

**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/m<sup>2</sup>/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 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 <sup>2</sup> )	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>a</sup>
Neutrophile Granulozyten	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Thrombozyten	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

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

\*Common Terminology Criteria for Adverse Events

**Tabelle 4: Dosisreduktion nach Körperoberfläche (KOF)**

Reduzierte Dosis	KOF (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Level Stufe 1 Dosisreduktion: Von <math>35 \text{ mg/m}^2</math> auf <math>30 \text{ mg/m}^2</math></b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></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
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
<b>Level Stufe 2 Dosisreduktion: Von <math>30 \text{ mg/m}^2</math> auf <math>25 \text{ mg/m}^2</math></b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></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>Level Stufe 3 Dosisreduktion: Von 25 mg/m<sup>2</sup> auf 20 mg/m<sup>2</sup></b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></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> Bei einer täglichen Gesamtdosis von 50 mg sollten Patienten eine 20 mg/8,19 mg-Tablette am Morgen und zwei 15 mg/6,14 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 (siehe Abschnitt 5.2).

- *Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung*

Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn (*National Cancer Institute* [NCI] Kriterien-Gruppe C und D definiert als Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN) wird nicht empfohlen, da bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie Grad 3 und 4 beobachtet wurde, allerdings auf Basis sehr limitierter Daten (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 KHK 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 zu Behandlungsbeginn (*National Cancer Institute* [NCI] Kriterien-Gruppe C und D definiert als Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times$  ULN) wird nicht empfohlen, da bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie Grad 3 und 4 beobachtet wurde, allerdings auf Basis sehr limitierter Daten (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, Tipiracil-Hydrochlorid und FTY keinen induzierenden Effekt auf CYP-Isoenzyme haben (siehe Abschnitt 5.2).

*In vitro*-Studien zeigten, dass Trifluridin ein Substrat der Nucleosid-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 KRK, die in einer placebokontrollierten Phase III-Studie (RECOURSE) mit einer Anfangsdosis von 35 mg/m<sup>2</sup>/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) <sup>a</sup>	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektion der unteren Atemwege Infektion der oberen Atemwege	Septischer Schock <sup>b</sup> Infektiöse Enteritis Lungeninfektion Gallengangsentzündung Grippe Harnwegsinfektion Zahnfleischinfektion 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	Neurotoxizität Dysästhesie

<b>Systemorganklasse (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
		Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Hyperästhesie Hypästhesie Synkope Parästhesie Brennen Lethargie
Augenerkrankungen			Sehschärfe vermindert Verschwommenes Sehen Diplopie Katarakt Konjunktivitis Trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo Ohrenbeschwerden
Herzerkrankungen			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
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe 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

<b>Systemorganklasse (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
			Zahnerkrankung Brechreiz Flatulenz Mundgeruch
Leber- und Gallenerkrankungen		Hyperbilirubinämie	Hepatotoxizität Gallenblasendilatation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-syndrom <sup>c</sup> Hautausschlag Alopezie Pruritus Trockene Haut	Exfoliation der Haut Urtikaria Lichtempfindlichkeitsreaktion Erythem Akne Hyperhidrosis Blasenbildung 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
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

Systemorganklasse (MedDRA) <sup>a</sup>	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Hämatokrit erniedrigt

<sup>a</sup> Unterschiedliche MedDRA-bevorzugte Bezeichnungen, die als klinisch ähnlich erachtet wurden, wurden zu einer Bezeichnung zusammengefasst.

<sup>b</sup> Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet

<sup>c</sup> 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 KKK

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 eines der folgenden Meldesysteme anzuzeigen.

#### *Für Patienten in Deutschland:*

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de/>

#### *Für Patienten in Österreich:*

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 Wien  
Fax:+43 (0) 50 55536207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Die höchste in klinischen Studien angewendete Dosis von Lonsurf war 180 mg/m<sup>2</sup> 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 Nucleosid-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 Tumoransprechrate (*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/m<sup>2</sup>/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 betragen 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**

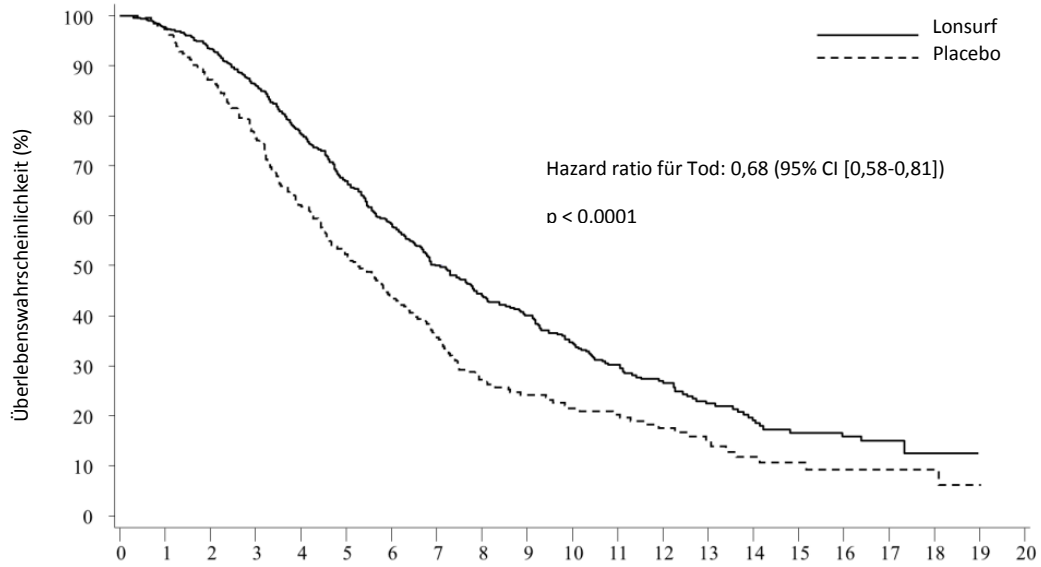
	<b>Lonsurf plus BSC (n = 534)</b>	<b>Placebo plus BSC (n = 266)</b>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl Todesfälle	364 (68,2%)	210 (78,9%)
Median OS <sup>a</sup> [95% CI] <sup>b</sup>	7,1 Monate [6,5-7,8]	5,3 Monate [4,6- 6,0]
Hazard ratio [95% CI]	0,68 [0,58-0,81]	
p-Wert <sup>c</sup>	< 0,0001 (einseitig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

<sup>a</sup> Kaplan-Meier-Schätzungen

<sup>b</sup> nach der Methode von Brookmeyer/Crowley

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

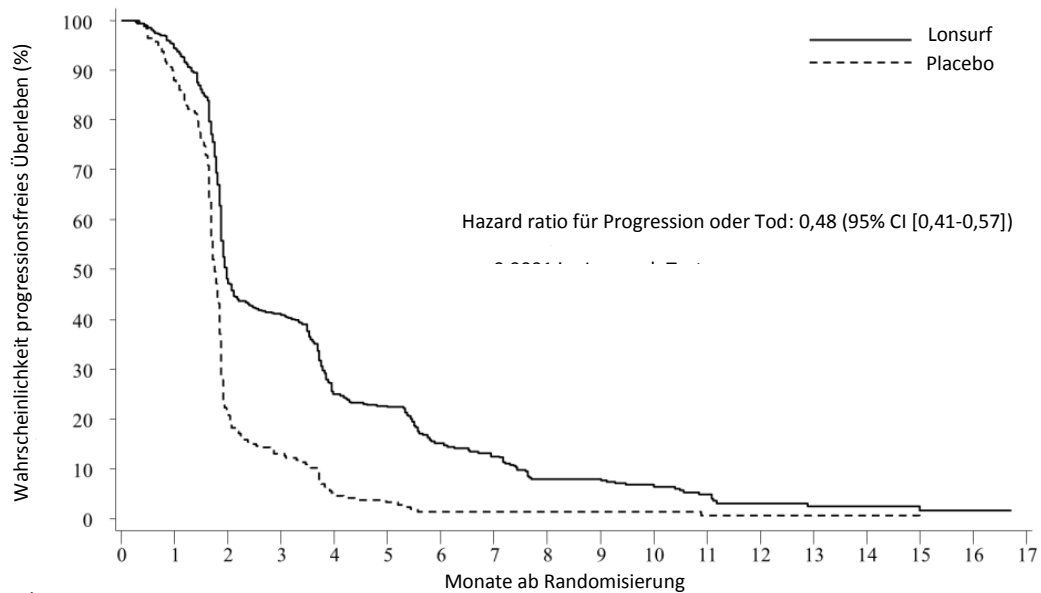
**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben**



Risikopatienten:

Lonsurf	534	521	499	459	404	350	294	221	170	137	111	87	64	44	32	23	19	13	7	0
Placebo	266	259	231	198	163	135	107	79	54	47	38	32	24	15	10	9	5	3	3	0

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben**



Risikopatienten

Lonsurf	534	488	238	205	121	107	66	52	30	26	18	11	5	4	4	2	2	0
Placebo	266	227	51	32	10	7	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0		

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 Primärlokalisation 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 KHK 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 RECURSE-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 [<sup>14</sup>C]-Trifluridin enthält, wird mindestens 57% der verabreichten Menge resorbiert und nur 3% mit den Faeces ausgeschieden. Nach oraler Gabe von Lonsurf, das [<sup>14</sup>C]-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 ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) betrug die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $t_{\text{max}}$ ) 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  $35 \text{ mg/m}^2$ /Dosis an 5 Tagen in der Woche mit 2 Tagen Einnahmepause, gefolgt von einer 14-tägigen Einnahmepause) war die AUC von Trifluridin zwischen  $t_0$  und der letzten messbaren Konzentration ( $\text{AUC}_{0\text{-last}}$ ) in etwa 3-fach höher als nach Einzelgabe (Tag 1 von Zyklus 1). Die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ), 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  $35 \text{ mg/m}^2$ /Dosis) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren betrug die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration ( $t_{\text{max}}$ ) von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid ca. 2 bzw. 3 Stunden.

#### *Funktion von Tipiracil-Hydrochlorid in Lonsurf*

Nach Einmalgabe von Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2$ /Dosis) war im Vergleich zur Gabe von Trifluridin ( $35 \text{ mg/m}^2$ /Dosis) allein die durchschnittliche  $\text{AUC}_{0\text{-last}}$  von Trifluridin 37-fach größer und  $C_{\text{max}}$  22-fach höher, wobei die Variabilität geringer war.

#### *Auswirkung von Nahrungsmitteln*

Nach Gabe einer Einzeldosis Lonsurf von  $35 \text{ mg/m}^2$  nach einer standardisierten fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit bei 14 Patienten mit soliden Tumoren blieb die AUC von Trifluridin unverändert. Die  $C_{\text{max}}$  von Trifluridin sowie die  $C_{\text{max}}$  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 ( $V_d/F$ ) von Trifluridin betrug nach einer Einzeldosis von Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) 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 Hepatozyten 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/m<sup>2</sup>) 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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/m<sup>2</sup>) stieg die AUC von Trifluridin im Zeitfenster von 0 bis 10 Stunden (AUC<sub>0-10</sub>) 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/m<sup>2</sup> 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<sub>Kr</sub> ≥ 90 ml/min). Bei 178 Patienten (33%) war die Nierenfunktion leicht eingeschränkt (Cl<sub>Kr</sub> 60 bis 89 ml/min), 47 Patienten (9%) hatten eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (Cl<sub>Kr</sub> 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<sub>Kr</sub> 60 bis 89 ml/min) und normaler Nierenfunktion (Cl<sub>Kr</sub> ≥ 90 ml/min) ähnlich ist. Bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Cl<sub>Kr</sub> 30 bis 59 ml/min) wurde eine höhere Lonsurf-Exposition beobachtet. Die geschätzte Cl<sub>Kr</sub> 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. 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. Die PK von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (*National Cancer Institute* [NCI] Gruppe B bzw. C) und bei Patienten mit normaler Leberfunktion wurde in einer speziellen Studie untersucht. Es wurde kein signifikanter

Unterschied der PK bei Patienten mit normaler Leberfunktion im Vergleich zu Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung beobachtet auf Grundlage dieser begrenzten Daten bei beträchtlicher Variabilität. Weder für Trifluridin noch für Tipiracil-Hydrochlorid wurde eine Korrelation zwischen PK-Parametern und AST und/oder Gesamtbilirubin beobachtet. Die  $t_{1/2}$  und das Akkumulationsverhältnis von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid waren bei Patienten mit normaler, leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion ähnlich. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Anfangsdosis notwendig (siehe Abschnitt 4.2).

#### *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 Hepatozyten 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, Tipiracil-Hydrochlorid und FTY keinen induzierenden Effekt auf humanes CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4/5 haben. Es wird daher nicht erwartet, dass Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid eine CYP-vermittelte Interaktion verursachen oder dieser unterliegen.

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  $\geq 3$  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 weißliche 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/postnatalen 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 20 mg/8,19 mg Filmtabletten

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

#### Drucktinte:

Schellack  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Carnaubawachs  
Talkum

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 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**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. April 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2017

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

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