

**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 chlorowodoru). 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 chlorowodoru). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 120,980 mg laktozy jednowodnej.

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

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

**WSKAZANIA DO STOSOWANIA:**

Rak jelita grubego: Lonsurf jest wskazany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, leki anty-VEGF i (lub) leki anty-EGFR.

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, w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem, 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 do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Gdy Lonsurf jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, dawka bewacyzumabu wynosi 5 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie zawierającym bewacyzumab.

Dawkę 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 neutrofilii | < 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 niepożądane 3. lub 4. stopnia wg CTCAE*; oprócz nudności i (lub)</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 dawkowania (Tabela 4).</li> <li>• Zezwala się na zmniejszenie dawki do</li> </ul> |

|                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| wymiotów 3. stopnia kontrolowanych za pomocą leków przeciwwymiotnych lub biegunki leczonej skutecznie lekiem przeciwbiegunkowym | 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). <ul style="list-style-type: none"> <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 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.

### 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.

#### **PRZECIWWSKAZANIA:**

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 REOURSE, TAGS oraz SUNLIGHT odpowiednio 9,4%, 17,3% oraz 19,5% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Lonsurf przyjmowało G-CSF głównie w celach erapeutycznych. W badaniu SUNLIGHT 29,3% pacjentów w grupie przyjmującej produkt Lonsurf z bewacyzumabem otrzymywało G-CSF, w tym 16,3% 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.

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.

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.

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 leczniczego.

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

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

**WPLYW NA PŁODNOŚĆ\*:** Pacjentkom, które chcą zajść w ciążę, należy doradzić, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Lonsurf zasięgnęły porady dotyczącej reprodukcji i zamrożenia komórek jajowych lub nasienia.

**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 NIEPOŻĄDANE:**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy.

##### Lonsurf stosowany w monoterapii

Profil bezpieczeństwa produktu Lonsurf stosowanego w monoterapii opiera się na zbiorczych danych uzyskanych od 1114 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego lub rakiem żołądka w kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) są: neutropenia [53% (34%  $\geq$  stopień 3.)], nudności [31% (1%  $\geq$  stopień 3.)], zmęczenie [31% (4%  $\geq$  stopień 3.)] oraz niedokrwistość [30% (11%  $\geq$  stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ), które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były: neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, leukopenia, małopłytkowość, biegunka i nudności.

#### Lonsurf stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem

Profil bezpieczeństwa produktu Lonsurf stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem opiera się na danych uzyskanych od 246 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy (SUNLIGHT).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 30\%$ ) są: neutropenia [69% (48%  $\geq$  stopień 3.)], zmęczenie [35% (3%  $\geq$  stopień 3.)] oraz nudności [33% (1%  $\geq$  stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ), które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania produktu Lonsurf, gdy produkt stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, były: neutropenia, zmęczenie, małopłytkowość, nudności i niedokrwistość.

Gdy Lonsurf stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, zwiększała się częstość następujących działań niepożądanych, w porównaniu do stosowania produktu Lonsurf w monoterapii: neutropenia (69% vs 53%), ciężka neutropenia (48% vs 34%), małopłytkowość (24% vs 16%), zapalenie jamy ustnej (11% vs 6%).

#### 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), u 335 leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (TAGS), u 246 pacjentów leczonych produktem Lonsurf w monoterapii i u 246 pacjentów leczonych produktem Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem, z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy (SUNLIGHT), przedstawiono w Tabeli 6.

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

Podczas skojarzonego leczenia tymi produktami leczniczymi mogą wystąpić działania niepożądane, o których wiadomo, że występują podczas stosowania produktu Lonsurf w monoterapii lub z bewacyzumabem, nawet jeśli nie zgłaszano tych działań w badaniach klinicznych z terapią skojarzoną.

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  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

| Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) <sup>a</sup> | Działania niepożądane              | Częstość występowania |                             |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                                                       |                                    | Monoterapia           | Skojarzenie z bewacyzumabem |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                    | Zakażenie dolnych dróg oddechowych | Często                | -                           |
|                                                       | Posocznica neutropeniczna          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zakażenie dróg żółciowych          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zakażenie dróg moczowych           | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                       | Zakażenie bakteryjne               | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                       | Zakażenie drożdżakowe              | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zapalenie spojówek                 | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Półpasiec                          | Niezbyt często        | -                           |

| Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) <sup>a</sup>                | Działania niepożądane                 | Częstość występowania |                             |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                                                                      |                                       | Monoterapia           | Skojarzenie z bewacyzumabem |
|                                                                      | Grypa                                 | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Zakażenie górnych dróg oddechowych    | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Zakaźne zapalenie jelit               | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Wstrząs septyczny <sup>b</sup>        | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Zapalenie dziąseł                     | Rzadko                | Niezbyt często              |
|                                                                      | Grzybica stóp                         | Rzadko                | -                           |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Ból nowotworowy                       | Niezbyt często        | -                           |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Niedokrwistość                        | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                                      | Neutropenia                           | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                                      | Leukopenia                            | Bardzo często         | Często                      |
|                                                                      | Małopłytkowość                        | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                                      | Neutropenia z gorączką                | Często                | Niezbyt często              |
|                                                                      | Limfopenia                            | Często                | Często                      |
|                                                                      | Pancytopenia                          | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                      | Niedobór krwinek czerwonych           | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Leukocytoza                           | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Monocytopenia                         | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Monocytoza                            | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Granulocytopenia                      | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Zmniejszenie apetytu                  | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                                      | Niedobór albumin we krwi              | Często                | Niezbyt często              |
|                                                                      | Odwodnienie                           | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Hiperglikemia                         | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                      | Hiperkaliemia                         | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Hipokalcemia                          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Hipokaliemia                          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Hiponatremia                          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Hipofosfatemia                        | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Dna moczanowa                         | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Hipernatremia                         | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia psychiczne                                                | Lęk                                   | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Bezsensowność                         | Niezbyt często        | -                           |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | Zaburzenia smaku                      | Często                | Często                      |
|                                                                      | Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                                      | Ból głowy                             | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                                      | Neuropatia obwodowa                   | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                      | Parestezja                            | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                      | Letarg                                | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Neurotoksyczność                      | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                      | Uczucie pieczenia                     | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Nieprawidłowe odczuwanie bodźców      | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Przeczulica                           | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Niedoczulica                          | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Omdlenie                              | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia oka                                                       | Zaćma                                 | Rzadko                | -                           |
|                                                                      | Podwójne widzenie                     | Rzadko                | -                           |



| Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) <sup>a</sup>          | Działania niepożądane                  | Częstość występowania |                             |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                                                                |                                        | Monoterapia           | Skojarzenie z bewacyzumabem |
|                                                                | Suchość oczu                           | Rzadko                | -                           |
|                                                                | Zamazane widzenie                      | Rzadko                | -                           |
|                                                                | Zmniejszona ostrość widzenia           | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Dolegliwości uszne                     | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia serca                                               | Dławica piersiowa                      | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Zaburzenia rytmu                       | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Kołatanie serca                        | Niezbyt często        | -                           |
| Zaburzenia naczyniowe                                          | Nadciśnienie tętnicze                  | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                                | Zaczerwienienie twarzy                 | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Niedociśnienie tętnicze                | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Zator                                  | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność                               | Często                | Często                      |
|                                                                | Zator tętnicy płucnej <sup>b</sup>     | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Chrypka                                | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                | Kaszel                                 | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Krwawienie z nosa                      | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Wyciek wodnisty z nosa                 | Rzadko                | Niezbyt często              |
|                                                                | Ból jamy ustnej i gardła               | Rzadko                | -                           |
|                                                                | Wysięk opłucnowy                       | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka                               | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                                | Wymioty                                | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                                | Nudności                               | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                                | Ból brzucha                            | Często                | Często                      |
|                                                                | Zapalenie jamy ustnej                  | Często                | Bardzo często               |
|                                                                | Zaparcia                               | Często                | Często                      |
|                                                                | Niedrożność jelit                      | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Krwotok żołądkowo-jelitowy             | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Zapalenie jelita grubego               | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                | Owrzodzenie jamy ustnej                | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                                | Zaburzenia w obrębie jamy ustnej       | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                                | Rozdęcie brzucha                       | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                | Zapalenie odbytu                       | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                | Dyspepsja                              | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                | Wzdęcie z oddawaniem wiatrów           | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                                | Zapalenie żołądka                      | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Choroba refluksowa przełyku            | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Zapalenie języka                       | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Zaburzenie opróżniania żołądka         | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Odruchy wymiotne                       | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Zaburzenia zębów                       | Niezbyt często        | -                           |
|                                                                | Wodobrzusze                            | Rzadko                | -                           |
|                                                                | Ostre zapalenie trzustki               | Rzadko                | -                           |
|                                                                | Podniedrożność jelita                  | Rzadko                | -                           |
|                                                                | Cuchnący oddech                        | Rzadko                | -                           |
|                                                                | Polip policzka                         | Rzadko                | -                           |

| Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) <sup>a</sup> | Działania niepożądane                                                                  | Częstość występowania |                             |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                                                       |                                                                                        | Monoterapia           | Skojarzenie z bewacyzumabem |
|                                                       | Krwotoczne zapalenie jelit                                                             | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Krwawienie z dziąseł                                                                   | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Zapalenie przełyku                                                                     | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Choroba przyzębia                                                                      | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Ból odbytu                                                                             | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Refluksowe zapalenie żołądka                                                           | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                  | Hiperbilirubinemia                                                                     | Często                | Często                      |
|                                                       | Toksyczne działanie na wątrobę                                                         | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Poszerzenie dróg żółciowych                                                            | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                  | Łysienie                                                                               | Często                | Często                      |
|                                                       | Sucha skóra                                                                            | Często                | Często                      |
|                                                       | Świąd                                                                                  | Często                | Niezbyt często              |
|                                                       | Wysypka                                                                                | Często                | Niezbyt często              |
|                                                       | Zaburzenia paznokci                                                                    | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                       | Zespół dłoniowo-podeszwowy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) <sup>c</sup> | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                       | Trądzik                                                                                | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Nadmierne pocenie                                                                      | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Pokrzywka                                                                              | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Powstawanie pęcherzy                                                                   | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Rumień                                                                                 | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Reakcja nadwrażliwości na światło                                                      | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Złuszczenie skóry                                                                      | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej     | Ból stawu                                                                              | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                       | Ból mięśni                                                                             | Niezbyt często        | Często                      |
|                                                       | Oslabienie mięśni                                                                      | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                       | Ból kończyny                                                                           | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                       | Ból kości                                                                              | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Dyskomfort w obrębie kończyny                                                          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Kurcze mięśni                                                                          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Obrzęk stawów                                                                          | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                     | Białkomocz                                                                             | Często                | Niezbyt często              |
|                                                       | Niewydolność nerek                                                                     | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Krwiomocz                                                                              | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zaburzenie oddawania moczu                                                             | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego                                                | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Obecność krwinek białych w moczu                                                       | Rzadko                | -                           |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                | Zaburzenia miesiączkowania                                                             | Rzadko                | Niezbyt często              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania           | Zmęczenie                                                                              | Bardzo często         | Bardzo często               |
|                                                       | Gorączka                                                                               | Często                | Niezbyt często              |
|                                                       | Zapalenie błon śluzowych                                                               | Często                | Niezbyt często              |
|                                                       | Złe samopoczucie                                                                       | Często                | -                           |

| Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) <sup>a</sup> | Działania niepożądane                                             | Częstość występowania |                             |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
|                                                       |                                                                   | Monoterapia           | Skojarzenie z bewacyzumabem |
|                                                       | Obrzęk                                                            | Często                | -                           |
|                                                       | Ogólne pogorszenie stanu zdrowia                                  | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Ból                                                               | Niezbyt często        | Niezbyt często              |
|                                                       | Uczucie zmiany temperatury ciała                                  | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Suchość skóry                                                     | Rzadko                | -                           |
| Badania diagnostyczne                                 | Zmniejszenie masy ciała                                           | Często                | Często                      |
|                                                       | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                        | Często                | Często                      |
|                                                       | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi                | Często                | Niezbyt często              |
|                                                       | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi          | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego we krwi                 | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi                           | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zwiększenie stężenia mocznika we krwi                             | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zmniejszenie wartości hematokrytu                                 | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) | Niezbyt często        | -                           |
|                                                       | Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji           | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Wydłużenie odstępu QT w EKG                                       | Rzadko                | -                           |
|                                                       | Zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi                  | Rzadko                | -                           |

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 w monoterapii, z większą częstością ( $\geq 5\%$ ) wystąpiły następujące działania niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat:

neutropenia (58,9% vs 48,2%), ciężka neutropenia (41,3% vs 27,9%), niedokrwistość (36,5% vs 25,2%), ciężka niedokrwistość (14,1% vs 8,9%), zmniejszenie apetytu (22,6% vs 17,4%) oraz małopłytkowość (21,4% vs 12,1%).

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, stosujących Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem, z większą częstością ( $\geq 5\%$ ) wystąpiły następujące działania niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat: neutropenia (75,0% vs 65,1%), ciężka neutropenia (57,0% vs 41,8%), zmęczenie (39,0% vs 32,2%), małopłytkowość (28,0% vs 20,5%) oraz zapalenie jamy ustnej (14,0% vs 8,9%).

Zakażenia:

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

W badaniu klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, zakażenia związane z leczeniem występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących Lonsurf z bewacyzumabem (2,8%) w porównaniu z pacjentami leczonymi produktem Lonsurf (2,4%).

#### Białkomocz:

W badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, 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.

W badaniu klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeden pacjent, który otrzymywał Lonsurf z bewacyzumabem (0,4%) zgłosił występowanie białkomoczu związanego z leczeniem, o nasileniu 2. stopnia, nie było zgłoszeń u pacjentów leczonych produktem Lonsurf.

#### Radioterapia:

W badaniu RECURSE 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.

W badaniu klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ogólnych hematologicznych i związanych z mielosupresją, działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej radioterapię w porównaniu z pacjentami bez wcześniejszej radioterapii w obu ramionach, w badaniu SUNLIGHT: pacjenci leczeni produktem Lonsurf z bewacyzumabem (73,7% vs 77,4%) oraz pacjenci leczeni produktem Lonsurf (64,7% vs 67,7%).

#### 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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

**Numer pozwolenia 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., 01-066 Warszawa, ul. Burakowska 14,  
tel. (22) 594 90 00, Internet: [www.servier.pl](http://www.servier.pl), e-mail: [kontakt@servier.com](mailto:kontakt@servier.com)

*\*Pełna informacja zawarta jest w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (26.07.2023).*