

- ▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane

**Lonsurf** (triflurydyna, typiracylu chlorowodorek) 15 mg + 6,14 mg tabletki powlekane

**Lonsurf** (triflurydyna, typiracylu chlorowodorek ) 20 mg + 8,19 mg tabletki powlekane

### **SKŁAD\*, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA\*:**

Lonsurf (15 mg + 6,14 mg): Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg triflurydyny i 6,14 mg typiracylu (w postaci typiracylu chlorowodorku). Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 90,735 mg laktozy jednowodnej.

Lonsurf (20 mg + 8,19 mg): Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg triflurydyny i 8,19 mg typiracylu (w postaci typiracylu chlorowodorku). Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 120,980 mg laktozy jednowodnej.

Lonsurf (15 mg + 6,14 mg): Tabletki jest barwy białej, dwuwypukła, okrągła, powlekana, o średnicy 7,1 mm i grubości 2,7 mm, z wydrukowanym szarym tuszem oznakowaniem „15” na jednej stronie oraz „102” i „15 mg” na drugiej stronie tabletki.

Lonsurf (20 mg + 8,19 mg): Tabletki jest barwy jasnoczerwonej, dwuwypukła, okrągła, powlekana, o średnicy 7,6 mm i grubości 3,2 mm, z wydrukowanym szarym tuszem oznakowaniem „20” na jednej stronie oraz „102” i „20 mg” na drugiej stronie tabletki.

### **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:**

Rak jelita grubego: Lonsurf jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.

Rak żołądka: Lonsurf jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby.

### **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:**

Lonsurf powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej.

#### Dawkowanie:

Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf u dorosłych to 35 mg/m<sup>2</sup> pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta (patrz Tabela 1). Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.

Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.

**Tabela 1 - Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta**

Dawka początkowa	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę (2 x na dobę)		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg + 6,14 mg	20 mg + 8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup> pc.	< 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	

*Zalecana modyfikacja dawki:*

Może być konieczne dostosowanie dawki, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta oraz tolerowanie przez niego leku.

Zezwala się maksymalnie na 3 zmniejszenia dawki do minimalnej dawki 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Nie zezwala się na zwiększenie dawki, jeśli była wcześniej zmniejszona.

W przypadku wystąpienia u pacjentów hematologicznych i (lub) niehematologicznych objawów toksyczności należy przestrzegać kryteriów przerwania, wznowienia i zmniejszenia dawkowania, umieszczonych w Tabeli 2, Tabeli 3 i Tabeli 4.

**Tabela 2 - Kryteria przerwania dawkowania oraz kryteria wznowienia terapii w przypadku hematologicznych objawów toksyczności związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego**

Parametr	Kryteria przerwania dawkowania	Kryteria wznowienia terapii <sup>a</sup>
Liczba neutrofili	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	≥ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l
Liczba płytek krwi	< 50 × 10 <sup>9</sup> /l	≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /l

<sup>a</sup> Kryteria wznowienia terapii stosowane na początku następnego cyklu u wszystkich pacjentów niezależnie od tego, czy były spełnione kryteria przerwania dawkowania czy nie były spełnione.

**Tabela 3 - Zalecane modyfikacje dawki produktu Lonsurf w przypadku hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych**

Działanie niepożądane	Zalecane modyfikacje dawki
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia z gorączką</li> <li>• Neutropenia 4. stopnia wg CTCAE* (&lt; 0,5 × 10<sup>9</sup>/l) lub małopłytkowość (&lt; 25 × 10<sup>9</sup>/l), powodująca opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu leczenia o ponad tydzień</li> <li>• Niehematologiczne działanie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy przerwać leczenie do chwili zmniejszenia się objawów toksyczności do 1. stopnia lub osiągnięcia stanu wyjściowego u pacjenta.</li> <li>• Wznawiając dawkowanie należy zmniejszyć dawkę o 5 mg/m<sup>2</sup>pc./dawkę w odniesieniu do poprzedniego</li> </ul>

niepożądane 3. lub 4. stopnia wg CTCAE*; oprócz nudności i (lub) wymiotów 3. stopnia kontrolowanych za pomocą leków przeciwwymiotnych lub biegunki leczonej skutecznie lekiem przeciwbiegunkowym	dawkowania (Tabela 4). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zezwala się na zmniejszenie dawki do dawki minimalnej 20 mg/m<sup>2</sup>pc./dawkę dwa razy na dobę (lub 15 mg/m<sup>2</sup>pc./dawkę dwa razy na dobę w ciężkim zaburzeniu czynności nerek).</li> <li>• Po zmniejszeniu dawki, nie należy jej zwiększać.</li> </ul>
--	--

\* - klasyfikacja wg CTCAE - ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

**Tabela 4 - Zmniejszenie dawki według powierzchni ciała pacjenta**

Zmniejszona dawka	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę (2 x na dobę)		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg + 6,14 mg	20 mg + 8,19 mg	
<b>Poziom 1. zmniejszenia dawki: z 35 mg/m<sup>2</sup>pc. do 30 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
<b>Poziom 2. zmniejszenia dawki: z 30 mg/m<sup>2</sup>pc. do 25 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>Poziom 3. zmniejszenia dawki: z 25 mg/m<sup>2</sup>pc. do 20 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

<sup>a</sup> Gdy całkowita dawka dobowa wynosi 50 mg, pacjenci powinni przyjmować 1 tabletkę (20 mg + 8,19 mg) rano i 2 tabletki po (15 mg + 6,14 mg) wieczorem.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenie czynności nerek*

- *Łagodne zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min) lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min)*

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się dostosowania dawki początkowej (patrz punkty 4.4 i 5.2).

- *Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 15 do 29 ml/min)*

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zaleca się początkową dawkę wynoszącą 20 mg/m<sup>2</sup>pc. dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Na podstawie indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerowania leku zezwala się na jedno zmniejszenie dawki do minimalnej dawki 15 mg/m<sup>2</sup>pc. dwa razy na dobę (patrz Tabela 5). Nie zezwala się na zwiększenie dawki po wcześniejszym zmniejszeniu dawki.

W przypadku wystąpienia u pacjentów hematologicznych i (lub) niehematologicznych objawów toksyczności należy przestrzegać kryteriów przerwania, wznowienia i zmniejszenia dawkowania, umieszczonych w Tabeli 2, Tabeli 3 i Tabeli 5.

**Tabela 5 – Dawka początkowa i zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek według powierzchni ciała pacjenta**

Zmniejszona dawka	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę (2 x na dobę)		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg + 6,14 mg	20 mg + 8,19 mg	
<b>Dawka początkowa</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
<b>Zmniejszenie dawki: z 20 mg/m<sup>2</sup>pc. do 15 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>					
<b>15 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 - 1,49	20	0	1	40
	1,50 - 1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85 - 2,09	30	2	0	60
	2,10 - 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

<sup>a</sup> Gdy całkowita dawka dobową wynosi 50 mg, pacjenci powinni przyjmować 1 tabletkę (20 mg + 8,19 mg) rano i 2 tabletki po (15 mg + 6,14 mg) wieczorem.

- *Końcowe stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 15 ml/min lub stan wymagający dializoterapii)*

U pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek nie zaleca się podawania produktu, ponieważ nie ma dostępnych danych dotyczących tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby: *Łagodne zaburzenie czynności wątroby:* U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się dostosowania dawki początkowej. *Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby:* U pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby [National Cancer Institute (NCI) Criteria, grupy C i D, stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-krotnej wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych] nie zaleca się podawania produktu, ponieważ u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby częściej obserwowano hiperbilirubinemię 3. lub 4. stopnia, chociaż zalecenie to opiera się na bardzo ograniczonych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku: U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów powyżej 75 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież: Nie ma wskazań do stosowania produktu Lonsurf u dzieci i młodzieży w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego oraz przerzutowego raka żołądka.

Rasa: Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej w zależności od rasy pacjenta. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Lonsurf u pacjentów rasy czarnej/będących Afroamerykanami, ale nie ma biologicznego uzasadnienia, aby oczekiwać różnic między podgrupami populacji ogólnej.

#### Sposób podawania:

Lonsurf jest przeznaczony do podawania doustnego. Należy zażyć tabletki popijając szklanką wody w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku.

#### **PRZECIWSKAZANIA:**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą

#### **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:**

##### Hamowanie czynności szpiku kostnego:

Lonsurf powodował zwiększenie częstości mielosupresji, w tym wystąpienie niedokrwistości, neutropenii, leukopenii i małopłytkowości. Przed rozpoczęciem terapii oraz tak często, jak to jest konieczne, należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby monitorować objawy toksyczności, lecz co najmniej przed każdym cyklem leczenia. Nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi  $< 1,5 \times 10^9/l$ , jeśli liczba płytek krwi wynosi  $< 75 \times 10^9/l$  lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii. Po leczeniu produktem Lonsurf zgłaszano wystąpienie ciężkich zakażeń. Ze względu na to, że większość zakażeń zgłaszano w kontekście hamowania czynności szpiku kostnego, należy dokładnie monitorować stan pacjenta i, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy zastosować właściwe środki, takie jak leki przeciwdrobnoustrojowe oraz czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte Colony Stimulating Factor*, G-CSF). Podczas badań RECURSE oraz TAGS odpowiednio 9,4% oraz 17,3% pacjentów w grupie produktu Lonsurf przyjmowało G-CSF głównie w celach terapeutycznych.

##### Toksyczne działanie na układ pokarmowy:

Lonsurf zwiększał częstość występowania objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki. Należy ściśle monitorować pacjentów, u których występują nudności, wymioty, biegunka oraz inne toksyczne działania na układ pokarmowy; jeśli jest to klinicznie wskazane, należy zastosować leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe i inne postępowanie, takie jak uzupełnienie płynów oraz elektrolitów. W razie konieczności należy modyfikować dawkę [opóźnienie podania leku i (lub) zmniejszenie dawki].

##### Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $< 15$  ml/min lub konieczność dializy) nie zaleca się podawania produktu Lonsurf, ponieważ nie oceniono stosowania produktu Lonsurf u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Częstość występowania działań niepożądanych na świecie w podgrupach pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 90$  ml/min), z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens

kreatyniny wynoszący 60 do 89 ml/min) lub z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 30 do 59 ml/min) jest podobna. Częstość występowania poważnych, ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki, wykazuje jednak tendencję do zwiększania się wraz z postępującym poziomem zaburzenia czynności nerek.

Dodatkowo, u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek obserwowano większą ekspozycję na triflurydynę i typiracylu chlorowoderek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek lub pacjentami z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 15 do 29 ml/min), u których zastosowano dawkę początkową wynoszącą 20 mg/m<sup>2</sup>pc. dwa razy na dobę, mieli profil bezpieczeństwa zgodny z profilem bezpieczeństwa pacjentów stosujących Lonsurf, z prawidłową czynnością lub łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Ekspozycja na triflurydynę była podobna do ekspozycji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, a ekspozycja na typiracylu chlorowoderek była zwiększona w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek, z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Podczas leczenia produktem Lonsurf należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniem czynności nerek; należy częściej monitorować pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek w celu wykrycia toksyczności hematologicznej.

#### Zaburzenie czynności wątroby:

Produktu Lonsurf nie zaleca się u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby [National Cancer Institute (NCI) Criteria, grupy C i D, stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-krotnej wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych], ponieważ u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby częściej obserwowano hiperbilirubinemię 3. lub 4. stopnia, chociaż zalecenie to opiera się na bardzo ograniczonych danych.

#### Białkomocz:

Przed rozpoczęciem i podczas terapii zaleca się monitorowanie białkomoczu za pomocą testów paskowych.

#### Nietolerancja laktozy:

Lonsurf zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

#### **INTERAKCJE\*:**

Należy zachować ostrożność: produkty lecznicze, które wykazują interakcje z transporterami nukleozydów CNT1, ENT1 i ENT2, inhibitorami OCT2 lub MATE1, substraty ludzkiej kinazy tymidynowej (np. zydowudyna), hormonalne środki antykoncepcyjne

#### **WPLYW NA PŁODNOŚĆ\*:**

**WPLYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ\*:** nie zaleca się stosowania leku.

**ANTYKONCEPCJA\*:** Mężczyźni oraz ich partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu terapii.

#### **WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA**

**MASZYN\*:** Podczas leczenia może wystąpić zmęczenie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub złe samopoczucie.

#### **DZIAŁANIA NIEOPOŻĄDANE:**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (≥ 30%) u pacjentów przyjmujących Lonsurf są: neutropenia [53% (34% ≥ stopień 3.)], nudności [34% (1% ≥ stopień 3.)], zmęczenie [32% (4% ≥ stopień 3.)], niedokrwistość [32% (12% ≥ stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 2%) u pacjentów przyjmujących Lonsurf, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były neutropenia, , niedokrwistość, leukopenia, zmęczenie, małopłytkowość, nudności i biegunka.

### Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Działania niepożądane obserwowane u 533 leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE) oraz u 335 leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (TAGS), przedstawiono w Tabeli 6.

Zostały pogrupowane według klasyfikacji *System Organ Class* (SOC) oraz terminów słownika *Medical Dictionary for Regulatory* (MedDRA) w celu opisanie reakcji polekowej, jej synonimów i związanych z tym stanów.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania. Grupy wyodrębnione pod względem częstości występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 6 - Działania niepożądane obserwowane u pacjentów w badaniach klinicznych, leczonych produktem Lonsurf**

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie dolnych dróg oddechowych	Posocznica <sup>b</sup> Zakażne zapalenie jelit Zakażenie płuc Zakażenie dróg żółciowych Grypa Zakażenie dróg moczowych Zapalenie dziąseł Półpasiec Grzybica stóp Zapalenie drożdżakowe Zakażenie bakteryjne Zakażenie Posocznica neutropeniczna Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie spojówek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Ból nowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Małopłytkowość	Neutropenia z gorączką Limfopenia	Pancytopenia Granulocytopenia Zmniejszona liczba monocytów krwi Niedobór krwinek czerwonych Leukocytoza Monocytoza

<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Niedobór albumin we krwi	Odwodnienie Hiperglikemia Hiperkaliemia Hipokaliemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipokalcemia Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne			Lęk Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenie smaku Neuropatia obwodowa	Neurotoksyczność Nieprawidłowe odczuwanie bodźców Przeuczulica Niedoczulica Omdlenie Parestezja Uzucie pieczenia Letarg Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Ból głowy
Zaburzenia oka			Zmniejszona ostrość widzenia Zamazane widzenie Podwójne widzenie Zaćma Suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Dolegliwości uszne
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie twarzy	Zator Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność	Zator tętnicy płucnej Wysięk opłucnowy Wyciek wodnisty z nosa Chrypka Ból jamy ustnej i gardła Krwawienie z nosa Kaszel



<b>Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Ból brzucha Zaparcia Zapalenie jamy ustnej Zaburzenia w obrębie jamy ustnej	Krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy Krwotok żołądkowo-jelitowy Ostre zapalenie trzustki Wodobrzusze Niedrożność jelita Podniedrożność jelita Zapalenie okrężnicy Zapalenie żołądka Refluksowe zapalenie żołądka Zapalenie przełyku Zaburzenie opróżniania żołądka Rozdęcie brzucha Zapalenie odbytu Owrzodzenie jamy ustnej Dyspepsja Choroba refluksowa przełyku Ból odbytu Polip policzka Krwawienie z dziąseł Zapalenie języka Choroba przyzębia Zaburzenia zębów Odruchy wymiotne Wzdęcie z oddawaniem wiatrów Cuchnący oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	Toksyczne działanie na wątrobę Poszerzenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zespół dłoniowo-podeszwowy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) <sup>c</sup> Wysypka Łysienie Świąd Sucha skóra	Złuszczenie skóry Pokrzywka Reakcja nadwrażliwości na światło Rumień Trądzik Nadmierne pocenie Powstawanie pęcherzy Zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Obrzęk stawów Ból stawu Ból kości Ból mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy Osłabienie mięśni Kurcze mięśni Ból kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz	Niewydolność nerek Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego Zaburzenie oddawania moczu Krwimocz Obecność krwinek białych w moczu

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) <sup>a</sup>	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka Obrzęk Zapalenie błon śluzowych Złe samopoczucie	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia Ból Uczucie zmiany temperatury ciała Suchość skóry Uczucie dyskomfortu
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego we krwi Zmniejszenie wartości hematokrytu

a. Różne preferowane wg MedDRA terminy, które były uważane jako podobne klinicznie, zgrupowano pod jednym określeniem.

b. Zgłaszano przypadki zgonów.

c. Reakcja skórna dłoni i stóp.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, przyjmujących Lonsurf, z większą częstością wystąpiły następujące działania niepożądane w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat:

- z przerzutowym rakiem jelita grubego (RECOURSE): neutropenia 3. lub 4. stopnia (48% wobec 30%), niedokrwistość 3. stopnia (26% wobec 12%), leukopenia 3. lub 4. stopnia (26% wobec 18%) oraz małopłytkowość 3. lub 4. stopnia (9% wobec 2%).

- z przerzutowym rakiem żołądka (TAGS): zmniejszenie liczby neutrofilów 3. lub 4. stopnia (17,0% wobec 6,6%), zmniejszenie apetytu (37,3% wobec 31,9%), astenia (22,2% wobec 17,0%) i zapalenie jamy ustnej (7,2% wobec 2,2%).

Zakażenia:

W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (5,8%) częściej występowały zakażenia związane z terapią, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (1,8%).

Białkomocz:

Białkomocz związany z leczeniem białkomocz występował częściej u pacjentów leczonych produktem Lonsurf (1,8%) w porównaniu do osób otrzymujących placebo (0,9%), o nasileniu 1. lub 2. stopnia u wszystkich tych pacjentów.

Radioterapia:

W badaniu RECOURSE odnotowano nieco większą częstość występowania ogólnych hematologicznych oraz związanych z hamowaniem czynności szpiku kostnego reakcji niepożądanych u pacjentów, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów nie poddanych wcześniej radioterapii (odpowiednio 54,6% wobec 49,2%), należy zauważyć, że neutropenia

z gorączką występowała częściej u pacjentów leczonych produktem Lonsurf, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli jej poddani.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym rakiem jelita grubego:

Po zarejestrowaniu produktu, u pacjentów otrzymujących Lonsurf zgłaszano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **PRZEDAWKOWANIE\***

#### **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE\*:**

Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodoru. Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek. Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodoru.

#### **OPAKOWANIE\*:**

Każde opakowanie zawiera 20, 40 lub 60 tabletek powlekanych

#### **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY:**

Les Laboratoires Servier

50 rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

Francja

**Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1096/001-006**

*Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.*

**Adres korespondencyjny:** Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: [www.servier.pl](http://www.servier.pl), e-mail: [info@pl.netgrs.com](mailto:info@pl.netgrs.com). (01.04.2020)

*\*Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego*