

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten

Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 15 mg Trifluridin und 6,14 mg Tipiracil (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 90,735 mg Lactose-Monohydrat.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Trifluridin und 8,19 mg Tipiracil (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 120,980 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten

Die Tablette ist eine weiße, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 7,1 mm und einer Dicke von 2,7 mm, mit '15' auf einer Seite und '102' und '15 mg' auf der anderen Seite mit grauer Tinte aufgedruckt.

Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten

Die Tablette ist eine blassrote, bikonvexe, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 7,6 mm und einer Dicke von 3,2 mm, mit '20' auf der einen Seite und '102' und '20 mg' auf der anderen Seite mit grauer Tinte aufgedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lonsurf sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis Lonsurf bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m²/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus gegeben, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche (KOF) berechnet (siehe Tabelle 1). Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten.

Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.

Tabelle 1: Berechnung der Anfangsdosis nach Körperoberfläche (KOF)

Anfangs-dosis	KOF (m ²)	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg	20 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
≥ 2,30	80	0	4	160	

Empfohlene Dosierungsanpassung

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Dosierungsanpassung erforderlich sein.

Maximal drei Dosisreduktionen bis zum Erreichen einer Minimaldosis von 20 mg/m² zweimal täglich sind erlaubt. Nach einer Dosisreduktion von Lonsurf darf diese nicht wieder erhöht werden.

Bei Auftreten einer hämatologischen und/oder nicht-hämatologischen Toxizität sollten Patienten entsprechend dem Schema zur Dosisunterbrechung, -wiederaufnahme und -reduktion der Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 behandelt werden.

Tabelle 2: Dosisunterbrechungs- und Dosiswiederaufnahmekriterien bei hämatologischer Toxizität in Verbindung mit Myelosuppression

Parameter	Unterbrechungskriterien	Wiederaufnahmekriterien ^a
Neutrophile Granulozyten	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l
Thrombozyten	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l

^a Wiederaufnahmekriterien zur Anwendung beim nächsten Zyklusbeginn bei allen Patienten unabhängig davon, ob die Unterbrechungskriterien erfüllt wurden.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierungsänderung für Lonsurf bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Dosierungsänderung
<ul style="list-style-type: none"> • Febrile Neutropenie • CTCAE* Grad 4 Neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) oder Thrombozytopenie ($< 25 \times 10^9/l$), die den Beginn des nächsten Zyklus um länger als 1 Woche verzögert • CTCAE* Grad 3 oder Grad 4 nicht-hämatologische Nebenwirkung; ausgenommen Grad 3 Übelkeit und/oder Erbrechen unter antiemetischer Therapie oder Diarrhoe ansprechend auf antidiarrhoische Arzneimittel 	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme unterbrechen bis die aufgetretene Toxizität auf Grad 1 zurückgeht oder der Wert vor Behandlungsbeginn erreicht wurde. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 5 mg/m^2, ausgehend von der vorherigen Dosierung, verringern (Tabelle 4). • Dosisreduktionen sind bis zu einer Mindestdosierung von 20 mg/m^2/Dosis zweimal täglich erlaubt. • Die Dosis nach Reduktion nicht wieder erhöhen.

*Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabelle 4: Dosisreduktion nach Körperoberfläche (KOF)

Reduzierte Dosis	KOF (m^2)	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg	20 mg	
Level Stufe 1 Dosisreduktion: Von 35 mg/m^2 auf 30 mg/m^2					
30 mg/m^2	$< 1,09$	30	2	0	60
	1,09 – 1,24	35	1	1	70
	1,25 – 1,39	40	0	2	80
	1,40 – 1,54	45	3	0	90
	1,55 – 1,69	50	2	1	100
	1,70 – 1,94	55	1	2	110
	1,95 – 2,09	60	0	3	120
	2,10 – 2,28	65	3	1	130
$\geq 2,29$	70	2	2	140	
Level Stufe 2 Dosisreduktion: Von 30 mg/m^2 auf 25 mg/m^2					
25 mg/m^2	$< 1,10$	25^a	2^a	1^a	50^a
	1,10 – 1,29	30	2	0	60
	1,30 – 1,49	35	1	1	70
	1,50 – 1,69	40	0	2	80
	1,70 – 1,89	45	3	0	90
	1,90 – 2,09	50	2	1	100
	2,10 – 2,29	55	1	2	110
	$\geq 2,30$	60	0	3	120

Level Stufe 3 Dosisreduktion: Von 25 mg/m² auf 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a Bei einer täglichen Gesamtdosis von 50 mg, sollten Patienten eine 20 mg-Tablette am Morgen und zwei 15 mg-Tabletten am Abend einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

- *Leichte (Cl_{Kr} 60 bis 89 ml/min) oder mäßige Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 30 bis 59 ml/min)*

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

- *Schwere Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} unter 30 ml/min) oder terminale Niereninsuffizienz*

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

- *Leichte Leberfunktionsstörung*

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

- *Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung*

Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2). Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten über 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet metastasiertes KRK keinen relevanten Nutzen von Lonsurf bei Kindern und Jugendlichen.

Ethnische Unterschiede

Eine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Über die Anwendung von Lonsurf bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe/afroamerikanischen Patienten liegen nur begrenzt Daten vor. Jedoch gibt es keine biologische Grundlage, die auf einen Unterschied zwischen dieser Patientengruppe und der Gesamtbevölkerung schließen ließe.

Art der Anwendung

Lonsurf ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit einem Glas Wasser innerhalb einer Stunde nach den Mahlzeiten am Morgen und am Abend einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Knochenmarksuppression

Lonsurf verursachte einen Anstieg in der Häufigkeit von Myelosuppression, einschließlich Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Thrombozytopenie.

Um die Toxizität zu überwachen, muss ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus.

Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1,5 \times 10^9/l$ ist, wenn die Thrombozytenzahl $< 75 \times 10^9/l$ ist oder wenn der Patient eine noch bestehende Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische, klinisch relevante Toxizität von vorausgegangenen Therapien aufweist.

Nach Behandlung mit Lonsurf wurden schwerwiegende Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarksuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn klinisch angezeigt, geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) angewendet werden. In der RECOURSE-Studie erhielten 9,4% der Patienten in der Lonsurf-Gruppe G-CSF, meist aus therapeutischen Gründen.

Gastrointestinale Toxizität

Lonsurf verursachte einen Anstieg der Häufigkeit gastrointestinaler Toxizität, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und anderen gastrointestinalen Toxizitäten sollten sorgfältig überwacht werden und anti-emetische, anti-diarrhoische und andere Maßnahmen wie eine Flüssigkeits-/Elektrolyt-Ersatztherapie sollten, wenn klinisch angezeigt, angewendet werden. Änderungen der Dosis (Verzögerung und/oder Reduktion) sollten je nach Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Lonsurf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $[Cl_{Kr}] < 30$ ml/min bzw. bei erforderlicher Dialyse) wird nicht empfohlen, da Lonsurf bei diesen Patienten nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($Cl_{Kr} = 30$ bis 59 ml/min) hatten eine höhere Inzidenz (definiert als Differenz von mindestens 5%) von \geq Grad 3 unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE und Dosisverzögerungen und -reduktionen im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($Cl_{Kr} \geq 90$ ml/min) oder leichter Nierenfunktionsstörung ($Cl_{Kr} = 60$ bis 89 ml/min). Darüber hinaus wurde bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung eine höhere Exposition von Trifluridin und Tipiracil beobachtet, im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Lonsurf bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (*National Cancer Institute* [NCI] Kriterien Gruppe C und D) wird nicht empfohlen, da Lonsurf bei diesen Patienten nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Proteinurie

Es wird empfohlen vor und während der Behandlung den Urin mittels Teststreifen bezüglich einer Proteinurie zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose-Intoleranz

Lonsurf enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und 5-[Trifluoromethyl]uracil (FTY) die Aktivität von humanen Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen nicht inhibieren. Eine Auswertung von *in vitro*-Daten zeigte, dass Trifluridin und FTY keinen induzierenden Effekt auf CYP-Isoenzyme haben (siehe Abschnitt 5.2). Eine induzierende Wirkung von Tipiracil auf humane CYP-Isoenzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin ein Substrat der Nukleosid-Transporter CNT1, ENT1 und ENT2 ist. Daher ist bei Anwendung von Arzneimitteln, die mit diesen Transportproteinen interagieren, Vorsicht geboten. Tipiracil-Hydrochlorid ist ein Substrat von OCT2 und MATE1. Daher könnte die Konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Lonsurf und OCT2- oder MATE1-Inhibitoren erhöht sein.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die den humanen Thymidin-Kinase-Substraten angehören, z.B. Zidovudin, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lonsurf können diese Arzneimittel mit dem Effektor Trifluridin um die Aktivierung durch die Thymidin-Kinase konkurrieren. Achten Sie daher bei der Anwendung auf eine möglicherweise verminderte Wirksamkeit von antiviralen Arzneimitteln, die zu den humanen Thymidin-Kinase-Substraten gehören, und ziehen Sie alternative antivirale Arzneimittel in Betracht, die keine Thymidin-Kinase-Substrate sind, wie z.B. Lamivudin, Zalcitabin, Didanosin und Abacavir (siehe Abschnitt 5.1).

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher ebenfalls eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ergebnisse aus Tierexperimenten ergaben, dass Trifluridin eine Schädigung des Fötus verursachen kann, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen sollen während der Einnahme von Lonsurf und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden während sie Lonsurf einnehmen und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende. Derzeit ist nicht bekannt, ob Lonsurf die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollen daher zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden. Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lonsurf bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Trifluridin während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Lonsurf darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lonsurf aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und/oder ihre Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lonsurf unterbrochen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Auswirkung von Lonsurf auf die menschliche Fertilität verfügbar. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien ergaben keinen Hinweis auf einen Einfluss von Lonsurf auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonsurf hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung, Schwindel oder Unwohlsein können während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei mit Lonsurf behandelten Patienten sind Knochenmarksuppression und gastrointestinale Toxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ($\geq 30\%$) bei mit Lonsurf behandelten Patienten sind Neutropenie (54% [35% \geq Grad 3]), Übelkeit (39% [1% \geq Grad 3]), Ermüdung (35% [4% \geq Grad 3]), Anämie (32% [13% \geq Grad 3]) und Leukopenie (31% [12% \geq Grad 3]).

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei mit Lonsurf behandelten Patienten, welche einen Behandlungsabbruch, eine Dosisreduktion, Dosisverzögerung oder ein Aussetzen der Dosis zur Folge hatten, waren Neutropenie, allgemeine gesundheitliche Verschlechterung, Anämie, febrile Neutropenie, Ermüdung, Diarrhoe und Dyspnoe.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen bei 533 Patienten mit metastasiertem KKK, die in einer placebokontrollierten Phase III-Studie (RECOURSE) mit einer Anfangsdosis von 35 mg/m²/Dosis Lonsurf behandelt wurden, sind in Tabelle 5 gelistet.

Sie sind entsprechend der Systemorganklassen klassifiziert und der geeignete MedDRA-Begriff wird verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und die damit verbundenen Symptome zu beschreiben.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit zusammengefasst. Zur Klassifizierung der Häufigkeitsgruppen werden die folgenden Kategorien verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 5: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in der Phase III klinischen Studie (RECOURSE) bei mit Lonsurf behandelten Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom berichtet wurden

Systemorganklasse (MedDRA) ^a	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der unteren Atemwege Infektion der oberen Atemwege	Septischer Schock ^b Infektiöse Enteritis Lungeninfektion Gallengangsentzündung Grippe Harnwegsinfektion Zahnfleischinfektion

Systemorganklasse (MedDRA)^a	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Herpes Zoster Tinea pedis Candidiasis Bakterielle Infektion Infektion
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Krebsschmerzen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Leukopenie Anämie Thrombozytopenie	Febrile Neutropenie Lymphopenie Monozytose	Panzytopenie Granulozytopenie Monozytopenie Erythropenie Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetit vermindert	Hypoalbuminämie	Dehydratation Hyperglykämie Hyperkaliämie Hypokaliämie Hypophosphatämie Hypernatriämie Hyponatriämie Hypokalzämie Gicht
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Angst
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörung Periphere Neuropathie Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Neurotoxizität Dysästhesie Hyperästhesie Hypoästhesie Synkope Parästhesie Brennen Lethargie
Augenerkrankungen			Sehschärfe vermindert Verschwommenes Sehen Diplopie Katarakt Konjunktivitis Trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo Ohrenbeschwerden
Herzkrankungen			Angina pectoris Arrhythmie Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Flush	Embolie Hypertonie Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Husten	Lungenembolie Pleuraerguss Rhinorrhoe Dysphonie Schmerzen im Oropharynx Epistaxis

Systemorganklasse (MedDRA)^a	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen	Abdominalschmerz Obstipation Stomatitis Erkrankung des Mundraumes	Hämorrhagische Enterokolitis Gastrointestinalblutung Akute Pankreatitis Aszites Ileus Subileus Kolitis Gastritis Refluxgastritis Oesophagitis Magenentleerung gestört Bauch aufgetrieben Analentzündung Mundulzeration Dyspepsie Gastroösophageale Refluxkrankheit Proktalgie Polyp an der Wangenschleimhaut Zahnfleischbluten Glossitis Parodontose Zahnerkrankung Breachreiz Flatulenz Mundgeruch
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie	Hepatotoxizität Gallenblasendilatation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Palmar-plantares Erythrodysästhesie- syndrom ^c Hautauschlag Alopezie Pruritus Trockene Haut	Exfoliation der Haut Urtikaria Lichtempfindlichkeitsreaktion Erythem Akne Hyperhidrosis Blase Nagelerkrankung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen			Gelenkschwellung Arthralgie Knochenschmerzen Myalgie Muskuloskelettaler Schmerz Muskelschwäche Muskelspasmen Schmerz in den Extremitäten Gefühl der Schwere
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie	Nierenversagen Nichtinfektiöse Zystitis Störungen bei der Entleerung der Harnblase Hämaturie Leukozyturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Menstruationsstörung

Systemorganklasse (MedDRA) ^a	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Fieber Ödem Schleimhautentzündung Unwohlsein	Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes Schmerzen Gefühl der Körpertemperaturänderung Xerose
Untersuchungen		Leberenzyme erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Gewichtsabnahme	Kreatinin im Blut erhöht Verlängerung des QT im EKG International Normalized Ratio (INR) erhöht Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert Blutharnstoff erhöht Lactatdehydrogenase im Blut erhöht Gesamtprotein erniedrigt C-reaktives Protein erhöht Hämatokrit erniedrigt

^a Unterschiedliche MedDRA-bevorzugte Bezeichnungen, die als klinische ähnlich erachtet wurden, wurden zu einer Bezeichnung zusammengefasst.

^b Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet

^c Hand-Fuß-Hautreaktion

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, die Lonsurf erhielten, wurde im Vergleich zu Patienten jünger als 65 Jahre ein häufigeres Auftreten der folgenden Ereignisse beobachtet: Grad 3 oder 4 Neutropenie (48% vs. 30%), Grad 3 Anämie (26% vs. 12%), Grad 3 oder 4 Leukopenie (26% vs. 18%) und Grad 3 oder 4 Thrombozytopenie (9% vs. 2%).

Infektionen

In Zusammenhang mit der Behandlung auftretende Infektionen wurden in der Phase III-Studie (RECOURSE) bei mit Lonsurf-behandelten Patienten häufiger beobachtet (5,6%) als bei Patienten mit Placebo (1,9%).

Proteinurie

Eine im Zusammenhang mit der Therapie auftretende Proteinurie wurde in der RECOURSE-Studie bei mit Lonsurf behandelten Patienten häufiger beobachtet (2,8%) als in der Placebogruppe (1,5%) (siehe Abschnitt 4.4). In allen Fällen hatte die Proteinurie einen Schweregrad von 1 oder 2.

Radiotherapie

In RECOURSE traten hämatologische und myelosuppressive Nebenwirkungen bei Patienten mit vorangegangener Radiotherapie geringfügig häufiger auf als bei Patienten ohne vorangegangener Radiotherapie (54,6% vs. 49,2%); ebenso war das Auftreten einer febrilen Neutropenie bei mit Lonsurf behandelten Patienten mit vorangegangener Radiotherapie häufiger.

Erfahrungen nach der Marktzulassung bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem oder rezidivierendem KRK

Es gibt Berichte von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten in Japan, die Lonsurf nach Marktzulassung erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste in klinischen Studien angewendete Dosis von Lonsurf war 180 mg/m² pro Tag.

Berichtete Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Überdosierung von Lonsurf waren in Übereinstimmung mit dem bekannten Sicherheitsprofil.

Knochenmarksuppression ist die primär zu erwartende Komplikation bei einer Überdosierung.

Es gibt kein Antidot für den Fall einer Lonsurf Überdosierung.

Die medizinische Behandlung einer Überdosierung sollte die üblichen therapeutischen und unterstützenden Maßnahmen beinhalten, die darauf zielen, die vorhandenen klinischen Manifestationen zu korrigieren und deren mögliche Komplikationen zu verhindern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Antimetaboliten; ATC-Code: L01BC59

Wirkmechanismus

Lonsurf enthält das antineoplastische Thymidin-basierte Nukleosid-Analogon Trifluridin und den Thymidin-Phosphorylase (TPase)-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid, die in einem molaren Verhältnis von 1:0,5 kombiniert sind (Masseverhältnis 1:0,471).

Nach Aufnahme in Tumorzellen wird Trifluridin durch die Thymidin-Kinase phosphoryliert und nach weiterer Metabolisierung als ein Desoxyribonucleinsäure (DNA)-Substrat direkt in die DNA eingebaut. Hierdurch greift der Wirkstoff in DNA-Funktionen ein und verhindert die Zellproliferation.

Trifluridin wird jedoch rasch durch TPase abgebaut und unterliegt nach oraler Einnahme einem hohen First-Pass-Effekt. Daher wird Trifluridin mit dem TPase-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid kombiniert.

In präklinischen Studien wurde für Trifluridin/Tipiracil-Hydrochlorid sowohl gegen 5-Fluorouracil (5-FU)-sensitive als auch gegen resistente kolorektale Tumorzelllinien eine Tumoraktivität gezeigt.

Die zytotoxische Aktivität von Trifluridin/Tipiracil-Hydrochlorid korrelierte in unterschiedlichen humanen Tumor-Xenotransplantaten stark mit der in die DNA eingebauten Menge von Trifluridin, was den DNA-Einbau als primären Wirkmechanismus nahelegt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer unverblindeten Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren hatte Lonsurf keinen klinisch relevanten Effekt auf eine QT/QTc-Verlängerung im Vergleich zu Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Lonsurf wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie (RECOURSE) bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem KRK untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), weitere Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), die Tumoransprechrates (*overall response rate*, ORR) und die Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR).

Insgesamt wurden 800 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Lonsurf (n = 534) plus bestmögliche unterstützende Therapie (BSC) oder ein entsprechendes Placebo (n = 266) plus BSC. Lonsurf wurde basierend auf der KOF dosiert, wobei die Anfangsdosierung 35 mg/m²/Dosis betrug. Die Studienmedikation wurde über 2 Wochen hinweg 2x täglich, jeweils morgens und abends nach den Mahlzeiten, an 5 Tagen pro Woche oral gegeben, mit 2 Tagen Pause. Daraufhin folgten 2 Wochen Therapiepause. Dieser Zyklus wurde alle 4 Wochen wiederholt. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (siehe Abschnitt 4.2) fortgesetzt.

Das mittlere Alter der 800 randomisierten Patienten betrug 63 Jahre, 61% waren männlich, 58% Kaukasier/weißer Hautfarbe, 35% asiatisch/orientalisch und 1% der Patienten waren afrikanisch-amerikanisch/schwarzer Hautfarbe. Alle Patienten hatten zu Beginn einen ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) Performance Status (PS) von 0 oder 1. Die Erkrankung trat primär im Kolon (62%) oder im Rektum (38%) auf. Zu Studienbeginn lag bei 51% aller Patienten eine KRAS-Mutation vor, während bei 49% der Patienten KRAS in der Wildtyp-Form vorlag. Die Patienten hatten im Mittel 3 vorangegangene Therapielinien für metastasiertes KRK erhalten. Alle Patienten waren mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien vorbehandelt. Alle, außer einem Patienten, hatten Bevacizumab und alle, bis auf 2 Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren, hatten Panitumumab oder Cetuximab erhalten. Beide Studienarme waren im Hinblick auf die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Studienbeginn vergleichbar.

Eine Analyse des OS, wie geplant nach 72% Ereignissen (n = 574) durchgeführt, zeigte einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Lonsurf plus BSC im Vergleich zu Placebo plus BSC (HR: 0,68, 95% CI [0,58-0,81]; p < 0,0001) und ein mittleres OS von 7,1 Monaten vs. 5,3 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensraten betrugen 26,6% mit Lonsurf vs. 17,6% mit Placebo. Das PFS war bei Patienten, die Lonsurf plus BSC erhielten signifikant besser (HR: 0,48, 95% CI [0,41-0,57]; p < 0,0001) (siehe Tabelle 6, Abbildungen 1 und 2).

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Phase III (RECOURSE)-Studie

	Lonsurf plus BSC (n = 534)	Placebo plus BSC (n = 266)
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl Todesfälle	364 (68,2%)	210 (78,9%)
Median OS ^a [95% CI] ^b	7,1 Monate [6,5-7,8]	5,3 Monate [4,6- 6,0]
Hazard ratio [95% CI]	0,68 [0,58-0,81]	
p-Wert ^c	< 0,0001 (einseitig und zweiseitig)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Anzahl Ereignisse "Progression oder Tod"	472 (88,4%)	251 (94,4%)
Median PFS ^a [95% CI] ^b	2,0 Monate [1,9-2,1]	1,7 Monate [1,7-1,8]
Hazard ratio [95% CI]	0,48 [0,41-0,57]	
p-Wert ^c	< 0,0001 (einseitig und zweiseitig)	

^a Kaplan-Meier-Schätzungen

^b nach der Methode von Brookmeyer/Crowley

^c Stratifizierter Log-rank-Test (Strata: KRAS-Status, Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, Region)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

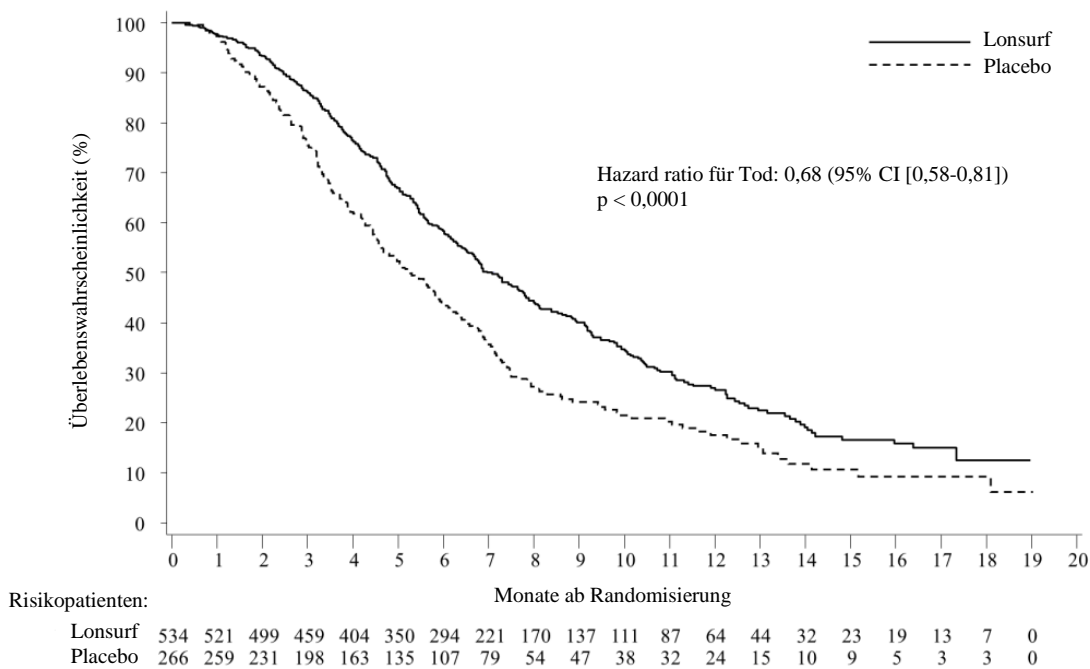
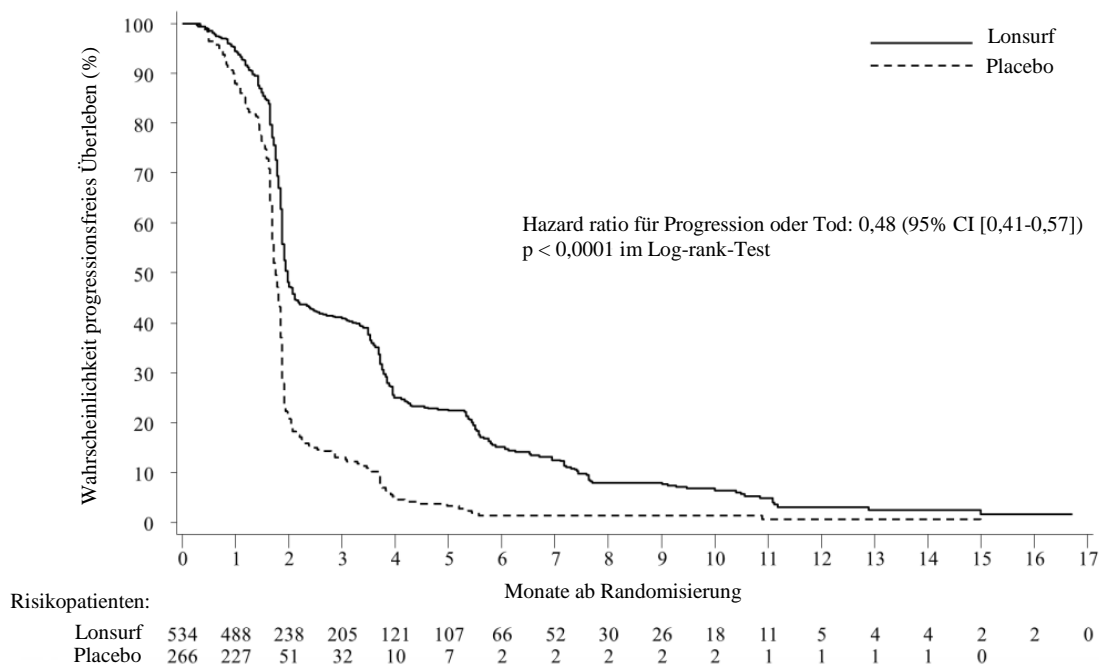


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben



Eine aktualisierte Analyse des OS, durchgeführt nach 89% Ereignissen (n = 712), bestätigte den klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Lonsurf plus BSC im Vergleich zu Placebo plus BSC (HR: 0,69, 95% CI [0,59-0,81]; p < 0,0001) und ein mittleres OS von 7,2 Monaten vs. 5,2 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensraten betragen 27,1% mit Lonsurf vs. 16,6% mit Placebo.

Der Behandlungsvorteil in Bezug auf OS und PFS wurde durchgehend über alle relevanten, prä-spezifizierten Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich Ethnie, geographischer Region, Alter

(< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre), Geschlecht, ECOG-PS, KRAS-Status, Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, Anzahl Metastasen und Primärlokalisierung des Tumors. Der Überlebensvorteil zugunsten von Lonsurf war nach Anpassung an alle signifikanten prognostischen Faktoren, nämlich Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, ECOG-PS und Anzahl Metastasen, unverändert (HR: 0,69, 95% CI [0,58-0,81]).

Einundsechzig Prozent (61%, n = 485) aller randomisierten Patienten erhielten ein Fluoropyrimidin als Bestandteil ihres letzten Therapieschemas vor Randomisierung. 94% dieser Patienten (n = 455) waren zu diesem Zeitpunkt therapierefraktär in Bezug auf das Fluoropyrimidin. Der Effekt auf das Gesamtüberleben zugunsten von Lonsurf wurde auch bei diesen Patienten beibehalten (HR: 0,75, 95% CI [0,59-0,94]).

Achtzehn Prozent (18%, n = 144) aller randomisierten Patienten erhielten vor Randomisierung Regorafenib. Bei diesen Patienten war der Vorteil in Bezug auf OS erhalten (HR: 0,69, 95% CI [0,45-1,05]). Der Effekt wurde ebenso in Patienten, die kein Regorafenib erhalten hatten, festgestellt (HR: 0,69, 95% CI [0,57-0,83]).

Die Krankheitskontrollrate (komplettes bzw. partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung) war bei mit Lonsurf behandelten Patienten signifikant höher (44% vs. 16%, $p < 0,0001$).

Eine Behandlung mit Lonsurf plus BSC führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung eines ECOG-PS < 2 im Vergleich zu Placebo plus BSC. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 betrug in der Lonsurf-Gruppe 5,7 Monate und in der Placebo-Gruppe 4,0 Monate (HR: 0,66, 95% CI [0,56-0,78]; $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lonsurf eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei refraktärem metastasiertem KRK gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Ältere Patienten

Für Patienten zwischen 75 und 84 Jahren (n = 60) stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung. In der RECOURSE-Studie und in der japanischen Phase II-Studie waren keine Patienten eingeschlossen, die 85 Jahre oder älter waren. Die Wirkung von Lonsurf auf das Gesamtüberleben war bei Patienten < 65 Jahren und ≥ 65 Jahren ähnlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Lonsurf, welches [¹⁴C]-Trifluridin enthält, wird mindestens 57% der verabreichten Menge resorbiert und nur 3% mit den Faeces ausgeschieden. Nach oraler Gabe von Lonsurf, das [¹⁴C]-Tipiracil-Hydrochlorid enthält, wird mindestens 27% der verabreichten Menge resorbiert, während 50% der Gesamtradioaktivität in den Faeces nachgewiesen werden konnten. Dies deutet auf eine mäßig ausgeprägte, gastrointestinale Resorption von Tipiracil-Hydrochlorid hin.

Nach Gabe einer Einzeldosis Lonsurf (35 mg/m²) betrug die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid ca. 2 bzw. 3 Stunden bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren.

Bei pharmakokinetischen Untersuchungen von wiederholten Gaben von Lonsurf (alle 4 Wochen Wiederholung des folgenden Schemas: über 2 Wochen hinweg zweimal täglich 35 mg/m²/Dosis an 5 Tagen in der Woche mit 2 Tagen Einnahmepause, gefolgt von einer 14-tägigen Einnahmepause) war die AUC von Trifluridin zwischen t₀ und der letzten messbaren Konzentration (AUC_{0-last}) in etwa 3-fach höher als nach Einzelgabe (Tag 1 von Zyklus 1). Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), gemessen an Tag 12 von Zyklus 1, war nach wiederholter Gabe in etwa 2-fach höher.

Es kam jedoch zu keiner Akkumulation von Tipiracil-Hydrochlorid und auch zu keiner weiteren Akkumulation von Trifluridin nach Gabe weiterer Zyklen von Lonsurf (Tag 12 von Zyklus 2 und 3). Nach wiederholter Gabe von Lonsurf (zweimal täglich 35 mg/m²/Dosis) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren betrug die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{\max}) von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid ca. 2 bzw. 3 Stunden.

Funktion von Tipiracil-Hydrochlorid in Lonsurf

Nach Einmalgabe von Lonsurf (35 mg/m²/Dosis), war im Vergleich zur Gabe von Trifluridin (35 mg/m²/Dosis) allein die durchschnittliche AUC_{0-last} von Trifluridin 37-fach größer und C_{max} 22-fach höher, wobei die Variabilität geringer war.

Auswirkung von Nahrungsmitteln

Nach Gabe einer Einzeldosis Lonsurf von 35 mg/m² nach einer standardisierten fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit bei 14 Patienten mit soliden Tumoren blieb die AUC von Trifluridin unverändert. Die C_{max} von Trifluridin sowie die C_{max} und AUC von Tipiracil waren jedoch im Vergleich zum nüchternen Zustand um ca. 40% geringer. In klinischen Studien wurde Lonsurf innerhalb 1 Stunde nach der morgendlichen und abendlichen Mahlzeit gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine betrug beim Menschen mehr als 96%, wobei Trifluridin hauptsächlich an Albumin gebunden war. Bei Tipiracil-Hydrochlorid betrug die Plasmaproteinbindung weniger als 8%. Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) von Trifluridin betrug nach einer Einzeldosis von Lonsurf (35 mg/m²) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren 21 l, von Tipiracil-Hydrochlorid 333 l.

Biotransformation

Die Elimination von Trifluridin erfolgt hauptsächlich durch Umwandlung in seinen inaktiven Metaboliten, FTY, mittels TPase. Die resorbierte Menge Trifluridin wird metabolisiert und als FTY und Trifluridin-Glucuronid-Isomere im Urin ausgeschieden. Andere, weniger häufige Metabolite wie 5-Carboxyuracil und 5-Carboxy-2'-desoxyuridin wurden ebenso in Plasma und Urin nachgewiesen, jedoch nur in geringer Menge oder Spuren.

Tipiracil-Hydrochlorid wurde weder bei Untersuchungen mit humaner S9-Fraktion noch cryokonservierten, humanen Hepatocyten metabolisiert. Der Hauptbestandteil in humanem Plasma, Urin und Faeces war Tipiracil-Hydrochlorid, der Hauptmetabolit 6-Hydroxymethyluracil.

Elimination

Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) nach wiederholter Gabe von Lonsurf entsprechend empfohlener Dosierung und Schema betrug für Trifluridin am Tag 1 von Zyklus 1 1,4 Stunden und am Tag 12 von Zyklus 1 2,1 Stunden. Für Tipiracil-Hydrochlorid betrug die durchschnittliche $t_{1/2}$ am Tag 1 von Zyklus 1 2,1 Stunden und am Tag 12 von Zyklus 1 2,4 Stunden.

Nach Einmalgabe von Lonsurf (35 mg/m²) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren betrug die orale Clearance für Trifluridin 10,5 l/h und für Tipiracil-Hydrochlorid 109 l/h. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von Lonsurf mit [¹⁴C]-Trifluridin betrug die kumulative Gesamtmenge an ausgeschiedener Radioaktivität 60% der verabreichten Dosis. Der überwiegende Anteil der nachgewiesenen Radioaktivität wurde innerhalb von 24 Stunden im Urin (55% der Dosis) ausgeschieden, während die Ausscheidung in Faeces und ausgeatmeter Luft zusammen weniger als 3% ausmachte. Für Tipiracil-Hydrochlorid betrug nach oraler Einmalgabe von Lonsurf mit [¹⁴C]-Tipiracil-Hydrochlorid der wiedererlangte Anteil Radioaktivität 77% der Dosis, welche sich aus 27% renaler und 50% fäkaler Elimination zusammensetzen.

Linearität/Nicht-Linearität

In einer Dosisfindungsstudie (zweimal täglich 15 bis 35 mg/m²) stieg die AUC von Trifluridin im Zeitfenster von 0 bis 10 Stunden (AUC₀₋₁₀) tendenziell stärker als aufgrund der Dosissteigerung erwartet an. Die Clearance (Cl/F) nach oraler Gabe und das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F)

von Trifluridin waren im Allgemeinen im Dosisbereich zwischen 20 und 35 mg/m² konstant. Beide scheinen, ebenso wie andere Expositionsparameter von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid, proportional zur Dosis zu sein.

Pharmakokinetische (PK) Eigenschaften bei speziellen Patientengruppen

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit

Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik ergab keine klinisch relevanten Effekte von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Trifluridin oder Tipiracil-Hydrochlorid.

Nierenfunktionsstörung

Von den 533 in die RECURSE-Studie eingeschlossenen Patienten, die Lonsurf erhielten, verfügten 306 Patienten (57%) über eine normale Nierenfunktion ($Cl_{Kr} \geq 90$ ml/min). Bei 178 Patienten (33%) war die Nierenfunktion leicht eingeschränkt (Cl_{Kr} 60 bis 89 ml/min), 47 Patienten (9%) hatten eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Cl_{Kr} 30 bis 59 ml/min) und bei 2 Patienten lagen keine Daten vor. Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Eine Analyse zur Populationspharmakokinetik zeigte, dass die Exposition von Lonsurf in Patienten mit leicht eingeschränkter (Cl_{Kr} 60 bis 89 ml/min) und normaler Nierenfunktion ($Cl_{Kr} \geq 90$ ml/min) ähnlich ist. Bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Cl_{Kr} 30 bis 59 ml/min) wurde eine höhere Lonsurf-Exposition beobachtet. Die geschätzte Cl_{Kr} war eine signifikante Kovariate für die Cl/F in beiden finalen Modellen von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid. Das durchschnittliche relative Verhältnis der AUC von Patienten mit leicht ($n = 38$) und mäßig ($n = 16$) eingeschränkter Nierenfunktion zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ($n = 84$) betrug für Trifluridin 1,31 bzw. 1,43 und für Tipiracil-Hydrochlorid 1,34 bzw. 1,65. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz im Endstadium wurde die PK von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die Analyse zur Populationspharmakokinetik ergab, dass Leberfunktionsparameter einschließlich alkalischer Phosphatase (AP, 36-2322 U/l), Aspartataminotransferase (AST, 11-197 U/l), Alaninaminotransferase (ALT, 5-182 U/l) und Gesamtbilirubin (0,17-3,20 mg/dl) sowohl für PK-Parameter von Trifluridin als auch Tipiracil-Hydrochlorid keine signifikanten Kovariaten darstellen. Die PK von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid wurde bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion (NCI Gruppe C und D) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Serum Albumin beeinflusst mit negativer Korrelation signifikant die Trifluridin-Clearance. Für niedrige Albumin-Werte zwischen 2,2 und 3,5 g/dl betragen die entsprechenden Clearance-Werte 4,2 bis 3,1 l/h.

Gastrektomie

Es war nicht möglich den Einfluss einer Gastrektomie auf PK-Parameter im Rahmen einer Analyse zur Populationspharmakokinetik zu untersuchen, da nur wenige Patienten einer Gastrektomie unterzogen wurden (insgesamt 1%).

In vitro-Interaktionsstudien

Trifluridin ist ein Substrat der TPase, wird jedoch nicht über Cytochrom P450 (CYP) metabolisiert. Tipiracil-Hydrochlorid wird weder mittels humaner S9-Fraktion noch cryokonservierter Hepatocyten metabolisiert.

In vitro-Analysen deuten darauf hin, dass weder Trifluridin, noch Tipiracil-Hydrochlorid, noch FTY (inaktiver Metabolit von Trifluridin) die untersuchten CYP-Isoenzyme hemmen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4/5). Eine *in vitro*-Analyse zeigte, dass Trifluridin und FTY keinen induzierenden Effekt auf humanes CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4/5 haben. Es wird daher nicht erwartet, dass Trifluridin eine CYP-vermittelte Interaktion verursacht oder dieser unterliegt. Ein induzierender Effekt von Tipiracil auf humane CYP-Isoenzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

Weitere *in vitro*-Analysen von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid wurden unter Verwendung humaner Transportproteine für Influx und Efflux durchgeführt (Trifluridin mit MDR1, OATP1B1, OATP1B3 und BCRP; Tipiracil-Hydrochlorid mit OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 und BCRP). Weder Trifluridin noch Tipiracil-Hydrochlorid waren bei *in vitro*-Analysen Inhibitor oder Substrat für diese Influx- und Efflux-Transportproteine, mit Ausnahme von OCT2 und MATE1. Tipiracil-Hydrochlorid war *in vitro* ein Inhibitor von OCT2 und MATE1, allerdings in Konzentrationen, die weit über dem C_{max} in humanem Plasma bei Steady-State liegen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass bei empfohlener Dosierung Interaktionen mit anderen Arzneimitteln durch Hemmung von OCT2 und MATE1 verursacht werden. Der Transport von Tipiracil-Hydrochlorid könnte beeinträchtigt sein, wenn Lonsurf zusammen mit Inhibitoren von OCT2 und MATE1 gegeben wird.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lonsurf in einer Gruppe mit hoher Exposition (> Median) wurde mit einer Gruppe niedriger Exposition (\leq Median), basierend auf den medianen AUC-Werten von Trifluridin, verglichen. Die OS schien in der Gruppe mit großer AUC günstiger zu sein im Vergleich zur Gruppe mit kleiner AUC (medianes OS 9,3 Monate vs. 8,1 Monate). Während der Follow-up-Phase zeigten die Patienten in allen AUC-Gruppen einen günstigeren Verlauf als unter Placebo. Die Inzidenz für Grad ≥ 3 Neutropenie war in der Gruppe mit hoher Trifluridin-AUC höher (47,8%) als in der Gruppe mit niedriger AUC (30,4%).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die toxikologische Beurteilung von Trifluridin/Tipiracil-Hydrochlorid erfolgte bei Ratten, Hunden und Affen. Als Zielorgane wurden das lymphatische und hämatopoetische System sowie der Magen-Darm-Trakt identifiziert. Sämtliche Veränderungen, beispielsweise Leukopenie, Anämie, Knochenmarkshypoplasie, atrophische Veränderungen der lymphatischen und hämatopoetischen Gewebe und des Magen-Darm-Trakts waren innerhalb von 9 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels reversibel. An den Zähnen von Ratten wurden unter Trifluridin/Tipiracil-Hydrochlorid weibliche Verfärbungen, Brüchigkeit und Okklusionsstörungen beobachtet, welche als Nager-spezifisch und für den Menschen nicht relevant eingestuft wurden.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Trifluridin/Tipiracil-Hydrochlorid durchgeführt. Trifluridin war im Rückmutationstest (AMES-Test) an Bakterien, beim Chromosomenaberrations-Test in Säugetierzellen, und im Mikrokerntest bei Mäusen genotoxisch. Daher sollte Lonsurf als potentielles Karzinogen behandelt werden.

Reproduktionstoxizität

Die Ergebnisse von tierexperimentellen Studien zeigten keine Hinweise auf einen Effekt von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid auf die männliche und weibliche Fertilität bei Ratten. Der beobachtete Anstieg in der Anzahl der Gelbkörper und von sich einnistenden Embryos bei weiblichen Ratten bei hohen Dosen wurde nicht als schädlich betrachtet (siehe Abschnitt 4.6). Bei trächtigen Ratten wurde für Lonsurf eine embryo-fetale Letalität und embryo-fetale Toxizität gezeigt, wenn es in Dosen unterhalb der klinischen Exposition gegeben wurde. Es wurden keine Studien zur peri/post-natalen Entwicklungstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
vorverkleisterte Stärke (Mais)
Stearinsäure

Filmüberzug

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten

Hypromellose
Macrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten

Hypromellose
Macrogol (8000)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Magnesiumstearat

Drucktinte:

Schellack
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Titandioxid (E171)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)
Carnaubawachs
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung mit laminiertem Trocknungsmittel (Calciumoxid) mit 10 Tabletten.

Jede Packung enthält 20, 40 oder 60 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach Umgang mit den Tabletten sollten die Hände gewaschen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1096/001-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AndersonBrecon (UK) Limited, (Trading as PCI)
Units 2-7, Wye Valley Business Park
Brecon Road, Hay-on-Wye,
Hereford HR3 5PG
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten
Trifluridin/Tipiracil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Trifluridin und 6,14 mg Tipiracil (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten
40 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1096/001 20 Filmtabletten
EU/1/16/1096/002 40 Filmtabletten
EU/1/16/1096/003 60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lonsurf 15 mg/6,14 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Tabletten
Trifluridin/Tipiracil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten
Trifluridin/Tipiracil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Trifluridin und 8,19 mg Tipiracil (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Filmtabletten
40 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1096/004 20 Filmtabletten
EU/1/16/1096/005 40 Filmtabletten
EU/1/16/1096/006 60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Lonsurf 20 mg/8,19 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lonsurf 20 mg/8,19 mg Tabletten
Trifluridin/Tipiracil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten Trifluridin/Tipiracil

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lonsurf und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lonsurf beachten?
3. Wie ist Lonsurf einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lonsurf aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lonsurf und wofür wird es angewendet?

Lonsurf ist ein Arzneimittel, das als Chemotherapie zur Behandlung von Krebserkrankungen angewendet wird. Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten "zytostatisch wirkenden Antimetabolite".

Lonsurf enthält zwei unterschiedliche Wirkstoffe: Trifluridin und Tipiracil

- Trifluridin stoppt das Wachstum der Krebszellen.
- Tipiracil verhindert, dass Trifluridin vom Körper abgebaut wird, so dass es länger wirken kann.

Lonsurf wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Dickdarm- oder Enddarmkrebs – manchmal auch als kolorektaler Tumor bezeichnet – eingesetzt.

- Es wird eingesetzt, wenn der Krebs sich auf andere Teile des Körpers ausgedehnt hat.
- Es wird eingesetzt, wenn andere Behandlungsmethoden nicht gewirkt haben – oder wenn andere Behandlungsmethoden nicht für Sie geeignet sind.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lonsurf beachten?

Lonsurf darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Trifluridin oder Tipiracil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Nehmen Sie Lonsurf nicht ein, wenn die oben genannten Umstände auf Sie zutreffen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Lonsurf einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lonsurf einnehmen, wenn:

- Sie Nierenprobleme haben
- Sie Leberprobleme haben

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lonsurf einnehmen.

Die Behandlung kann zu folgenden Nebenwirkungen führen (siehe Abschnitt 4):

- eine verringerte Anzahl bestimmter Arten weißer Blutzellen (Neutropenie), die zum Schutz des Körpers gegen bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen wichtig sind. Fieber (febrile Neutropenie) sowie eine Infektion des Blutes (septischer Schock) können als Folge einer Neutropenie auftreten.
- eine verringerte Anzahl roter Blutzellen (Anämie)
- eine verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), welche für die Blutstillung bedeutsam sind und bei Verletzungen der Blutgefäße für die Gerinnung und Verklumpung zuständig sind
- Magen-Darm-Probleme

Untersuchungen und Kontrollen

Ihr Arzt wird vor jedem Behandlungszyklus mit Lonsurf Blutuntersuchungen vornehmen. Sie beginnen alle 4 Wochen einen neuen Zyklus. Die Untersuchungen sind notwendig, da Lonsurf manchmal ihre Blutzellen beeinflussen kann.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen, da es hier möglicherweise nicht wirkt oder nicht sicher ist.

Einnahme von Lonsurf zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies beinhaltet auch Arzneimittel, die nicht verschreibungspflichtig sind sowie pflanzliche Arzneimittel. Lonsurf kann die Wirkweise anderer Arzneimittel beeinflussen, wie auch andere Arzneimittel die Wirkweise von Lonsurf beeinträchtigen können.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, insbesondere wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung von HIV wie z.B. Zidovudin einnehmen. Die Wirkung von Zidovudin könnte vermindert sein, wenn Sie Lonsurf einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie Ihr HIV-Arzneimittel wechseln sollen. Wenn die oben genannten Umstände auf Sie zutreffen (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lonsurf einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Lonsurf kann Ihr ungeborenes Kind schädigen.

Wenn Sie schwanger werden, werden Sie und Ihr Arzt entscheiden müssen, ob der Nutzen von Lonsurf größer ist als das Risiko einer Schädigung für Ihr Kind.

Stillen Sie nicht, wenn Sie Lonsurf einnehmen, da nicht bekannt ist, ob Lonsurf in die Muttermilch übergeht.

Verhütung

Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden, da Ihr ungeborenes Kind geschädigt werden kann.

Sie und Ihr Partner sollen wirksame Verhütungsmethoden anwenden, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Dies sollten Sie auch noch 6 Monate nach Beendigung der Einnahme dieses Arzneimittels fortsetzen. Falls Sie bzw. Ihre Partnerin während dieser Zeit schwanger werden, müssen Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder Apotheker wenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Wenn bei Ihnen Symptome auftreten, die Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, dürfen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Lonsurf enthält Lactose

Bitte nehmen Sie Lonsurf erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Lonsurf einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosierung

- Ihr Arzt wird entscheiden, welche die richtige Dosis für Sie ist. Die Dosis hängt von Ihrem Gewicht und Ihrer Größe ab.
- Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wieviele Tabletten Sie jeweils einnehmen sollen.
- Sie werden 2-mal am Tag eine Dosis einnehmen.

Empfohlenes Einnahmeschema

Sie werden Lonsurf während der ersten 2 Wochen an 10 Tagen einnehmen und dann 2 Wochen mit der Einnahme pausieren. Diese 4-wöchige Periode wird als "ein Zyklus" bezeichnet. Das genaue Dosierungsschema ist wie folgt:

- **Woche 1**
 - 5 Tage lang 2-mal täglich eine Dosis einnehmen
 - dann 2 Tage Einnahmepause – kein Arzneimittel
- **Woche 2**
 - 5 Tage lang 2-mal täglich eine Dosis einnehmen
 - dann 2 Tage Einnahmepause – kein Arzneimittel
- **Woche 3**
 - Kein Arzneimittel
- **Woche 4**
 - Kein Arzneimittel

Danach starten Sie mit einem neuen 4-wöchigen Zyklus entsprechend dem oben aufgeführten Schema.

Lonsurf steht in zwei Stärken zur Verfügung. Ihr Arzt kann beide Stärken für Ihre benötigte Dosierung verschreiben.

Einnahme des Arzneimittels

- Nehmen Sie das Arzneimittel ein.
- Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser.
- Nehmen Sie das Arzneimittel innerhalb einer Stunde nach dem Frühstück bzw. nach dem Abendessen ein.
- Waschen Sie Ihre Hände nachdem Sie die Tabletten angefasst haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Lonsurf eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend einen Arzt oder suchen Sie direkt ein Krankenhaus auf, wenn Sie eine größere Menge von Lonsurf eingenommen haben, als Sie sollten. Nehmen Sie Ihre Arzneimittelpackung(en) mit.

Wenn Sie die Einnahme von Lonsurf vergessen haben

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die folgenden Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachten (viele der Nebenwirkungen zeigen sich in Laboruntersuchungen – beispielsweise die, die Ihre Blutzellen betreffen):

- Neutropenie (*sehr häufig*), febrile Neutropenie (*häufig*) und septischer Schock (*gelegentlich*). Die Anzeichen beinhalten Schüttelfrost, Fieber, Schwitzen oder andere Anzeichen einer Infektion (siehe Abschnitt 2).
- Anämie (*sehr häufig*). Die Anzeichen beinhalten Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Blässe (siehe Abschnitt 2).
- Erbrechen (*sehr häufig*) und Durchfall (*sehr häufig*), was bei schwerwiegendem oder anhaltendem Auftreten zu einer Austrocknung führen kann
- Schwerwiegende Magen-Darm-Probleme: Bauchschmerzen (*häufig*), Aszites (*gelegentlich*), Kolitis (*gelegentlich*), akute Pankreatitis (*gelegentlich*), Ileus (*gelegentlich*) und Subileus (*gelegentlich*). Die Anzeichen beinhalten heftige Magen- oder Bauchschmerzen, die in Verbindung mit Erbrechen, verschlossenem oder teilweise verschlossenem Darm, Fieber oder Anschwellen des Bauches auftreten können.
- Thrombozytopenie (*sehr häufig*). Die Anzeichen beinhalten ungewöhnliche Blutergüsse (blaue Flecken) oder Blutungen (siehe Abschnitt 2).
- Lungenembolie (*gelegentlich*): Blutgerinnsel in der Lunge. Die Anzeichen beinhalten Kurzatmigkeit sowie Schmerzen in der Brust oder in den Beinen.

Manche dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen können tödlich sein.

Andere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen beobachten. Viele der Nebenwirkungen zeigen sich in Laborkontrollen – beispielsweise solche, die Ihre Blutzellen betreffen. Ihr Arzt wird Ihre Testergebnisse auf diese Nebenwirkungen hin überprüfen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:

- verminderter Appetit
- Gefühl starker Müdigkeit (Fatigue)
- Übelkeit
- verringerte Anzahl weißer Blutzellen (Leukozyten) – dadurch kann Ihr Infektionsrisiko erhöht sein

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen:

- Fieber
- Haarausfall
- Gewichtsverlust
- Geschmacksveränderungen
- Verstopfung
- Schwindelgefühle, Kopfschmerzen
- allgemeines Unwohlsein (Malaise)
- niedrige Albumin- oder Gesamtproteinspiegel im Blut

- erhöhte Bilirubinspiegel im Blut – kann eine gelbliche Verfärbung der Haut oder der Augen verursachen
- erhöhte Anzahl an Monozyten (gehören zu den weißen Blutkörperchen)
- verringerte Anzahl an Lymphozyten (gehören zu den weißen Blutkörperchen) – dadurch kann Ihr Infektionsrisiko erhöht sein
- Schwellungen Ihrer Hände, Beine oder Füße
- Rötung, Schwellung und Schmerzen an den Handflächen und Fußsohlen (Hand-Fuß-Syndrom)
- Taubheitsgefühle oder Ameisenlaufen in Händen oder Füßen
- Schmerzen oder Probleme im Mund
- Schwellung der Schleimhäute – dies kann in der Nase, im Mund, im Hals, an den Augen, an der Vagina, in den Lungen oder im Darm auftreten
- erhöhte Leberenzyme
- Eiweiß (Protein) im Urin
- Ausschlag, juckende und schuppige Haut, Hautrötungen
- Husten, Kurzatmigkeit, Infektionen der Nebenhöhlen, des Halses, der Luftwege oder der Lungen, Infektionen des Brustraumes
- Schlaf- oder Einschlafschwierigkeiten

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen:

- niedriger oder hoher Blutdruck
- Blutgerinnsel z.B. im Gehirn oder in den Beinen
- Blutuntersuchungsergebnisse, die auf Gerinnungsprobleme hinweisen, welche das Auftreten von Blutungen bei Ihnen fördern können
- spürbarer Herzschlag, Brustschmerzen
- ungewöhnliche Erhöhung oder Verringerung der Herzfrequenz
- Veränderungen des Herzschlags (EKG-Veränderungen)
- erhöhte Anzahl weißer Blutzellen
- erhöhter Lactatdehydrogenase-Spiegel im Blut
- niedrige Blutspiegel von Phosphat, Natrium, Kalium oder Calcium
- verringerte Anzahl an Granulozyten oder Monozyten (gehören zu den weißen Blutzellen) – dadurch kann Ihr Infektionsrisiko erhöht sein
- hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie), erhöhte Menge von Salz, Harnstoff, Kreatinin und Kalium im Blut
- Blutuntersuchungsergebnisse, die auf eine Entzündung hindeuten (C-reaktives-Protein ist erhöht)
- Ohrenschmerzen
- Gefühl von Drehschwindel (Vertigo)
- laufende oder blutende Nase, Probleme mit den Nebenhöhlen
- Halsschmerzen, Heiserkeit, Stimmprobleme
- Rötung oder Jucken des Auges, Infektionen des Auges, tränende Augen
- trockene Augen
- Sehstörungen wie z.B. verschwommenes Sehen, Doppeltsehen, Verminderung des Sehvermögens, Katarakt
- Austrocknung
- Blähungen, Flatulenz, Verdauungsstörungen
- Schmerzen oder Entzündung im oberen oder unteren Verdauungstrakt
- Entzündung, Schwellung oder Blutungen in Ihrem Darm
- Entzündung und Infektion in Ihrem Darm
- Entzündung oder vermehrte Säure in Ihrem Magen oder Ihrer Speiseröhre, Reflux
- schmerzhaftes Zungen, Polypen im Mund, Mundulzera, Würgereiz
- Mundgeruch, Karies, Zahn- oder Zahnfleischprobleme, Zahnfleischbluten, Zahnfleischinfektionen
- trockene Haut
- Schwellungen oder Schmerzen in Ihren Gelenken oder großen Zehen
- Schmerzen oder Schweregefühl in Ihren Armen oder Beinen
- Schmerzen, einschließlich derer aufgrund des Krebses
- Knochenschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder -krämpfe, Schmerzen in den Sehnen, Nerven oder Bändern
- frieren

- Gürtelrose (Schmerzen und blasenförmiger Ausschlag der Haut im Bereich der Nervenbahnen, die wegen einer Herpes-Zoster-Virusinfektion entzündet sind)
- Lebererkrankungen
- Entzündung oder Infektion der Gallengänge, Vergrößerung des Durchmessers der Gallengänge
- Nierenversagen
- Infektionen: bakteriell, viral oder durch Pilze verursacht
- Blasenentzündung oder -infektion
- Veränderungen im Harntest, Blut im Urin
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen (Harnverhalten), Verlust der Blasenkontrolle (Inkontinenz)
- Fußpilz – Hefepilzinfektionen
- Flüssigkeitsansammlung in den Lungen
- Veränderungen im Menstruationszyklus
- Angstgefühle
- Ohnmacht (Synkope)
- brennendes Gefühl
- unangenehme Verstärkung oder Verlust des Tastsinns und andere nicht-ernste neurologische Probleme
- erhabener, juckender Ausschlag, rote Hautfarbe, Blasen, Verschorfung, Nesselsucht, Akne
- vermehrtes Schwitzen, Lichtempfindlichkeit, Nagelprobleme

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lonsurf aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder Blister nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lonsurf enthält

Lonsurf 15 mg Tabletten

- Die Wirkstoffe sind: Trifluridin und Tipiracil. Jede Tablette enthält 15 mg Trifluridin und 6,14 mg Tipiracil.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais) und Stearinsäure
 - Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol (8000), Titandioxid (E171) und Magnesiumstearat
 - Drucktinte: Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs und Talkum

Lonsurf 20 mg Tabletten

- Die Wirkstoffe sind: Trifluridin und Tipiracil. Jede Tablette enthält 20 mg Trifluridin und 8,19 mg Tipiracil.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettkern: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais) und Stearinsäure
 - Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol (8000), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172) und Magnesiumstearat
 - Drucktinte: Schellack, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Titandioxid (E171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs und Talkum

Wie Lonsurf aussieht und Inhalt der Packung

- Lonsurf 15 mg ist eine weiße, gewölbte, runde Filmtablette mit dem Aufdruck "15" auf der einen Seite und "102" und "15 mg" auf der anderen Seite. Der Aufdruck ist in grauer Tinte.
- Lonsurf 20 mg ist eine hellrote, gewölbte, runde Filmtablette mit dem Aufdruck "20" auf der einen Seite und "102" und "20 mg" auf der anderen Seite. Der Aufdruck ist in grauer Tinte.

Jede Packung enthält 20 Filmtabletten (2 Blisterpackungen mit je 10 Tabletten) oder 40 Filmtabletten (4 Blisterpackungen mit je 10 Tabletten) oder 60 Filmtabletten (6 Blisterpackungen mit je 10 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Frankreich

Hersteller

Anderson Brecon (UK) Limited, (Trading as PCI)
Units 2-7, Wye Valley Business Park
Brecon Road, Hay-on-Wye,
Hereford HR3 5PG
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Deutschland

Servier Deutschland GmbH

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.