

Pflichttext Lonsurf

BEZEICHNUNG: Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten; Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten

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.

HILFSSTOFFE:

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 H₂O (E172), Titandioxid (E171), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, Talkum

ANWENDUNGSGEBIETE:

Kolorektales Karzinom

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie 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.

Magenkarzinom

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:

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) innerhalb 1 Stunde nach Beendigung von Frühstück bzw. Abendessen (20mg/m²/Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung). Die Dosis wird anhand der Körperoberfläche (KOF) berechnet. Die Dosis darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Maximal drei Dosisreduktionen bis zum Erreichen einer Minimaldosis von 20 mg/m² zweimal täglich (15 mg/m²/Dosis für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) sind erlaubt. Nach einer Dosisreduktion von Lonsurf darf diese nicht wieder erhöht werden.

GEGENANZEIGEN:

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

WARNHINWEISE*:

Knochenmarksuppression: 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. 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.

Gastrointestinale Toxizität: 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 terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen. Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten unter einer Therapie mit Lonsurf engmaschig überwacht werden, Patienten mit mäßiger oder schwerer 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 $> 1,5 \times \text{ULN}$) 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.

WECHSELWIRKUNGEN*:

Vorsichtsmaßnahmen erforderlich: bei Anwendung von Arzneimitteln, die mit Nukleosid-Transportproteinen CNT1, ENT1 und ENT2 interagieren, bei OCT2- oder MATE1-Inhibitoren, humanen Thymidin-Kinase-Substraten (z.B. Zidovudin), hormonellen Kontrazeptiva

FERTILITÄT*: (siehe Abschnitt 4.6).

SCHWANGERSCHAFT und STILLZEIT*:

nicht empfohlen

EMPFÄNGNISVERHÜTUNG*:

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:

Ermüdung, Schwindel oder Unwohlsein können während der Behandlung auftreten.

NEBENWIRKUNGEN*:

Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, verminderter Appetit, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung. *Häufig:* Infektion der unteren Atemwege, Febrile Neutropenie, Lymphopenie, Hypoalbuminämie, Geschmacksstörung, Periphere Neuropathie, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Obstipation, Stomatitis, Erkrankung des Mundraumes, Hyperbilirubinämie, Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom, Hautauschlag, Alopezie, Pruritus, Trockene Haut, Proteinurie, Fieber, Ödem, Schleimhautentzündung, Unwohlsein, Leberenzyme erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gewichtsabnahme. *Gelegentlich:* Septischer Schock, Infektiöse Enteritis, Lungeninfektion, Gallengangsentzündung, Grippe, Harnwegsinfektion, Gingivitis, Herpes Zoster, Tinea pedis, Candida-Infektion, Bakterielle Infektion, Infektion, Neutropenische Sepsis, Infektion der oberen Atemwege, Konjunktivitis, Krebs Schmerzen, Panzytopenie, Granulozytopenie, Monozytopenie, Erythropenie, Leukozytose, Monozytose, Dehydratation, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypernatriämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Gicht, Angst, Schlaflosigkeit, Neurotoxizität, Dysästhesie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Synkope, Parästhesie, Brennen, Lethargie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sehschärfe vermindert, Verschwommenes Sehen, Diplopie, Katarakt, Trockenes Auge, Vertigo, Ohrenbeschwerden, Angina pectoris, Arrhythmie, Palpitationen, Embolie, Hypertonie, Hypotonie, Flush, Lungenembolie, Pleuraerguss, Rhinorrhoe, Dysphonie, Schmerzen im Oropharynx, Epistaxis, Husten, 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, Brechreiz, Flatulenz, Mundgeruch, Hepatotoxizität, Gallenblasendilatation, Exfoliation der Haut, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Erythem, Akne, Hyperhidrosis, Blasenbildung, Nagelerkrankung, Gelenkschwellung, Arthralgie, Knochenschmerzen, Myalgie, Muskuloskelettaler Schmerz, Muskelschwäche, Muskelspasmen, Schmerz in den Extremitäten, Nierenversagen, Nichtinfektiöse Zystitis, Störungen bei der Entleerung der Harnblase, Hämaturie, Leukozyturie, Menstruationsstörung, Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Schmerzen, Gefühl der Körpertemperaturänderung, Xerose, Unbehagen, 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.

Erfahrungen nach der Marktzulassung: interstitielle Lungenerkrankung.

ÜBERDOSIERUNG*: (siehe Abschnitt 4.9).

EIGENSCHAFTEN*:

Lonsurf enthält das antineoplastische Thymidin-basierte Nukleosid-Analogon Trifluridin und den Thymidin-Phosphorylase (TPase)-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid. 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.

WIRKSTOFFGRUPPE*:

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

PACKUNGSGRÖßEN*:

Packungen zu 20, 40 oder 60 Filmtabletten.

NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:

LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex Frankreich. www.servier.com

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig.

*** Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Dezember 2020.**