]). DCR (komplett respons eller partiell respons eller stabil sjukdom) var signifikant högre hos patienter som behandlades med Lonsurf (44 % mot 16 %, $p < 0,0001$).

Behandling med Lonsurf och BSC resulterade i en statistiskt signifikant förlängning av funktionsstatus < 2 jämfört med placebo plus BSC. Mediantiden till funktionsstatus ≥ 2 i Lonsurfgruppen och i placebogruppen var 5,7 månader respektive 4,0 månader, med ett riskförhållande på 0,66 (95 % CI: [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Randomiserad fas III-studie av Lonsurf i kombination med bevacizumab jämfört med Lonsurf

Klinisk effekt och säkerhet av Lonsurf, i kombination med bevacizumab, jämfört med Lonsurf som monoterapi, utvärderades i en internationell, randomiserad, öppen fas III-studie (SUNLIGHT) på patienter med metastaserande kolorektalcancer som tidigare behandlats med högst två tidigare systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom, inklusive fluoropyrimidin-, oxaliplatin- eller irinotekanbaserad kemoterapi, monoklonala antikroppar mot VEGF och/eller monoklonala antikroppar mot EGFR för patienter med en RAS-vildtyptumör. Det primära effektmåttet var total överlevnad (*overall survival*, OS), och sekundärt effektmått var progressionsfri överlevnad (*progression-free survival*, PFS).

Totalt 492 patienter randomiserades enligt förhållandet 1:1 till Lonsurf med bevacizumab (N = 246) eller till monoterapi med Lonsurf (N = 246).

Patienterna fick Lonsurf (startdos om 35 mg/m²) administrerat oralt två gånger dagligen på dag 1-5 och 8-12 i varje 28-dagarscykel, ensamt eller i kombination med bevacizumab (5 mg/kg), administrerat intravenöst varannan vecka (på dag 1 och 15) i respektive 4-veckorscykel. Patienterna fortsatte med behandlingen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.2). Monoterapi med bevacizumab var inte tillåten.

Baslinjekaraktäristika balanserades i allmänhet mellan de två grupperna. Medianåldern var 63 år (intervall: 20-90), varav 44 % var ≥ 65 år och 12 % var ≥ 75 år, 52 % av patienterna var män och 95 % var vita, 46 % hade ECOG PS 0 och 54 % hade ECOG PS 1. Det primära stället för sjukdomen var kolon (73 %) eller rektum (27 %). Totalt hade 71 % av patienterna en tumör med RAS-mutation. Behandlingens medianduration var 5 månader i gruppen som fick Lonsurf och bevacizumab och 2 månader i gruppen som fick enbart Lonsurf. Sammanlagt 92 % av patienterna hade genomgått två tidigare cancerbehandlingslinjer mot avancerad kolorektalcancer, 5 % hade fått en och 3 % hade fått fler än två. Alla patienter hade fått tidigare behandling med fluoropyrimidin, oxaliplatin och irinotekan, 72 % hade tidigare fått monoklonala antikroppar mot VEGF, 94 % av patienterna med RAS-vildtyptumör hade fått tidigare behandling med monoklonala antikroppar mot EGFR.

Lonsurf i kombination med bevacizumab medförde en statistiskt signifikant förbättring av OS och PFS jämfört med Lonsurf som monoterapi (se tabell 8 och figur 3 och 4).

Tabell 8 - Effektnät från den kliniska fas III-studien (SUNLIGHT) hos patienter med metastaserande kolorektalcancer

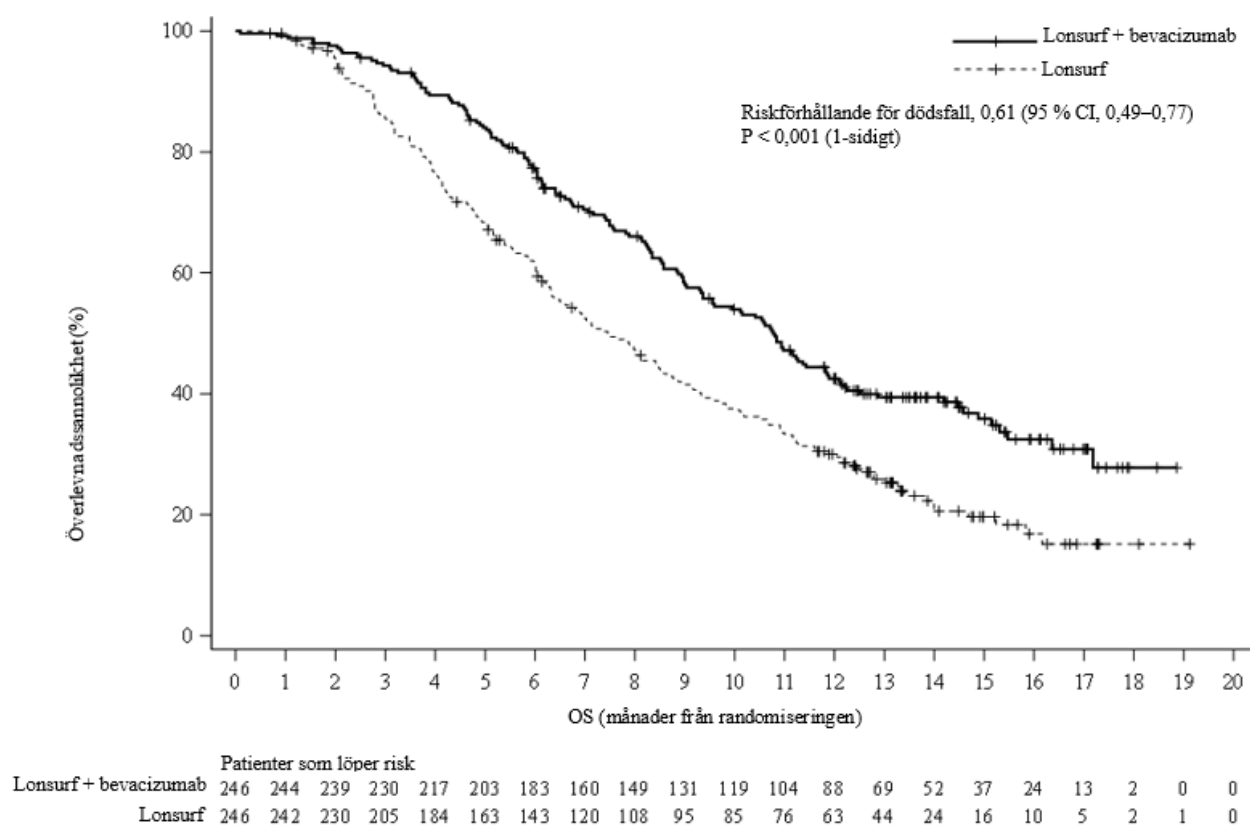
	Lonsurf plus bevacizumab (N = 246)	Lonsurf (N = 246)
Total överlevnad		
Antal dödsfall, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Median OS (månader) ^a [95 % CI] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Risikförhållande [95 % CI]	0,61 [0,49, 0,77]	
P-värde ^c	< 0,001 (1-sidigt)	
Progressionsfri överlevnad (per prövare)		
Antal progressioner eller dödsfall, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Median PFS (månader) ^a [95 % CI] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Risikförhållande [95 % CI]	0,44 [0,36, 0,54]	
P-värde ^c	< 0,001 (1-sidigt)	

^a Kaplan-Meier-estimat

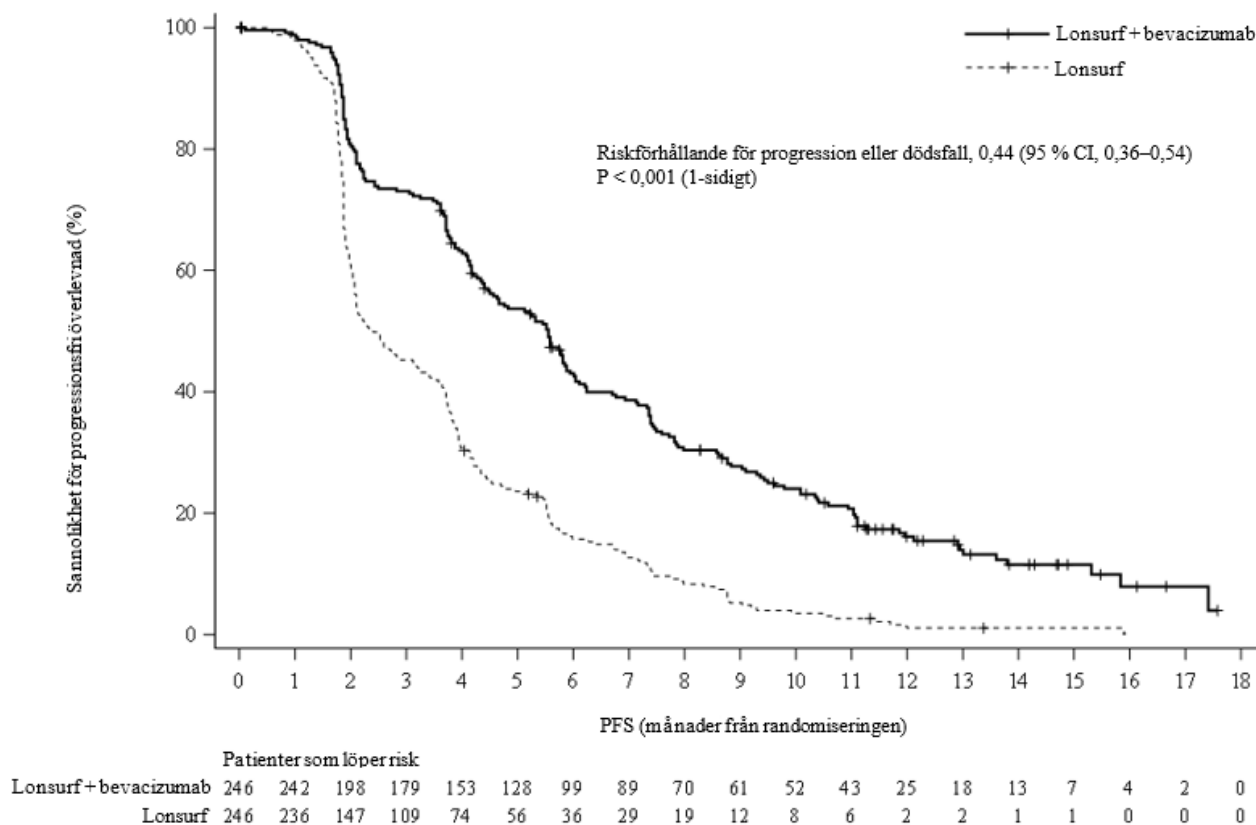
^b Brookmeyer och Crowley-metodologi

^c Stratifierat log-rank-test (strata: region, tid från diagnos av den första metastasen, RAS-status)

Figur 3 – Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad hos patienter med metastaserande kolorektalcancer (SUNLIGHT)



Figur 4 – Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserande kolorektalcancer (SUNLIGHT)



OS- och PFS-fördelen observerades genomgående i alla randomiseringsstrata och förhandsdefinierade undergrupper, inklusive kön, ålder (< 65 , ≥ 65), primärt sjukdomsställe (höger, vänster), ECOG-funktionsstatus (0, ≥ 1), tidigare kirurgisk resektion, antal metastasställen (1–2, ≥ 3), kvot mellan neutrofiler och lymfocyter ($NLR < 3$, $NLR \geq 3$), antal tidigare behandlingslinjer med läkemedel mot metastaser (1, ≥ 2), BRAF-status, MSI-status samt tidigare behandling med bevacizumab och därpå följande regorafenib.

Metastaserande magcancer

Klinisk effekt och säkerhet av Lonsurf utvärderades i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (TAGS) på patienter med tidigare behandlad metastaserande magcancer (inklusive adenokarcinom i den gastroesofageala övergången) som tidigare har behandlats med åtminstone två systemiska behandlingslinjer för avancerad sjukdom, inklusive fluoropyrimidin-, platina- och antingen taxan- eller irinotekanbaserad kemoterapi, samt om lämpligt human epidermal tillväxtfaktor receptor 2 (HER2)-riktad behandling. Det primära effektmåttet var total överlevnad (overall survival, OS), och stödjande effektmått var progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS), total responsfrekvens (overall response rate, ORR), sjukdomskontrollfrekvens (disease control rate, DCR), tid till försämring av ECOG-funktionsstatus (time to deterioration of ECOG performance status) ≥ 2 och livskvalitet (quality of life, QoL). Tumöranalys, enligt RECIST-kriterier (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1 utfördes av prövaren/lokal radiolog var åttonde vecka.

Totalt 507 patienter randomiserades enligt förhållandet 2:1 till att få Lonsurf (N = 337) samt bästa stödjande behandling (best supportive care, BSC) eller placebo (N = 170) och BSC. Doseringen av Lonsurf baserade sig på kroppsytan med en startdos på $35 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$. Studiebehandlingen gavs oralt två gånger dagligen, efter frukost och kvällsmat 5 dagar i veckan med 2 dagars paus i 2 veckor, åtföljt av 14 dagars paus, upprepat var 4:e vecka. Patienterna fortsatte med behandlingen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet (se avsnitt 4.2).

Bland de 507 randomiserade patienterna var medianåldern 63 år, 73 % var män, 70 % var vita, 16 % var asiater och < 1 % var svarta/afroamerikaner, och alla patienter hade vid baslinjen ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-funktionsstatus på 0 eller 1. Den primära canceren var magcancer (71,0 %) eller cancer i den gastroesofageala övergången (28,6 %) eller båda (0,4 %). Medianantalet tidigare behandlingslinjer för metastaserande sjukdom var 3. Nästan alla patienter (99,8 %) hade fått tidigare behandling med fluoropyrimidin, 100 % hade fått tidigare behandling med platina och 90,5 % hade fått tidigare behandling med taxan. Cirka hälften av patienterna (55,4 %) hade fått tidigare behandling med irinotekan, 33,3 % hade fått tidigare behandling med ramucirumab och 16,6 % hade fått tidigare HER2-riktad behandling. De två behandlingsgrupperna var jämförbara med avseende på demografiska karakteristika och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen.

En OS-analys i studien, som utfördes enligt planen vid 76 % (N = 384) av händelserna, visade en statistiskt signifikant förbättring av OS med Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC. Riskförhållandet var 0,69 (95 % konfidensintervall [CI]: 0,56, 0,85; 1- och 2-sidiga p-värden var 0,0003 respektive 0,0006) vilket motsvarar en minskad risk för dödsfall på 31 % i Lonsurfgruppen. Median OS var 5,7 månader (95 % CI: 4,8, 6,2) för Lonsurfgruppen mot 3,6 månader (95 % CI: 3,1, 4,1) för placebogruppen; med ettårsöverlevnad på 21,2 % respektive 13,0 %.

PFS förbättrades signifikant hos patienter som fick Lonsurf plus BSC jämfört med placebo plus BSC (riskförhållande: 0,57, 95 % CI [0,47–0,70], $p < 0,0001$ (se tabell 9, figur 5 och figur 6)).

Tabell 9 – Effektförhållande från den kliniska fas III-studien (TAGS) hos patienter med metastaserande magcancer

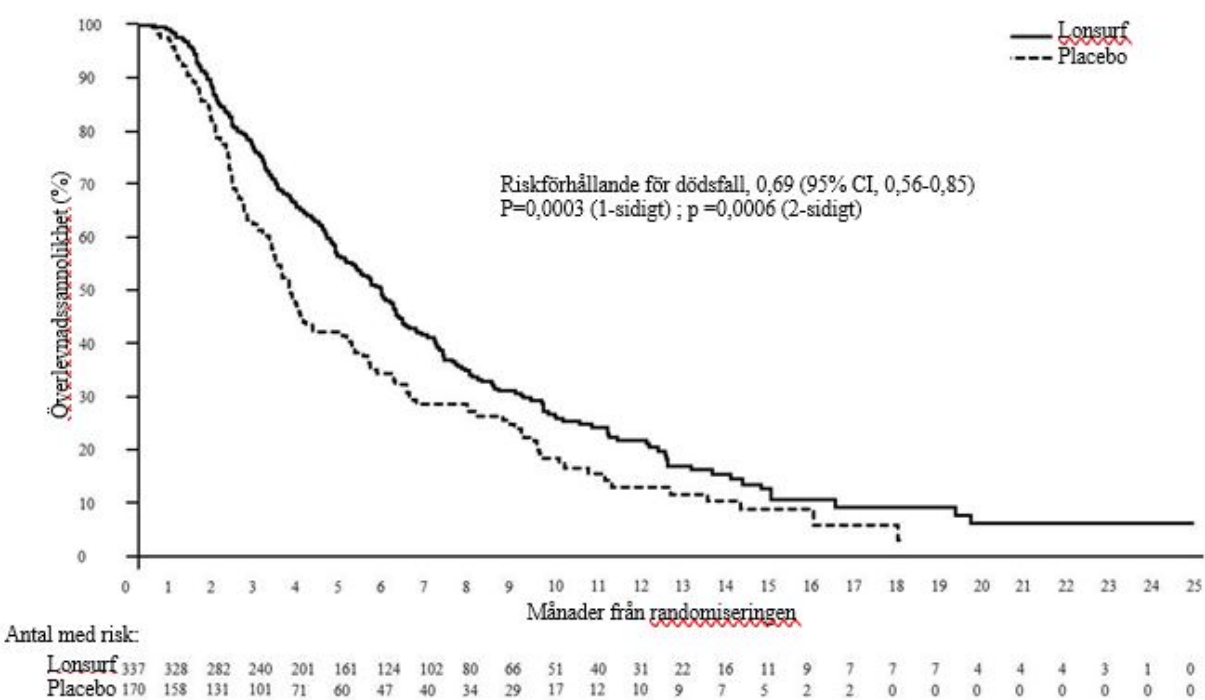
	Lonsurf plus BSC (N=337)	Placebo plus BSC (N=170)
Total överlevnad		
Antal dödsfall, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Median OS (månader) ^a [95 % CI] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Riskförhållande [95 % CI]	0,69 [0,56, 0,85]	
P-värde ^c	0,0003 (1-sidigt), 0,0006 (2-sidigt)	
Progressionsfri överlevnad		
Antal progressioner eller dödsfall, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Median PFS (månader) ^a [95 % CI] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Riskförhållande [95 % CI]	0,57 [0,47, 0,70]	
P-värde ^c	< 0,0001 (1-sidigt och 2-sidigt)	

^a Kaplan-Meier-estimat

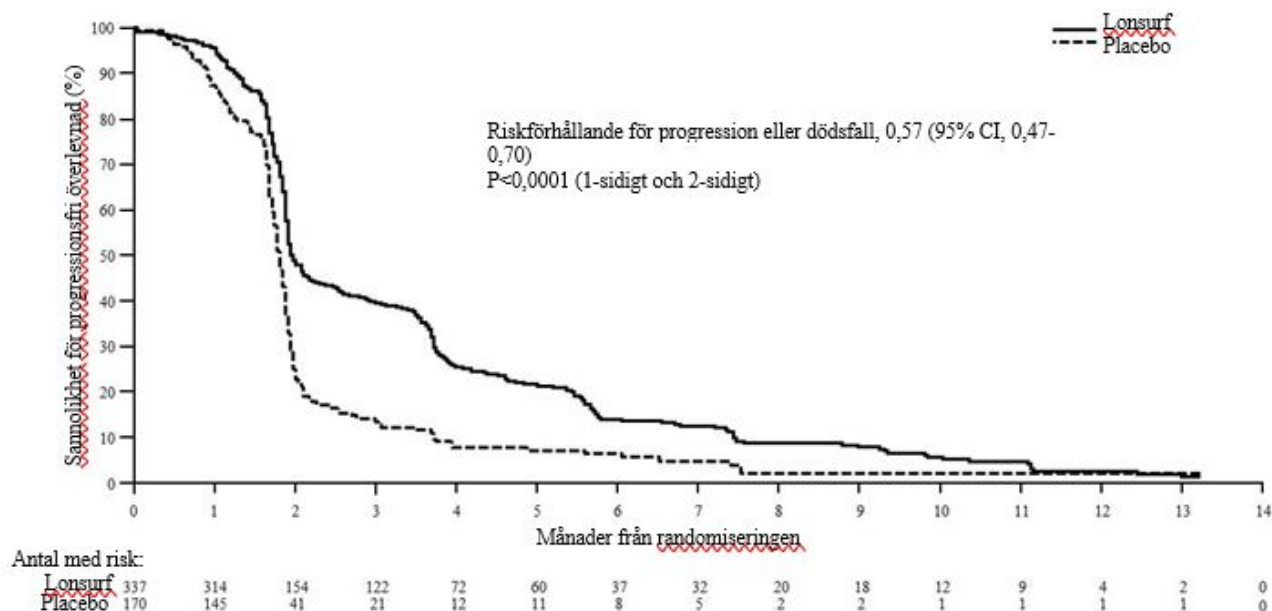
^b Brookmeyer och Crowley-metodologi

^c Stratifierat log-rank-test (strata: region, ECOG-status vid baslinjen samt tidigare behandling med ramucirumab)

Figur 5- Kaplan-Meier-kurva över total överlevnad hos patienter med metastaserande magcancer (TAGS)



Figur 6- Kaplan-Meier-kurva över progressionsfri överlevnad hos patienter med metastaserande magcancer (TAGS)



OS- och PFS-fördelen observerades genomgående i alla randomiseringsstrata och i de flesta förhandsdefinierade undergrupper, inklusive kön, ålder (< 65, ≥ 65), etnisk härkomst, ECOG-funktionsstatus, tidigare behandling med ramucirumab, tidigare behandling med irinotekan, antal tidigare behandlingslinjer (2, 3, ≥ 4), tidigare gastrektomi, primärtumörens läge (magen; gastroesofageala övergången) och HER2-status.

ORR (komplett respons+partiell respons) var inte signifikant högre hos patienter som behandlades med Lonsurf (4,5 % mot 2,1 %, p-värde = 0,2833) men DCR (komplett respons eller partiell respons eller stabil sjukdom) var signifikant högre hos patienter som behandlades med Lonsurf (44,1 % mot 14,5 %, p < 0,0001).

Mediantiden till försämring av ECOG-funktionsstatus till ≥ 2 var 4,3 månader för Lonsurfgruppen mot 2,3 månader för placebogruppen med HR på 0,69 (95 % CI: 0,562, 0,854), p-värde = 0,0005.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lonsurf för alla grupper av den pediatrika populationen för refraktär metastaserande kolorektalcancer och refraktär metastaserande magcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Äldre

Det finns begränsade data för Lonsurf från patienter i åldern 75 år och äldre:

- 87 patienter [10 %] i poolade data från RECOUSE- och TAGS-studierna, av vilka 2 patienter var 85 år eller äldre. Effekten av Lonsurf på total överlevnad var liknande hos patienter i åldern < 65 år och ≥ 65 år.
- 58 patienter (12 %) var 75 år eller äldre, av vilka 1 patient var 85 år eller äldre i SUNLIGHT-studien. Effekten av Lonsurf i kombination med bevacizumab på total överlevnad var liknande hos patienter i åldern < 65 år och ≥ 65 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Lonsurf med [¹⁴C]-trifluridin absorberades minst 57 % av administrerat trifluridin och endast 3 % av dosen utsöndrades i feces. Efter oral administrering av Lonsurf med [¹⁴C]-tipiracilhydroklorid absorberades minst 27 % av administrerat tipiracilhydroklorid och 50 % av den totala radioaktivetsdosen uppmättes i feces, vilket tyder på måttlig gastrointestinal absorption av tipiracilhydroklorid.

Efter en enkeldos av Lonsurf (35 mg/m^2) till patienter med avancerade solida tumörer var den genomsnittliga tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) för trifluridin och tipiracilhydroklorid cirka 2 respektive 3 timmar.

I farmakokinetiska analyser av administrering av upprepade doser Lonsurf ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$, två gånger dagligen 5 dagar i veckan med 2 dagars paus i 2 veckor, åtföljt av 14 dagars paus, upprepat var 4:e vecka) var ytan under trifluridins koncentrations-tidskurva från tid 0 till den sista mätbara koncentrationen ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) cirka 3 gånger högre och den maximala koncentrationen (C_{max}) cirka 2 gånger högre efter administrering av upprepade doser (dag 12 av cykel 1) av Lonsurf än efter en enkel (dag 1 av cykel 1).

Det observerades emellertid ingen ackumulering av tipiracilhydroklorid och ingen ytterligare ackumulering av trifluridin under påföljande cykler (dag 12 av cykel 2 och 3) vid administrering av Lonsurf. Efter upprepade doser av Lonsurf ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$ två gånger dagligen) till patienter med avancerade solida tumörer var den genomsnittliga tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) för trifluridin och tipiracilhydroklorid cirka 2 respektive 3 timmar.

Påverkan av tipiracilhydroklorid

Administrering av en enkeldos Lonsurf ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$) ökade genomsnittligt $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ för trifluridin 37 gånger och C_{max} 22 gånger med mindre variation jämfört med enbart trifluridin ($35 \text{ mg/m}^2/\text{dos}$).

Påverkan av mat

När Lonsurf gavs som en enkeldos om 35 mg/m^2 till 14 patienter med solida tumörer efter en standardiserad fett- och kaloririk måltid påverkades inte ytan under trifluridins koncentrations-tidskurva (AUC), men C_{max} för trifluridin samt C_{max} och AUC för tipiracilhydroklorid minskade cirka 40 % jämfört med fastande tillstånd. I kliniska studier administrerades Lonsurf inom 1 timme efter avslutad frukost och kvällsmat (se avsnitt 4.2).

Distribution

Proteinbindningen av trifluridin i human plasma var över 96 % och trifluridin binds huvudsakligen till humant serumalbumin. Plasmaproteinbindningen av tipiracilhydroklorid var under 8 %. Efter en enkeldos av Lonsurf (35 mg/m^2) till patienter med avancerade solida tumörer var den skenbara distributionsvolymen (Vd/F) för trifluridin och tipiracilhydroklorid 21 l respektive 333 l.

Metabolism

Trifluridin eliminerades huvudsakligen genom metabolism via TPase, med uppkomst av en inaktiv metabolit, FTY. Absorberat trifluridin metaboliserades och utsöndrades i urinen som FTY och trifluridinglukuronidisomerer. Andra mindre betydande metaboliter (5-karboxiuracil och 5-karboxi-2'-deoxiuridin) påvisades, men nivåerna av dessa i plasma och urin var låga eller endast spårnivåer.

Tipiracilhydroklorid metaboliserades inte i humana lever S9- eller i frysförvarade humana leverceller. Tipiracilhydroklorid var den huvudsakliga beståndsdel och 6-hydroximetyluracil den huvudsakliga metaboliten i human plasma, urin och feces.

Eliminering

Efter upprepad administrering av Lonsurf enligt rekommenderad dos och regim var den genomsnittliga elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) för trifluridin på dag 1 av cykel 1 och dag 12 av cykel 1 1,4 respektive 2,1 timmar. Genomsnittligt $t_{1/2}$ -värde för tipiracilhydroklorid på dag 1 av cykel 1 och dag 12 av cykel 1 var 2,1 respektive 2,4 timmar.

Efter en enkeldos av Lonsurf (35 mg/m^2) till patienter med avancerade solida tumörer var oralt clearance (Cl/F) för trifluridin och tipiracilhydroklorid 10,5 l/timme respektive 109 l/timme.

Efter en oral enkeldos av Lonsurf med [^{14}C]-trifluridin var total kumulativ utsöndring av radioaktivitet 60 % av den administrerade dosen. Huvuddelen av återfunnen radioaktivitet eliminerades i urin (55 % av dosen) inom 24 timmar, och utsöndring i feces och utandningsluft var mindre än 3 % för bägge. Efter en oral enkeldos av Lonsurf med [^{14}C]-tipiracilhydroklorid var återfunnen radioaktivitet 77 % av dosen, bestående av 27 % utsöndring i urinen och 50 % utsöndring i feces.

Liniäritet/icke-liniäritet

I en dosbestämningsstudie (15 till 35 mg/m^2 två gånger dagligen) tenderade AUC från 0 till 10 timmar (AUC_{0-10}) för trifluridin att öka mer än förväntat baserat på dosökningen, men oralt clearance (Cl/F) och skenbar distributionsvolym (Vd/F) för trifluridin var i regel konstant i dosintervallet 20 till 35 mg/m^2 . I likhet med de övriga exponeringsparametrarna för trifluridin och tipiracilhydroklorid föreföll dessa vara proportionella mot dosen.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Ålder, kön och ras

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser har ålder, kön eller ras ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för trifluridin eller tipiracilhydroklorid.

Nedsatt njurfunktion

Av de 533 patienterna i RECOURSE-studien som fick Lonsurf hade 306 (57 %) patienter normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$), 178 (33 %) hade lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 60 till 89 ml/min) och 47 (9 %) hade måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30 till 59 ml/min). För två patienter saknades data. Patienter med svårt nedsatt njurfunktion togs inte med i studien.

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var exponeringen för Lonsurf hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 60$ till 89 ml/min) likadan som hos patienter med normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$). Högre exponering för Lonsurf observerades hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 30$ till 59 ml/min). Uppskattat (CrCl) var ett signifikant kovariat för CL/F i bägge slutliga modeller för trifluridin och tipiracilhydroklorid. Det genomsnittliga relativa AUC-förhållandet hos patienter med lätt ($n = 38$) och måttligt nedsatt ($n = 16$) njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion ($n = 84$) var 1,31 respektive 1,43 för trifluridin och 1,34 respektive 1,65 för tipiracilhydroklorid.

Farmakokinetiken för trifluridin och tipiracilhydroklorid utvärderades i en specifik studie som inkluderade cancerpatienter med normal njurfunktion ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ ml/min}$, $n = 12$), lindrigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 60\text{--}89 \text{ ml/min}$, $n = 12$), måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 30\text{--}59 \text{ ml/min}$, $n = 11$) eller svårt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} = 15\text{--}29 \text{ ml/min}$, $n = 8$). Patienter med svårt nedsatt njurfunktion fick en justerad startdos om 20 mg/m^2 två gånger dagligen (reducerat till 15 mg/m^2 två gånger dagligen beroende på individuell säkerhet och tolerans). Efter upprepad administrering ledde njurfunktionsnedsättningen till en 1,6- och 1,4-faldig ökning av den totala exponeringen för trifluridin hos patienter med måttlig respektive svårt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion; C_{max} förblev liknande. Efter upprepad

administrering till patienter med måttlig och svårt nedsatt njurfunktion var den totala exponeringen för tipiracilhydroklorid 2,3 respektive 4,1 gånger högre jämfört med patienter med normal njurfunktion; denna effekt kopplas till minskning av clearance med ökande grad av njurfunktionsnedsättning.

Farmakokinetiken för trifluridin och tipiracilhydroklorid har inte studerats hos patienter med njursjukdom i slutskedet ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ eller med dialysbehov) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser är leverfunktionsparametrar inklusive alkaliskt fosfatas (ALP, 36-2322 enheter/liter), aspartataminotransferas (ASAT, 11-197 enheter/liter), alanintransaminas (ALAT, 5-182 enheter/liter) och totalt bilirubin (0,17-3,20 mg/dl) inte signifikanta kovariat för farmakokinetiska parametrar för trifluridin eller tipiracilhydroklorid. Serumalbumin har visats ha en betydande inverkan på trifluridinclearance, med en negativ korrelation. Vid låga albuminvärden från 2,2 till 3,5 g/dl är motsvarande clearancevärden mellan 4,2 och 3,1 l/timme.

I en ren farmakokinetik studie utvärderades farmakokinetiken för trifluridin och tipiracilhydroklorid hos cancerpatienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion (National Cancer Institute [NCI] kriteriegrupp B respektive C) och hos patienter med normal leverfunktion. På basen av en begränsad mängd data med betydande variationer observerades inga statistiskt signifikanta skillnader avseende farmakokinetiken hos patienter med normal leverfunktion jämfört med patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Inget samband mellan farmakokinetiska parametrar och ASAT eller/och totalt bilirubin i blodet sågs för varken trifluridin eller tipiracilhydroklorid. Halveringstiden ($t_{1/2}$) för och ackumuleringsförhållandet mellan trifluridin och tipiracilhydroklorid var likadana för patienter med måttligt nedsatt, mildt nedsatt och normal leverfunktion.

Det finns inget behov av att påbörja dosjustering hos patienter med mildt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Gastrektomi

Effekten av gastrektomi på farmakokinetiska parametrar kunde inte undersökas i den populationsfarmakokinetiska analysen eftersom endast få patienter hade genomgått gastrektomi (totalt 1 %).

In vitro-interaktionsstudier

Trifluridin är ett TPase-substrat, men metaboliseras inte av cytokrom P450 (CYP). Tipiracilhydroklorid metaboliseras inte i humana lever S9- eller i frysförvarade leverceller.

In vitro-studier tyder på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och FTY (inaktiv metabolit av trifluridin) inte hämmar de undersökta CYP-isoformerna (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4/5). *In vitro*-utvärdering tyder på att trifluridin, tipiracilhydroklorid och FTY inte har någon inducerande effekt på CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 hos människa. Trifluridin och tipiracilhydroklorid förväntas därför inte orsaka eller utsättas för signifikanta läkemedelsinteraktioner som förmedlas av CYP.

In vitro-utvärdering av trifluridin och tipiracilhydroklorid utfördes med hjälp av humana upptags- och effluxtransportörer (trifluridin med MDR1, OATP1B1, OATP1B3 och BCRP, tipiracilhydroklorid med OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 och BCRP). Baserat på *in vitro*-studier var varken trifluridin eller tipiracilhydroklorid hämmare eller substrat för humana upptags- och effluxtransportörer, med undantag för OCT2 och MATE1. Tipiracilhydroklorid hämmade OCT2 och MATE1 *in vitro*, men vid koncentrationer betydligt högre än C_{max} i human plasma vid steady state. Det är därför osannolikt att det vid

rekommenderade doser skulle orsaka interaktioner med andra läkemedel på grund av hämning av OCT2 och MATE1. Transport av tipiracilhydroklorid via OCT2 och MATE1 kan påverkas om Lonsurf ges samtidigt med OCT2- och MATE1-hämmare.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Effekt och säkerhet för Lonsurf vid behandling av metastaserande kolorektalcancer jämfördes mellan en grupp med hög exponering ($>$ median) och en grupp med låg exponering ($\leq$ median) baserat på median-AUC-värdet för trifluridin. Den totala överlevnaden (OS) verkade mer gynnsam i gruppen med högt AUC jämfört med gruppen med lågt AUC (median-OS 9,3 respektive 8,1 månader). Alla AUC-grupper hade bättre effekt än placebo under hela uppföljningsperioden. Incidensen av neutropeni av grad ≥ 3 var högre i gruppen med högt trifluridin-AUC (47,8 %) än i gruppen med lågt trifluridin-AUC (30,4 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Toxikologisk utvärdering av trifluridin/tipiracilhydroklorid utfördes på råttor, hundar och apor. Som målorgan identifierades det lymfatiske och hematopoetiska systemet samt mag-tarmkanalen. Alla förändringar, d.v.s. leukopeni, anemi, benmärgshypoplasi, atrofiska förändringar i lymfatiske och hematopoetiska vävnader samt mag-tarmkanal, var reversibla inom 9 veckor efter utsättning av läkemedlet. Vitfärgning, sönderbrytning och bettfel observerades i tänder hos råttor som behandlats med trifluridin/tipiracilhydroklorid, men detta anses vara specifikt för gnagare och ej relevant för människa.

Karcinogenes och mutagenes

Inga långtidsstudier för utvärdering av karcinogen potential av trifluridin/tipiracilhydroklorid hos djur har utförts. Trifluridin har visats vara genotoxiskt i ett test av återmutation hos bakterier, ett kromosomavvikelsestest i celler som odlats i däggdjur och i ett mikronukleustest hos möss. Lonsurf ska därför betraktas som en potentiell karcinogen.

Reproduktionstoxicitet

Resultat från djurstudier tyder inte på någon effekt av trifluridin och tipiracilhydroklorid på fertilitet hos han- och honråttor. Ökningen av antalet gulkroppar och implanterade embryon som observerades hos honråttor vid höga doser ansågs inte vara skadlig (se avsnitt 4.6). Lonsurf har visats orsaka embryofetal dödlighet och embryofetal toxicitet hos dräktiga råttor vid dosnivåer lägre än klinisk exponering. Inga studier gällande peri-/postnatal utvecklingstoxicitet har utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Stärkelse, pregelatiniserad (majs)

Stearinsyra

Filmdragering

Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos

Makrogol (8000)

Titandioxid (E171)

Magnesiumstearat

Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmdragerade tabletter

Hypromellos

Makrogol (8000)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Magnesiumstearat

Tryckfärg

Shellack

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Karnaubavax

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blisterförpackning med laminerat torkmedel (kalciumoxid) innehållande 10 tabletter.

Varje förpackning innehåller 20, 40 eller 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Händerna ska tvättas efter hantering av tabletterna.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

50 rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1096/001-006

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 25 april 2016

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-26