

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «29» августа 2025г.
№ N088542, N088541

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лонсурф, 20 мг + 8,19 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Трифлуридин+[Типирацил]

2.2 Качественный и количественный состав

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активные вещества - 15 мг трифлуридина

6,14 мг типирацила (в виде гидрохлорида)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 90,735 мг (см. раздел 4.4.)

Лонсурф, 20 мг + 8,19 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активные вещества - 20 мг трифлуридина

8,19 мг типирацила (в виде гидрохлорида)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 120,980 мг (см. раздел 4.4.).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с надписью «15» на одной стороне и «102» и «15 mg» на другой стороне таблетки, выполненной чернилами серого цвета.

Лонсурф, 20 мг + 8,19 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, с надписью «20» на одной стороне и «102» и «20 mg» на другой стороне таблетки, выполненной чернилами серого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Колоректальный рак

Лонсурф показан к применению в комбинации с бевацизумабом для лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые ранее получили

две схемы противоопухолевой терапии, включая химиотерапию на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана, терапию агентами против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и/или рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Лонсурф показан к применению в качестве монотерапии у взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком, которым уже проводилась или не показана стандартная химиотерапия на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана, а также терапия агентами против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Рак желудка

Лонсурф показан к применению в качестве монотерапии у взрослых пациентов с метастатическим раком желудка, включая аденокарциному гастроэзофагеального перехода, которым уже проводилась терапия, по крайней мере, двумя схемами противоопухолевой терапии для поздней стадии заболевания (см. раздел 5.1.).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лонсурф должен назначаться лечащим врачом, имеющим опыт в проведении противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Для взрослых пациентов рекомендованная начальная доза Лонсурфа в качестве монотерапии или в комбинации с бевацизумабом составляет 35 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) на прием перорально 2 раза в сутки с 1 по 5 день и с 8 по 12 день каждого 28-дневного цикла, до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемых явлений токсичности (см. раздел 4.4.).

При применении Лонсурфа в сочетании с бевацизумабом для лечения мКРР доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг массы тела один раз в 2 недели. Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата, содержащего в качестве действующего вещества бевацизумаб.

Доза рассчитывается в соответствии с ППТ (см. Таблицу 1). Разовая доза не должна превышать 80 мг.

Если прием дозы был пропущен или отложен, пациент не должен принимать пропущенную дозу.

Таблица 1. Расчет начальной дозы в зависимости от ППТ

Рекомендации по подбору дозы

Начальная доза	ППТ (м ²)	Разовая доза в мг (2 раза в сутки)	Количество таблеток в каждой разовой дозе (2 раза в сутки)		Общая суточная доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
35 мг/м 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

Может потребоваться подбор дозы в зависимости от индивидуальной безопасности и переносимости терапии.

Допускается не более 3-х снижений дозы до минимальной дозы 20 мг/м² ППТ 2 раза в сутки. После снижения дозы ее повышение не допускается.

В случае развития явлений гематологической и/или негематологической токсичности, следует проводить терапию, соблюдая критерии прерывания и возобновления лечения, а также снижения дозы, указанные в Таблицах 2, 3 и 4.

Таблица 2. Критерии прерывания и возобновления лечения при возникновении явлений гематологической токсичности, связанных с миелосупрессией

Показатель	Критерии прерывания лечения	Критерии возобновления лечения ^а
Нейтрофилы	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$

^а Критерии возобновления лечения применимы к началу следующего цикла для всех пациентов независимо от того, отвечали ли они критериям прерывания лечения.

Таблица 3. Рекомендуемое изменение дозы Лонсурфа в случае развития гематологических и негематологических нежелательных реакций

Нежелательная реакция	Рекомендованные изменения дозы
<ul style="list-style-type: none"> • Фебрильная нейтропения • Нейтропения 4 степени по классификации СТСАЕ* ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/\text{л}$), которая приводит к задержке начала следующего цикла более чем на 1 неделю • Негематологическая нежелательная реакция 3 или 4 степени по классификации СТСАЕ*; за исключением тошноты и/или рвоты 3 степени, которые контролируются соответственно противорвотными или противодиарейными средствами 	<ul style="list-style-type: none"> • Временное прекращение лечения до тех пор, пока явления токсичности не уменьшатся до 1 степени, или состояние не вернется к исходному уровню • При возобновлении терапии разовую дозу следует снизить на 5 мг/м² ППТ от предыдущего уровня дозы (см. Таблицу 4). • Допускается снижение разовой дозы до минимальной дозы 20 мг/м² ППТ два раза в сутки (или 15 мг/м² ППТ два раза в сутки при почечной недостаточности тяжелой степени). • Не следует повышать дозу после ее снижения.

* Единые терминологические критерии для нежелательных явлений

Таблица 4. Снижение дозы в соответствии с ППТ

Сниженная доза	ППТ (м ²)	Разовая доза в мг (2 раза в сутки)	Количество таблеток в каждой разовой дозе (2 раза в сутки)		Общая суточная доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
1-й уровень снижения дозы: с 35 до 30 мг/м²					
30 мг/м 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
	≥ 2,29	70	2	2	140
2-й уровень снижения дозы: с 30 до 25 мг/м²					
25 мг/м²	< 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
	≥ 2,30	60	0	3	120
3-й уровень снижения дозы: с 25 до 20 мг/м²					
20 мг/м²	< 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 При суточной дозе 50 мг пациентам следует принимать 1 таблетку 20 мг + 8,19 мг утром и 2 таблетки 15 мг + 6,14 мг вечером.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Почечная недостаточность легкой степени (клиренс креатинина (КК) от 60 до 89 мл/мин) и средней степени (КК от 30 до 59 мл/мин)

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени коррекция начальной дозы не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Почечная недостаточность тяжелой степени (КК от 15 до 29 мл/мин)

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется начальная доза 20 мг/м² ППТ два раза в сутки (см. разделы 4.4. и 5.2.). Однократное снижение дозы до минимальной дозы 15 мг/м² два раза в сутки допускается с учетом индивидуальной безопасности и переносимости (см. Таблицу 5). Повышение дозы не допускается после ее снижения.

В случае гематологической и/или негематологической токсичности пациенты должны соблюдать критерии прерывания, возобновления и снижения дозы, указанные в Таблицах 2, 3 и 5.

Таблица 5. Начальная доза и снижение дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени в соответствии с ППТ

Сниженная доза	ПШТ (м ²)	Разовая доза в мг (2 раза в сутки)	Количество таблеток в каждой разовой дозе (2 раза в сутки)		Общая суточная доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
Начальная доза					
20 мг/м²	< 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
Снижение дозы: с 20 до 15 мг/м²					
15 мг/м²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15–1,49	20	0	1	40
	1,50–1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85–2,09	30	2	0	60
	2,10–2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

^a При суточной дозе 50 мг пациентам следует принимать 1 таблетку 20 мг + 8,19 мг утром и 2 таблетки 15 мг + 6,14 мг вечером.

Терминальная стадия болезни почек (КК ниже 15 мл/мин, или требуется диализ)

Пациентам с терминальной стадией болезни почек применение препарата не рекомендуется, поскольку данные для этих пациентов отсутствуют (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции печени

Печеночная недостаточность легкой степени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция начальной дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Печеночная недостаточность средней или тяжелой степени

У пациентов с исходной печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени применение лекарственного препарата не рекомендуется (критерии группы C и D Национального института рака (NCI), определенные как уровень общего билирубина больше чем 1,5 × верхняя граница нормы (ВГН)), поскольку у пациентов с исходной печеночной недостаточностью средней степени на момент начала лечения отмечалась более высокая частота развития гипербилирубинемии 3 и 4 степени, хотя эти выводы сделаны на основании очень ограниченных данных (см разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы у пациентов 65 лет и старше не требуется (см. разделы 4.8., 5.1. и 5.2.).

Данные по эффективности и безопасности у пациентов старше 75 лет ограничены.

Раса

Коррекция начальной дозы в зависимости от расы пациента не требуется (см. разделы 5.1. и 5.2.). Существуют ограниченные данные о применении Лонсурфа у пациентов негроидной расы/афроамериканцев, однако нет оснований ожидать каких-либо различий между этой подгруппой и общей популяцией пациентов.

Дети

По показаниям мКРР и метастатический рак желудка Лонсурф у детей не применяется.

Способ применения

Лонсурф предназначен для перорального приема. Таблетки следует принимать в течение 1 часа после завтрака и ужина, запивая стаканом воды.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Подавление функции костного мозга

При применении Лонсурфа отмечалось увеличение частоты развития миелосупрессии, включая анемию, нейтропению, лейкопению и тромбоцитопению.

Перед началом терапии необходимо получить результаты общего анализа крови и затем проводить анализы по мере необходимости для контроля явлений токсичности, но не реже, чем перед каждым циклом терапии.

Не следует начинать терапию, если абсолютное число нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, если количество тромбоцитов менее $75 \times 10^9/\text{л}$, или если после применения предшествующей терапии у пациента отмечаются неразрешившиеся клинически значимые явления негематологической токсичности 3 или 4 степени.

Сообщалось о развитии серьезных инфекций после терапии Лонсурфом (см. раздел 4.8.). Учитывая, что большинство из них отмечались на фоне угнетения функции костного мозга, за состоянием пациента необходимо внимательно наблюдать и принимать меры в соответствии с клиническими показаниями, такие как назначение антибиотиков и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В исследованиях RECURSE, TAGS и SUNLIGHT соответственно 9,4 %, 17,3 % и 19,5 % пациентов в группе терапии Лонсурфом получали Г-КСФ, главным образом, в терапевтических целях. В исследовании SUNLIGHT 29,3 % пациентов в группе Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом получали Г-КСФ, в том числе 16,3 % - для терапевтического применения.

Токсическое действие на желудочно-кишечный тракт

При применении Лонсурфа было показано увеличение частоты развития явлений токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту и диарею.

Пациенты с тошнотой, рвотой, диареей и другими явлениями токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта подлежат тщательному наблюдению, а при наличии клинических показаний следует применять противорвотные средства, противодиарейные средства и другие меры, такие как восполнение потери жидкости/электролитов. При необходимости следует корректировать дозу (отложить применение лекарственного препарата и/или снизить дозу) (см. раздел 4.2.).

Почечная недостаточность

Применение Лонсурфа не рекомендовано пациентам с терминальной стадией болезни почек (КК < 15 мл/мин, или требуется диализ), поскольку у таких пациентов его применение не было изучено (см. раздел 5.2.).

Общая частота развития нежелательных явлений (НЯ) аналогична у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин), у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК от 60 до 89 мл/мин) или у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК от 30 до 59 мл/мин). Однако частота развития серьезных, тяжелых НЯ и НЯ, приводящих к изменению дозы, имеет тенденцию увеличиваться с увеличением степени почечной недостаточности. Кроме того, у пациентов с умеренным нарушением функции почек отмечалась более высокая

экспозиция трифлуридина и типирацила гидрохлорида, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек или с пациентами с почечной недостаточностью легкой степени (см. раздел 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК от 15 до 29 мл/мин) и скорректированной начальной дозой 20 мг/м² два раза в сутки имели профиль безопасности, соответствующий профилю безопасности Лонсурфа у пациентов с нормальной функцией почек или почечной недостаточностью легкой степени. Экспозиция трифлуридина была такой же, как у пациентов с нормальной функцией почек, а экспозиция типирацила гидрохлорида была увеличена по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, пациентами с почечной недостаточностью легкой и умеренной степенью (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Пациентов с почечной недостаточностью следует внимательно наблюдать при терапии Лонсурфом; пациентов с почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени следует наблюдать с большей частотой на предмет выявления развития гематологической токсичности.

Печеночная недостаточность

Пациентам с исходной печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (критерии группы C и D Национального института рака (NCI), определенные как уровень общего билирубина больше чем $1,5 \times \text{ВГН}$) применение Лонсурфа не рекомендуется, поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени на момент начала лечения была выявлена более высокая частота развития гипербилирубинемии 3 и 4 степени, хотя эти выводы сделаны на основании очень ограниченных данных (см. раздел 5.2.).

Протеинурия

Рекомендуется проводить анализы мочи с использованием тест-полосок до начала и во время терапии с целью выявления протеинурии (см. раздел 4.8.).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Лонсурф содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования *in vitro* показали, что трифлуридин, типирацила гидрохлорид и 5-[трифторметил] урацил (FTY) не ингибируют активность изоформ цитохрома P450 (CYP) человека. Оценка *in vitro* показала, что трифлуридин, типирацила гидрохлорид и FTY не оказывали индукционного влияния на изоформы CYP человека (см. раздел 5.2.). Исследования *in vitro* показали, что трифлуридин является субстратом для нуклеозидных транспортеров CNT1, ENT1 и ENT2. Поэтому при применении лекарственных средств, которые взаимодействуют с этими транспортерами, требуется соблюдать осторожность. Типирацила гидрохлорид являлся субстратом для OCT2 и MATE1, поэтому концентрация может повышаться при одновременном применении Лонсурфа с ингибиторами OCT2 или MATE1.

Необходимо соблюдать осторожность при применении лекарственных средств, которые являются субстратами тимидинкиназы человека, например, зидовудина. Такие лекарственные средства при совместном применении с Лонсурфом могут конкурировать с эффектором, трифлуридином, за активацию посредством тимидинкиназы. Поэтому при применении противовирусных лекарственных средств, которые являются субстратами тимидинкиназы человека, следует учитывать возможное снижение эффективности противовирусного лекарственного средства и рассмотреть необходимость перехода на альтернативный противовирусный лекарственный препарат,

который не является субстратом тимидинкиназы человека, такой как ламивудин, диданозин и абакавир (см. раздел 5.1.).

Неизвестно, может ли Лонсурф снижать эффективность гормональных контрацептивов. Поэтому женщины, использующие гормональные контрацептивы, должны также использовать барьерный метод контрацепции.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, можно сделать вывод, что трифлуридин способен оказывать негативное влияние на плод при применении беременными женщинами. Женщинам следует избегать беременности во время лечения Лонсурфом и в течение 6 месяцев после окончания лечения. Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения Лонсурфом и вплоть до 6 месяцев после завершения терапии. В настоящее время неизвестно, может ли Лонсурф снизить эффективность гормональных контрацептивов, и поэтому женщинам, принимающим гормональные контрацептивы, следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Мужчина, имеющий партнершу с детородным потенциалом, должен использовать надежные методы контрацепции во время лечения и вплоть до 6 месяцев после завершения терапии.

Беременность

Данные о применении Лонсурфа у беременных женщин отсутствуют. На основании механизма действия предполагается, что трифлуридин может вызывать врожденные пороки развития в случае применения во время беременности.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.). Лонсурф не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует терапии.

Лактация

Сведения о выделении Лонсурфа или его метаболитов с грудным молоком у человека отсутствуют. Фармакодинамические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении трифлуридина, типирацила гидрохлорида и/или их метаболитов в грудное молоко (см. раздел 5.3.). Не исключен риск для новорожденных и детей, находящихся на грудном вскармливании.

В период лечения Лонсурфом грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Нет данных о влиянии Лонсурфа на фертильность человека. Результаты исследований на животных не выявили влияния Лонсурфа на фертильность самцов или самок (см. раздел 5.3.). Пациентам и пациенткам, желающим зачать ребенка, рекомендуется обратиться за консультацией по репродуктивным вопросам и провести криоконсервацию яйцеклетки или спермы до начала лечения Лонсурфом.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Лонсурф оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения могут отмечаться повышенная утомляемость, головокружение или общее недомогание (см. раздел 4.8.).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями (НР) у пациентов, получающих Лонсурф, являются угнетение функции костного мозга и токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.4.).

Лонсурф в качестве монотерапии

Профиль безопасности Лонсурфа в качестве монотерапии основан на объединенных данных 1114 пациентов с мКРР или раком желудка в контролируемых клинических исследованиях III фазы.

Наиболее частыми НР ($\geq 30\%$) являются нейтропения (53% [$34\% \geq 3$ степени]), тошнота (31% [$1\% \geq 3$ степени]), повышенная утомляемость (31% [$4\% \geq 3$ степени]) и анемия (30% [$11\% \geq 3$ степени]).

Наиболее частыми НР ($\geq 2\%$), которые приводили к прекращению, задержке, прерыванию лечения или к снижению дозы, были нейтропения, анемия, повышенная утомляемость, лейкопения, тромбоцитопения, диарея и тошнота.

Лонсурф в комбинации с бевацизумабом

Профиль безопасности Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом основан на данных 246 пациентов с мКРР в контролируемом клиническом исследовании III фазы (SUNLIGHT).

Наиболее частыми НР ($\geq 30\%$) являются нейтропения (69% [$48\% \geq 3$ степени]), повышенная утомляемость (35% [$3\% \geq 3$ степени]) и тошнота (33% [$1\% \geq 3$ степени]).

Наиболее частыми НР ($\geq 2\%$), которые приводили к прекращению лечения, снижению дозы, задержке приема препарата или прерыванию приема Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом, были нейтропения, повышенная утомляемость, тромбоцитопения, тошнота и анемия.

При применении Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом отмечена более высокая частота следующих НР по сравнению с монотерапией Лонсурфом: нейтропения (69% против 53%), тяжелая нейтропения (48% против 34%), тромбоцитопения (24% против 16%), стоматит (11% против 6%).

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, которые наблюдались у 533 получавших лечение пациентов с мКРР, в плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (RECOURSE), у 335 получавших лечение пациентов с метастатическим раком желудка в плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (TAGS), у 246 пациентов, получавших Лонсурф в виде монотерапии, и 246 пациентов, получавших Лонсурф в комбинации с бевацизумабом при мКРР в контролируемом клиническом исследовании фазы III (SUNLIGHT), представлены в Таблице 6. Они классифицированы в соответствии с системно-органными классами, и для описания определенной НР, ее синонимов и связанных состояний используются соответствующие термины медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

НР, которые могут развиваться при применении Лонсурфа в качестве монотерапии или при применении бевацизумаба, могут возникать во время лечения этими лекарственными средствами в комбинации, даже если о таких реакциях не сообщалось в клинических исследованиях комбинированной терапии. НР сгруппированы в соответствии с их частотой. Группы частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$).

Таблица 6. НР, зарегистрированные в ходе клинических исследований у пациентов, получавших лечение Лонсурфом

Системно-органный класс (MedDRA) ^a	Нежелательные реакции	Частота	
		Монотерапия	Комбинация с бевацизумабом

Инфекции и инвазии	Инфекция нижних дыхательных путей	Часто	-
	Сепсис у пациента с нейтропенией	Нечасто	-
	Инфекция желчевыводящих путей	Нечасто	-
	Инфекция	Нечасто	Часто
	Инфекция мочевыводящих путей	Нечасто	Нечасто
	Бактериальная инфекция	Нечасто	-
	Инфекция, обусловленная грибами рода <i>Candida</i>	Нечасто	-
	Конъюнктивит	Нечасто	-
	Опоясывающий герпес	Нечасто	-
	Грипп	Нечасто	-
	Инфекция верхних дыхательных путей	Нечасто	-
	Инфекционный энтерит	Редко	-
	Септический шок ^б	Редко	-
	Гингивит	Редко	Нечасто
Дерматофития стоп	Редко	-	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Раковая боль	Нечасто	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Очень часто	Очень часто
	Нейтропения	Очень часто	Очень часто
	Лейкопения	Очень часто	Часто
	Тромбоцитопения	Очень часто	Очень часто
	Фебрильная нейтропения	Часто	Нечасто
	Лимфопения	Часто	Часто
	Панцитопения	Нечасто	Нечасто
	Эритропения	Нечасто	-
	Лейкоцитоз	Нечасто	-
	Моноцитопения	Нечасто	-
	Моноцитоз	Нечасто	-
	Гранулоцитопения	Редко	-
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто	Очень часто
	Гипоальбуминемия	Часто	Нечасто
	Обезвоживание	Нечасто	-
	Гипергликемия	Нечасто	Нечасто
	Гиперкалиемия	Нечасто	-
	Гипокальциемия	Нечасто	-
	Гипокалиемия	Нечасто	-
	Гипонатриемия	Нечасто	-
	Гипофосфатемия	Нечасто	-
	Подагра	Редко	-
	Гипернатриемия	Редко	-
Психические нарушения	Чувство тревоги	Нечасто	-
	Бессонница	Нечасто	-
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия	Часто	Часто
	Головокружение	Нечасто	Часто
	Головная боль	Нечасто	Часто

	Нейропатия периферическая	Нечасто	Нечасто
	Парестезия	Нечасто	Нечасто
	Летаргия	Нечасто	-
	Нейротоксичность	Нечасто	-
	Чувство жжения	Редко	-
	Дизестезия	Редко	-
	Гиперестезия	Редко	-
	Гипестезия	Редко	-
	Синкопе	Редко	-
Нарушения со стороны органа зрения	Катаракта	Редко	-
	Диплопия	Редко	-
	Синдром сухого глаза	Редко	-
	Нечеткость зрения	Редко	-
	Снижение остроты зрения	Редко	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто	-
	Дискомфорт в ухе	Редко	-
Нарушения со стороны сердца	Стенокардия	Нечасто	-
	Аритмия	Нечасто	-
	Сердцебиение	Нечасто	-
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия	Нечасто	Часто
	Приливы крови	Нечасто	-
	Гипотензия	Нечасто	-
	Эмболия	Редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто
	Тромбоэмболия легочной артерии ^б	Нечасто	-
	Дисфония	Нечасто	Нечасто
	Кашель	Нечасто	-
	Эпистаксис	Нечасто	-
	Ринорея	Редко	Нечасто
	Боль в ротоглотке (орофарингеальная)	Редко	-
Плевральный выпот	Редко	-	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	Очень часто
	Рвота	Очень часто	Очень часто
	Тошнота	Очень часто	Очень часто
	Боль в животе	Часто	Часто
	Стоматит	Часто	Очень часто
	Запор	Часто	Часто
	Кишечная непроходимость	Нечасто	-
	Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	-
	Колит	Нечасто	Нечасто
	Изъязвление в полости рта	Нечасто	Часто
	Нарушение со стороны ротовой полости	Нечасто	Часто
	Вздутие живота	Нечасто	Нечасто
	Воспаление заднего прохода	Нечасто	Нечасто
	Диспепсия	Нечасто	Нечасто
	Метеоризм	Нечасто	Нечасто
	Гастрит	Нечасто	-
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Нечасто	-
	Глоссит	Нечасто	-

	Нарушенная эвакуация содержимого желудка	Нечасто	-
	Рвотные позывы	Нечасто	-
	Патология со стороны зубов	Нечасто	-
	Асцит	Редко	-
	Панкреатит острый	Редко	-
	Частичная кишечная непроходимость	Редко	-
	Запах изо рта	Редко	-
	Полип щеки	Редко	-
	Энтероколит геморрагический	Редко	-
	Кровоточивость десен	Редко	-
	Эзофагит	Редко	-
	Заболевание периодонта	Редко	-
	Прокталгия	Редко	-
	Рефлюкс-гастрит	Редко	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гипербилирубинемия	Часто	Часто
	Гепатотоксичность	Нечасто	-
	Дилатация желчевыводящих путей	Редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia	Часто	Часто
	Сухость кожи	Часто	Часто
	Зуд	Часто	Нечасто
	Сыпь	Часто	Нечасто
	Поражение ногтей	Нечасто	Нечасто
	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии ^В	Нечасто	Нечасто
	Акне	Нечасто	-
	Гипергидроз	Нечасто	-
	Крапивница	Нечасто	-
	Пузыри	Редко	-
	Эритема	Редко	-
	Реакция фоточувствительности	Редко	-
	Шелушение кожи	Редко	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Нечасто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Часто
	Мышечная слабость	Нечасто	Нечасто
	Боль в конечности	Нечасто	Нечасто
	Боль в костях	Нечасто	-
	Дискомфорт в конечностях	Нечасто	-
	Мышечные спазмы	Нечасто	-
	Отечность в области сустава	Редко	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия	Часто	Нечасто
	Почечная недостаточность	Нечасто	-
	Гематурия	Нечасто	-
	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-
	Неинфекционный цистит	Редко	-
	Лейкоцитурия	Редко	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Менструальное нарушение	Редко	Нечасто
	Быстрая утомляемость	Очень часто	Очень часто
	Пирексия	Часто	Нечасто

Общие нарушения и реакции в месте введения	Воспаление слизистой оболочки	Часто	Нечасто
	Недомогание	Часто	-
	Отек	Часто	-
	Ухудшение общего физического состояния	Нечасто	-
	Боль	Нечасто	Нечасто
	Ощущение изменения температуры тела	Нечасто	-
	Ксероз	Редко	-
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела	Часто	Часто
	Повышение уровня печеночных ферментов	Часто	Часто
	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Часто	Нечасто
	Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови	Нечасто	-
	Повышение уровня С-реактивного белка	Нечасто	-
	Повышение уровня креатинина в крови	Нечасто	-
	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто	-
	Снижение показателя гематокрита	Нечасто	-
	Повышение международного нормализованного отношения	Нечасто	-
	Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени	Редко	-
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	Редко	-
	Снижение уровня общего белка	Редко	-

^a Разные термины предпочтительного употребления MedDRA, которые были признаны клинически одинаковыми, были объединены в один единственный термин.

^b Были зарегистрированы случаи с летальным исходом.

^c Ладонно-подошвенная кожная реакция.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших Лонсурф в качестве монотерапии, отмечалась более высокая частота развития ($\geq 5\%$) следующих нежелательных явлений, связанных с терапией, по сравнению с пациентами моложе 65 лет: нейтропения (58,9 % против 48,2 %), тяжелая нейтропения (41,3 % против 27,9 %), анемия (36,5 % против 25,2 %), тяжелая анемия (14,1 % против 8,9 %), снижение аппетита (22,6 % против 17,4 %) и тромбоцитопения. (21,4 % против 12,1 %).

При применении Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом у пациентов в возрасте 65 лет и старше наблюдалась более высокая частота развития ($\geq 5\%$) следующих нежелательных явлений, связанных с терапией, по сравнению с пациентами моложе 65 лет: нейтропения (75,0 % против 65,1 %), тяжелая нейтропения (57,0 % против 41,8 %), утомляемость (39,0 % против 32,2 %), тромбоцитопения (28,0 % против 20,5 %) и стоматит (14,0 % против 8,9 %).

Инфекции

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы развитие инфекций, связанных с проводимой терапией, более часто отмечалось у пациентов, получавших Лонсурф (5,8 %), по сравнению с теми, кто получал плацебо (1,8 %).

В клиническом исследовании в комбинации с бевацизумабом инфекции, связанные с проводимой терапией, возникали с одинаковой частотой у пациентов, получавших Лонсурф с бевацизумабом (2,8 %), и у пациентов, получавших Лонсурф (2,4 %).

Протеинурия

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы развитие протеинурии, связанной с проводимой терапией, более часто отмечалось у пациентов, получавших Лонсурф (1,8 %) по сравнению с теми, кто получал плацебо (0,9 %); все случаи были 1 или 2 степени тяжести (см. раздел 4.4.).

В клиническом исследовании в комбинации с бевацизумабом сообщалось о связанной с лечением протеинурии 2-й степени тяжести у одного пациента, получавшего Лонсурф с бевацизумабом (0,4 %), таких случаев не было зарегистрировано у пациентов, принимавших только Лонсурф (см. раздел 4.4.).

Лучевая терапия

В исследовании RECURSE отмечалась несколько более высокая частота развития всех гематологических НР и НР, связанных с миелосупрессией, у пациентов, которые ранее получали лучевую терапию, по сравнению с пациентами без предшествующей лучевой терапии (54,6 % против 49,2 %, соответственно). Следует отметить, что частота фебрильной нейтропении была выше в группе пациентов, получавших Лонсурф после лучевой терапии, чем у пациентов без предшествующей лучевой терапии.

В клиническом исследовании SUNLIGHT для комбинации с бевацизумабом не наблюдалось увеличения частоты развития всех гематологических и миелосупрессивных НР у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, по сравнению с пациентами без предшествующей лучевой терапии в обеих группах: Лонсурф с бевацизумабом (73,7 % против 77,4 %) и у пациентов, получавших только Лонсурф (64,7 % против 67,7 %).

Опыт пострегистрационного применения препарата у пациентов с неоперабельным распространенным или рецидивирующим колоректальным раком

Были описаны случаи интерстициальной болезни легких у пациентов, получавших Лонсурф после его регистрации.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Самая высокая доза Лонсурфа в ходе клинических исследований составляла 180 мг/м² ППТ в сутки.

Симптомы

НР, которые были зарегистрированы на фоне случаев передозировки, соответствовали установленному профилю безопасности препарата.

Основным ожидаемым осложнением передозировки является угнетение функции костного мозга.

Лечение

Антидоты для лечения передозировки Лонсурфом отсутствуют.

Лечение передозировки должно включать традиционные терапевтические и поддерживающие медицинские мероприятия, направленные на коррекцию наблюдаемых клинических проявлений и предотвращение их возможных осложнений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги. Трифлуридин, комбинации.

Код АТХ L01BC59

Механизм действия

Лонсурф состоит из противоопухолевого аналога нуклеозида на основе тимидина, трифлуридина, и ингибитора тимидинфосфорилазы (ТФ), типирацила гидрохлорида, в молярном отношении 1:0,5 (массовое отношение 1:0,471).

После попадания в раковые клетки трифлуридин фосфорилируется тимидинкиназой, далее метаболизируется в клетках до субстрата дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и непосредственно встраивается в ДНК, тем самым нарушая функцию ДНК и предотвращая пролиферацию клеток.

Однако после перорального приема трифлуридин быстро распадается под действием ТФ и легко метаболизируется при первом прохождении через печень; поэтому в состав препарата включен ингибитор ТФ типирацила гидрохлорид.

В ходе доклинических исследований лекарственный препарат трифлуридин/типирацила гидрохлорид продемонстрировал противоопухолевую активность в отношении как чувствительных, так и резистентных к 5-фторурацилу (5-ФУ) линий клеток колоректального рака.

Цитотоксическая активность лекарственного препарата трифлуридин/типирацила гидрохлорид в отношении нескольких ксенотрансплантатов опухоли человека в значительной степени коррелировала с количеством трифлуридина, включенного в ДНК. Это указывает на то, что данный механизм действия является основным для препарата.

Фармакодинамические эффекты

По результатам открытого клинического исследования у пациентов с солидными опухолями поздних стадий Лонсурф не оказывал клинически значимого влияния на удлинение интервала QT/QT_c по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

мКРР

Рандомизированное исследование III фазы Лонсурфа в монотерапии по сравнению с плацебо

Клиническая эффективность и безопасность Лонсурфа оценивалась в международном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (RECOOURSE) у ранее получавших лечение пациентов с мКРР. Первичной конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ), а дополнительными конечными точками эффективности были выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), общая частота ответа (ОЧО) и частота контроля заболевания (ЧКЗ).

В общей сложности 800 пациентов были рандомизированы в отношении 2:1 для приема Лонсурфа (n = 534) плюс оптимальная поддерживающая терапия (ОПТ) или плацебо (n = 266) плюс ОПТ. Выбор дозы Лонсурфа был основан на ППТ с начальной разовой дозой 35 мг/м² ППТ. Исследуемый лекарственный препарат принимался перорально два раза в сутки после утреннего и вечернего приема пищи в течение 2 недель (5 дней в неделю с 2-дневным перерывом) с последующим 14-дневным интервалом, с повторением данного цикла каждые 4 недели. Пациенты продолжали терапию до

прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности (см. раздел 4.2.).

Из 800 пациентов, рандомизированных в клиническом исследовании, 61 % были мужчинами, 58 % были европейцами/белыми, 35 % имели азиатское/восточное происхождение и 1 % были чернокожими/афроамериканцами, медиана возраста составляла 63 года, и у всех пациентов исходный уровень общего состояния (ОС) по классификации Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) составлял 0 или 1. Первичной локализацией заболевания была толстая кишка (62 %) или прямая кишка (38 %). Статус KRAS (мутационный статус гена KRAS-протоонкогена, представителя семейства белков) на момент начала клинического исследования был дикого типа (49 %) или мутантного типа (51 %). Медиана числа предшествующих линий терапии метастатического заболевания составляла 3. Все пациенты ранее получали химиотерапию на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана. Все, кроме 1 пациента, получали бевацизумаб, и все, кроме 2 пациентов с опухолями с KRAS дикого типа, получали панитумумаб или цетуксимаб. 2 группы терапии были сопоставимы относительно демографических характеристик и исходных характеристик заболевания. Анализ ОВ в клиническом исследовании, проведенный как и было запланировано, при 72 % (N = 574) событий, продемонстрировал клинически и статистически значимое преимущество в выживаемости для группы Лонсурф плюс ОПТ, по сравнению с плацебо плюс ОПТ (отношение рисков: 0,68, 95 % доверительный интервал (ДИ) [0,58–0,81]; $p < 0,0001$) с медианой ОВ 7,1 месяца, по сравнению с 5,3 месяца, соответственно; с 1-летней выживаемостью 26,6 % и 17,6 %, соответственно. ВВП существенно увеличилась у пациентов, получавших Лонсурф плюс ОПТ (отношение рисков: 0,48, 95 % ДИ [0,41–0,57], $p < 0,0001$ (см. Таблицу 7 и Рисунки 1 и 2)).

Таблица 7. Результаты эффективности по данным клинического исследования III фазы (RECURSE) у пациентов с мКРР

	Лонсурф плюс ОПТ (N = 534)	Плацебо плюс ОПТ (N = 266)
Общая выживаемость		
Число летальных исходов, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Медиана ОВ (месяцы) ^a [95 % ДИ] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Относительный риск [95 % ДИ]	0,68 [0,58, 0,81]	
Значение p^b	< 0,0001 (1-сторонний и 2-сторонний критерий)	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Число событий прогрессирования заболевания или смерти, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Медиана ВВП (месяцы) ^a [95 % ДИ] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Относительный риск [95 % ДИ]	0,48 [0,41, 0,57]	
Значение p^b	< 0,0001 (1-сторонний и 2-сторонний критерий)	

^a Расчеты методом Каплана-Мейера

^b Метод Букмеера и Кроули

^b Стратифицированный log-ранговый тест (страта: статус KRAS, время с момента выявления первого метастаза, локализация)

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера ОБ у пациентов с мКРР (RECOURSE)

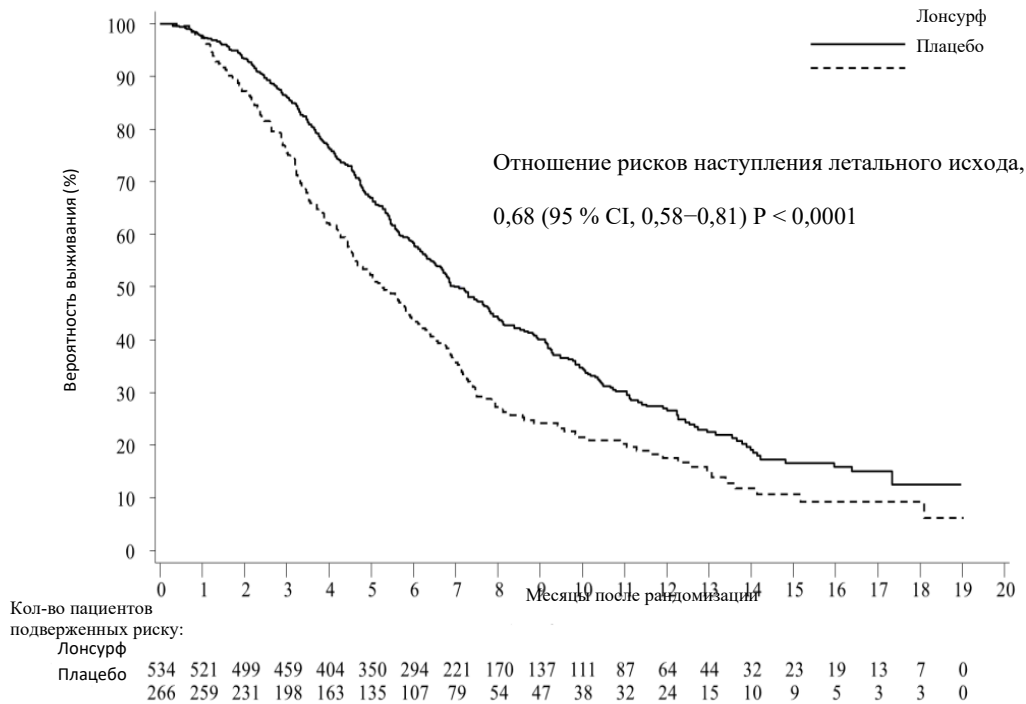
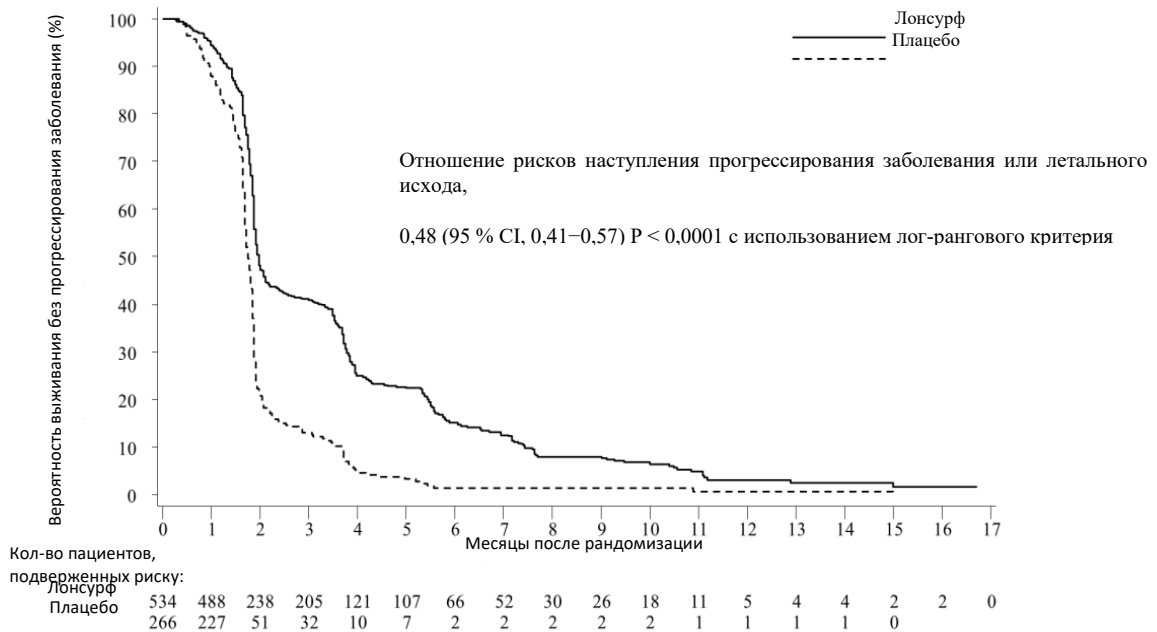


Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера ВБП заболевания у пациентов с мКРР (RECOURSE)



Результаты обновленного анализа ОБ, выполненного на 89 % событий (n = 712), подтвердили клинически и статистически значимое преимущество в выживаемости

при применении Лонсурфа плюс ОПТ, по сравнению с плацебо плюс ОПТ (отношение рисков: 0,69; 95 % ДИ [0,59–0,81]; $p < 0,0001$) с медианой ОВ 7,2 месяца, по сравнению с 5,2 месяца; с 1-летней выживаемостью 27,1 % и 16,6 %, соответственно.

Преимущество в отношении ОВ и ВВП наблюдалось во всех соответствующих подгруппах пациентов, включая подгруппы по расе, географическому региону, возрасту (< 65 ; ≥ 65), полу, статусу по состоянию здоровья по классификации ECOG, статусу KRAS, времени с момента выявления первого метастаза, числу метастатических очагов и по локализации первичной опухоли. Преимущество в отношении выживаемости при применении Лонсурфа сохранялось после коррекции с учетом всех значимых прогностических факторов, а именно: времени с момента выявления первого метастаза, статуса по состоянию здоровья по классификации ECOG и числу метастатических очагов (относительный риск 0,69, 95 % ДИ [0,58–0,81]).

Шестьдесят один процент (61 %, $n = 485$) всех рандомизированных пациентов получали фторпиримидин как часть последнего режима терапии перед рандомизацией, из которых 455 (94 %) были рефрактерны к фторпиримидину на момент рандомизации. Среди этих пациентов преимущество в отношении ОВ при применении Лонсурфа сохранялось (отношение рисков: 0,75, 95 % ДИ [0,59–0,94]).

Восемнадцать процентов (18 %, $n = 144$) всех рандомизированных пациентов получали регорафениб до рандомизации. Среди этих пациентов преимущество в отношении ОВ при применении Лонсурфа сохранялось (отношение рисков: 0,69, 95 % ДИ [0,45–1,05]). Эффект также сохранялся у пациентов, ранее не получавших регорафениб (отношение риска 0,69 при 95 % ДИ [0,57–0,83]).

ЧКЗ (полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания) была значимо выше у пациентов, получавших Лонсурф (44 %, по сравнению с 16 %, $p < 0,0001$).

Лечение Лонсурфом плюс ОПТ привело к статистически значимому увеличению продолжительности статуса общего состояния здоровья по классификации ECOG (ОС) < 2 , по сравнению с лечением плацебо плюс ОПТ. Медиана времени до регистрации ОС ≥ 2 для группы Лонсурфа и группы плацебо составляла, соответственно, 5,7 месяцев и 4,0 месяца с относительным риском 0,66 (95 % ДИ: [0,56–0,78]), $p < 0,0001$.

Рандомизированное исследование III фазы Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом по сравнению с монотерапией Лонсурфом

Клиническая эффективность и безопасность Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом по сравнению с монотерапией Лонсурфом оценивались в международном, рандомизированном, открытом клиническом исследовании III фазы (SUNLIGHT) у пациентов с мКРР, которые ранее получили максимум две схемы системного лечения распространенного заболевания, включая фторпиримидин, иринотекан, оксалиплатин, моноклональные антитела против VEGF и/или моноклональные антитела против EGFR у пациентов с геном RAS «дикого» типа в опухоли. Первичной конечной точкой эффективности была ОВ, а ключевой вторичной конечной точкой эффективности была ВВП.

В общей сложности 492 пациента были рандомизированы в отношении 1:1 для приема Лонсурфа с бевацизумабом ($N = 246$) или монотерапии Лонсурфом ($N = 246$).

Пациенты получали Лонсурф (начальная доза 35 мг/м^2), назначаемый перорально два раза в день в дни с 1 по 5 и с 8 по 12 каждого 28-дневного цикла отдельно или в сочетании с бевацизумабом (5 мг/кг), вводимымся внутривенно каждые 2 недели (на дни 1 и 15) каждого 4-недельного цикла. Пациенты продолжали терапию до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности (см. раздел 4.2.). Монотерапия бевацизумабом не допускалась.

Исходные характеристики в целом были сбалансированы между двумя группами. Средний возраст составил 63 года (диапазон: 20–90), при этом 44 % ≥ 65 лет и 12 % ≥ 75 лет, 52 % пациентов были мужчинами и 95 % — белыми, 46 % имели ECOG PS 0, и у 54 % был ECOG PS 1. Первичной локализацией заболевания была толстая кишка (73 %)

или прямая кишка (27 %). В целом у 71 % пациентов была опухоль с мутацией в гене RAS. Средняя продолжительность лечения составила 5 месяцев в группе Лонсурф-бевацизумаб и 2 месяца в группе Лонсурф. В общей сложности 92 % пациентов ранее получали две схемы противоопухолевого лечения по поводу распространенного колоректального рака, 5 % получали одну и 3 % получали более двух. Все пациенты предварительно получали фторпиримидин, иринотекан и оксалиплатин, 72 % предварительно получали моноклональные антитела против VEGF, 94 % пациентов с геном RAS «дикого» типа в опухоли предварительно получали моноклональные антитела против EGFR.

Лонсурф в комбинации с бевацизумабом привел к статистически значимому улучшению ОВ и ВВП по сравнению с монотерапией Лонсурфом (см. Таблицу 8 и Рисунки 3 и 4).

Таблица 8. Результаты эффективности по данным клинического исследования III фазы (SUNLIGHT) у пациентов с мКРР

	Лонсурф плюс бевацизумаб (N = 246)	Лонсурф (N = 246)
Общая выживаемость		
Число летальных исходов, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Медиана ОВ (месяцы) ^a [95 % ДИ] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Относительный риск [95 % ДИ]	0,61 [0,49, 0,77]	
Значение p ^b	< 0,0001 (1-сторонний критерий)	
Выживаемость без прогрессирования заболевания (на одного исследователя)		
Число событий прогрессирования заболевания или смерти, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Медиана ВВП (месяцы) ^a [95 % ДИ] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Относительный риск [95 % ДИ]	0,44 [0,36, 0,54]	
Значение p ^b	< 0,001 (1-сторонний критерий)	

^a Расчеты методом Каплана-Мейера

^b Метод Букмеера и Кроули

^b Стратифицированный log-ранговый тест (страта: локализация, время с момента выявления первого метастаза, статус RAS)

Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера ОВ у пациентов с мКРР (SUNLIGHT)

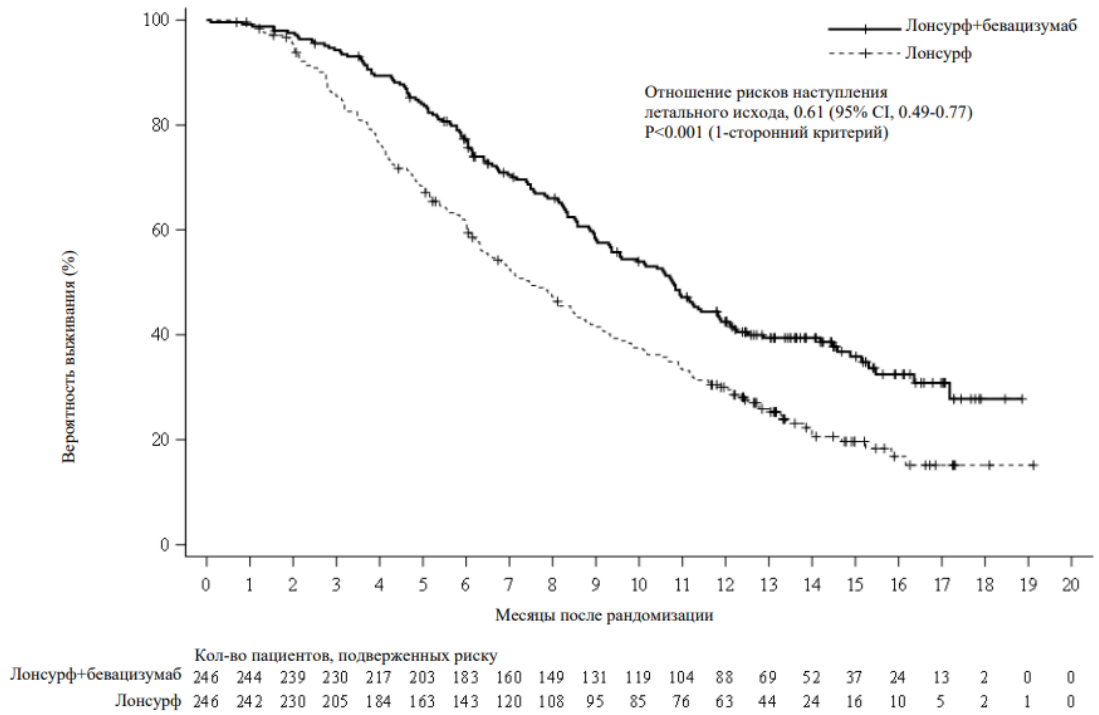
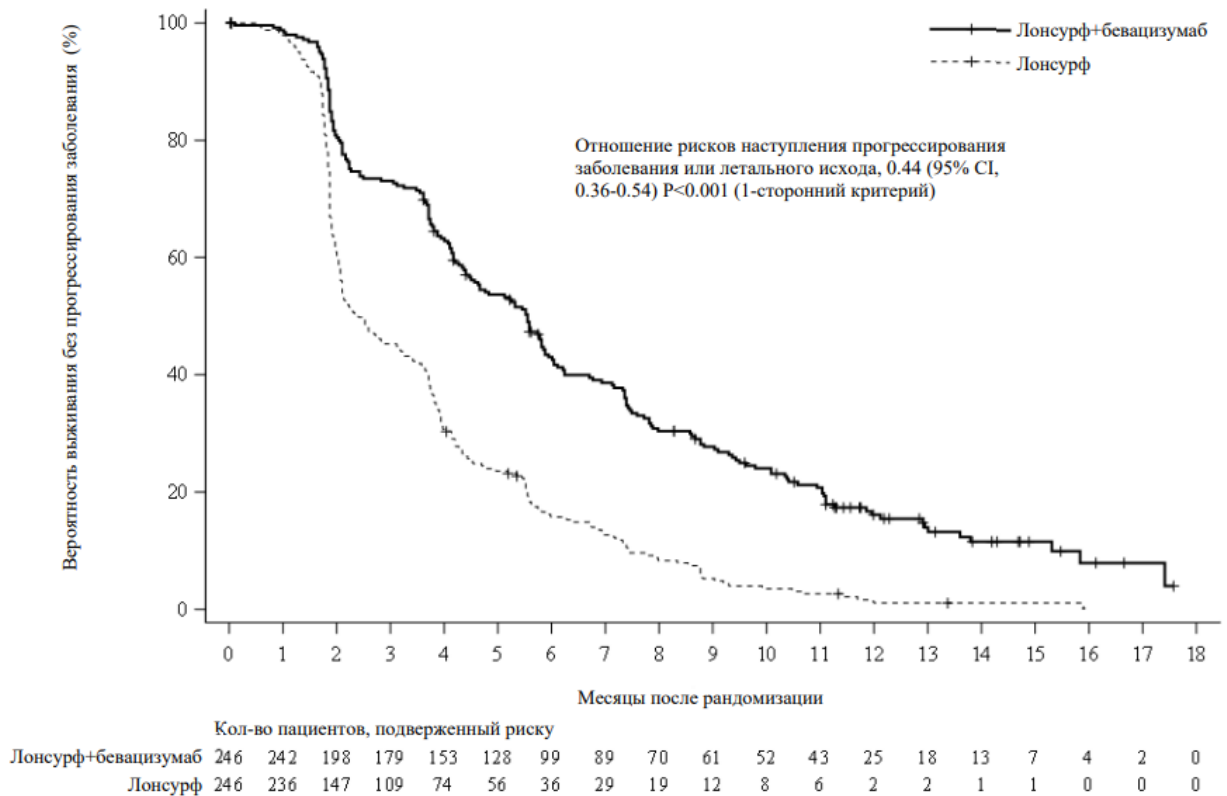


Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера ВБП заболевания у пациентов с мКРР (SUNLIGHT)



Преимущества в отношении ОВ и ВБП наблюдались последовательно во всех слоях рандомизации и заранее определенных подгруппах, включая пол, возраст (< 65, ≥ 65 лет), локализацию первичного заболевания (справа, слева), статус по ECOG (0, ≥ 1), предшествующую хирургическую резекцию, количество очагов метастазов (1–2, ≥ 3), соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR < 3, NLR ≥ 3), количество

предшествующих схем лечения метастатическими препаратами ($1, \geq 2$), статус онкогена BRAF, статус микросателлитной нестабильности (MSI), предшествующую терапию бевацизумабом и последующую терапию регорафенибом.

Метастатический рак желудка

Клиническая эффективность и безопасность Лонсурфа оценивалась в международном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы (TAGS) у ранее получавших лечение пациентов с метастатическим раком желудка (включая аденокарциному гастроэзофагеального перехода), по крайней мере с двумя предыдущими схемами системного лечения распространенного заболевания, включая химиотерапию на основе фторпиримидина, платины и либо таксана, либо иринотекана, а также, если применимо, таргетную терапию к рецептору 2 типа эпидермального фактора роста человека (HER2).

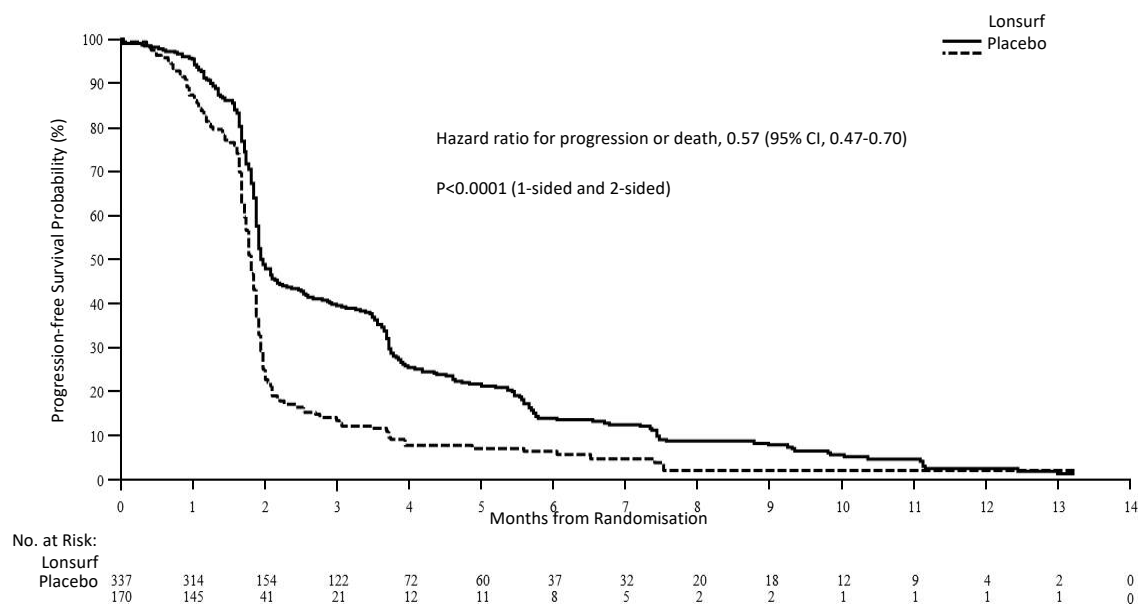
Первичной конечной точкой эффективности была ОВ, а дополнительными конечными точками эффективности были ВБП, ОЧО, ЧКЗ, время до ухудшения функционального статуса ECOG ≥ 2 и качество жизни. Оценка опухолей в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST) версии 1.1 проводилась врачом-исследователем/рентгенологом по месту нахождения пациента каждые 8 недель.

В общей сложности 507 пациентов были рандомизированы в отношении 2:1 для приема Лонсурфа ($n = 337$) плюс оптимальная поддерживающая терапия (ОПТ) или плацебо ($n = 170$) плюс ОПТ. Выбор дозы Лонсурфа был основан на ППТ с начальной разовой дозой 35 мг/м^2 ППТ. Исследуемый лекарственный препарат принимался перорально два раза в сутки после утреннего и вечернего приема пищи в течение 2 недель (5 дней в неделю с 2-дневным перерывом) с последующим 14-дневным интервалом, с повторением данного цикла каждые 4 недели. Пациенты продолжали терапию до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности (см. раздел 4.2.).

Из 507 пациентов, рандомизированных в клиническом исследовании, 73 % были мужчинами, 70 % были белыми, 16 % имели азиатское происхождение и < 1 % были чернокожими/афроамериканцами, медиана возраста составляла 63 года, и у всех пациентов исходный уровень функционального статуса (ФС) по классификации Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) составлял 0 или 1. Первичной локализацией заболевания был желудок (71,0 %) или гастроэзофагеальный переход (28,6 %) или обе локализации (0,4 %). Медиана числа предшествующих схем лечения метастатического заболевания составляла 3. Почти все (99,8 %) пациенты ранее получали химиотерапию на основе фторпиримидина, 100 % получали предшествующую терапию платиной и 90,5 % получали предшествующую терапию таксаном. Примерно половина (55,4 %) пациентов ранее получали иринотекан, 33,3 % ранее получали рамцирумаб и 16,6 % ранее получали HER2-таргетную терапию. 2 группы терапии были сопоставимы относительно демографических и исходных характеристик заболевания.

Анализ ОВ в клиническом исследовании, проведенный, как и было запланировано, для 76 % ($n = 384$) событий, продемонстрировал, что Лонсурф плюс ОПТ приводил к статистически значимому улучшению ОВ по сравнению с плацебо плюс ОПТ с отношением рисков (ОР) 0,69 (95 % ДИ: 0,56, 0,85; 1- и 2-сторонние результаты p были 0,0003 и 0,0006 соответственно), что соответствовало снижению риска смерти на 31 % в группе Лонсурфа. Медиана ОВ составила 5,7 месяцев (95 % ДИ: 4,8, 6,2) для группы Лонсурфа по сравнению с 3,6 месяцами (95 % ДИ: 3,1, 4,1) для группы плацебо; с 1-летней выживаемостью 21,2 % и 13,0 % соответственно.

Рисунок 6. Кривые Каплана-Мейера ВВП заболевания у пациентов с метастатическим раком желудка (TAGS)



Преимущество в отношении ОВ и ВВП наблюдалось во всех стратах и в большинстве заранее определенных подгрупп, включая пол, возраст (< 65; ≥ 65 лет), этническое происхождение, ФС ECOG, предшествующее лечение рамуцирумабом, предшествующее лечение иринотеканом, количество предшествующих схем (2; 3; ≥ 4), предшествующая резекция желудка, месторасположение первичной опухоли (желудок; гастроэзофагеальный переход) и статус HER2.

Показатель ОЧО (полный ответ + частичный ответ) не был значимо выше у пациентов, получавших Лонсурф (4,5 %, по сравнению с 2,1 %, значение $p = 0,2833$), но показатель ЧКЗ (полный ответ или частичный ответ или стабилизация заболевания) был значимо выше у пациентов, получавших Лонсурф (44,1 % против 14,5 %, $p < 0,0001$).

Среднее время до ухудшения ФС ECOG до ≥ 2 составляло 4,3 месяца для группы Лонсурфа по сравнению с 2,3 месяцами для группы плацебо с ОР 0,69 (95 % ДИ: 0,562, 0,854), значение $p = 0,0005$.

Дети

Лонсурф не проходил изучения у одной или нескольких подгрупп детей. См. раздел 4.2. по применению у детей.

Пациенты пожилого возраста

Имеются ограниченные данные по пациентам в возрасте 75 лет и старше, получавших Лонсурф:

- 87 пациентов (10 %) в объединенных данных клинических исследований RECURSE и TAGS, из которых 2 пациента были 85 лет и старше. Влияние применения Лонсурфа на ОВ было сходным у пациентов в возрасте младше 65 лет и в возрасте 65 лет и старше.

- 58 пациентов (12 %) в клиническом исследовании SUNLIGHT были в возрасте 75 лет и старше, из них 1 пациент был в возрасте 85 лет или старше. Влияние применения Лонсурфа в комбинации с бевацизумабом на ОВ было сходным у пациентов в возрасте младше 65 лет и в возрасте 65 лет и старше.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема Лонсурфа с трифлуридином, меченным радиоактивным углеродом [^{14}C], всасывалось, как минимум, 57 % от принятого трифлуридина, и только 3 % от принятой внутрь дозы выводилось с калом. После перорального приема Лонсурфа с типирацила гидрохлоридом, меченным [^{14}C], всасывалось, как минимум, 27 % от принятого типирацила гидрохлорида, и 50 % от общей радиоактивности дозы определялось в кале, что свидетельствует об умеренном уровне всасывании типирацила гидрохлорида в желудочно-кишечном тракте.

После приема однократной дозы Лонсурфа (35 мг/м^2 ППТ) у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) для трифлуридина и типирацила гидрохлорида составляло около 2 часов и 3 часов, соответственно.

По результатам фармакокинетических исследований после многократного приема Лонсурфа (в дозе 35 мг/м^2 ППТ два раза в сутки в течение 2 недель (5 дней в неделю с 2-дневным перерывом) с последующим 14-дневным интервалом, с повторением данного цикла каждые 4 недели) площадь под кривой «концентрация-время» от точки 0 до последней определяемой концентрации ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$) для трифлуридина была приблизительно в 3 раза больше, а максимальная концентрация (C_{max}) была приблизительно в 2 раза выше после многократного приема (12-й день 1 цикла) Лонсурфа, чем после приема однократной дозы (1-й день 1 цикла).

Однако накопления типирацила гидрохлорида не наблюдалось также, как и накопления трифлуридина при последующих циклах приема Лонсурфа (12 день 2 и 3 циклов). После многократного приема Лонсурфа (35 мг/м^2 ППТ два раза в сутки) у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях среднее время достижения максимальных концентраций в плазме крови (T_{max}) для трифлуридина и типирацила гидрохлорида составляло около 2 часов и 3 часов, соответственно.

Влияние типирацила гидрохлорида

При однократном приеме Лонсурфа (35 мг/м^2 ППТ) среднее значение $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ трифлуридина увеличивалось в 37 раз, а C_{max} - в 22 раза на фоне уменьшения вариабельности, по сравнению с изолированным приемом трифлуридина (35 мг/м^2 ППТ).

Влияние пищи

При приеме Лонсурфа в разовой дозе 35 мг/м^2 ППТ у 14 пациентов с солидными опухолями после приема стандартизированной богатой жирами и высококалорийной пищи, площадь под кривой AUC для трифлуридина не изменялась, но C_{max} трифлуридина и C_{max} и AUC типирацила гидрохлорида снижались приблизительно на 40 % по сравнению с этими параметрами после приема препарата натощак. В клинических исследованиях Лонсурф принимался в течение 1 часа после завершения утреннего и вечернего приема пищи (см. раздел 4.2.).

Распределение

У человека трифлуридин более чем на 96 % связывался с белками плазмы крови, в основном с альбуминами сыворотки крови. Связывание типирацила гидрохлорида с белками плазмы крови составляло менее 8 %. После приема однократной дозы Лонсурфа (35 мг/м^2 ППТ) у пациентов с солидными опухолями на поздних стадиях кажущийся объем распределения (V_d/F) для трифлуридина и типирацила гидрохлорида составлял 21 л и 333 л, соответственно.

Биотрансформация

Трифлуридин в основном метаболизируется посредством ТФ с образованием неактивного метаболита FTY. После всасывания трифлуридин метаболизируется и выводится с мочой в виде изомеров FTY и трифлуридина глюкуронида. Были обнаружены и другие неосновные метаболиты - 5-карбоксиурацил и 5-карбокси-2'-

дезоксисуридин, но их концентрации в плазме крови и в моче были низкими или следовыми.

Типирацила гидрохлорид не метаболизируется во фракции печени человека S9 или в криоконсервированных гепатоцитах человека. Типирацила гидрохлорид является основным компонентом, а 6-гидроксиметилурацил - основным метаболитом, который неизменно определялся в плазме крови, моче и кале человека.

Элиминация

После многократного приема Лонсурфа в рекомендуемой дозе и стандартном режиме дозирования средний период полувыведения ($T_{1/2}$) для трифлуридина в 1-й день 1 цикла и на 12-й день 1 цикла составлял 1,4 часа и 2,1 часа, соответственно. Средние значения $T_{1/2}$ для типирацила гидрохлорида в 1-й день 1 цикла и в 12-й день 1 цикла составляли 2,1 часа и 2,4 часа, соответственно.

После приема однократной дозы Лонсурфа (35 мг/м² ППТ) у пациентов с солидными опухолями поздних стадий клиренс при пероральном приеме (CL/F) для трифлуридина и типирацила гидрохлорида составлял 10,5 л/ч и 109 л/ч, соответственно.

После приема однократной пероральной дозы Лонсурфа с трифлуридином, меченным [¹⁴C], общее совокупное выделение радиоактивности составляло 60 % от принятой дозы. Большая часть выделенной радиоактивности выводилось с мочой (55 % от принятой дозы) в течение 24 часов, а на выведение с калом и с выдыхаемым воздухом приходилось вместе менее 3 %. После приема однократной пероральной дозы Лонсурфа с типирацила гидрохлоридом, меченным [¹⁴C], выведенная радиоактивность составляла 77 % от принятой дозы, которая на 27 % выводилась с мочой и на 50 % - с калом.

Линейность (нелинейность)

В исследовании по подбору дозы (от 15 до 35 мг/м² ППТ два раза в сутки) AUC от 0 до 10 часов (AUC₀₋₁₀) трифлуридина имела тенденцию к увеличению больше, чем предполагалось в зависимости от увеличения дозы; однако CL/F и Vd/F трифлуридина были в целом постоянными, в диапазоне доз от 20 до 35 мг/м². Другие параметры экспозиции трифлуридина и типирацила гидрохлорида были пропорциональны величине дозы.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Возраст, пол и раса

На основании результатов популяционного фармакокинетического (ФК) анализа, клинически значимое влияние возраста, пола или расы на параметры ФК трифлуридина или типирацила гидрохлорида отсутствует.

Почечная недостаточность

Из 533 пациентов, получавших Лонсурф в клиническом исследовании RECURSE, у 306 (57 %) пациентов функция почек была нормальной (КК \geq 90 мл/мин), у 178 (33 %) пациентов отмечалась почечная недостаточность легкой степени (КК от 60 до 89 мл/мин), а у 47 (9 %) отмечалась почечная недостаточность средней степени (КК от 30 до 59 мл/мин), и данные для 2 пациентов отсутствовали. Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени не включались в клиническое исследование.

На основании результатов популяционного ФК анализа экспозиция Лонсурфа у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК = 60–89 мл/мин) была аналогична экспозиции у пациентов с нормальной функцией почек (КК \geq 90 мл/мин). Более высокая экспозиция Лонсурфа наблюдалась на фоне почечной недостаточности средней степени (КК = 30–59 мл/мин). Расчетный КК был значимым параметром для клиренса трифлуридина и типирацила в обеих окончательных моделях для трифлуридина и типирацила гидрохлорида. Среднее отношение AUC у пациентов с почечной недостаточностью легкой (n = 38) и средней (n = 16) степени к AUC у пациентов с нормальной функцией почек (n = 84) составило 1,31 и 1,43 для трифлуридина, соответственно, и 1,34 и 1,65 для типирацила гидрохлорида, соответственно.

В специальном исследовании фармакокинетика трифлуридина и типирацила гидрохлорида оценивалась у онкологических больных с нормальной функцией почек ($КК \geq 90$ мл/мин, $n = 12$), почечной недостаточностью легкой степени ($КК =$ от 60 до 89 мл/мин, $n = 12$), почечной недостаточностью средней степени ($КК = 30-59$ мл/мин, $n = 11$) или почечной недостаточностью тяжелой степени ($КК = 15-29$ мл/мин, $n = 8$). Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени получали скорректированную начальную дозу 20 мг/м^2 два раза в сутки (сниженную до 15 мг/м^2 два раза в сутки в зависимости от профиля индивидуальной безопасности и переносимости). Влияние почечной недостаточности при повторном введении заключалось в увеличении общей экспозиции трифлуридина в 1,6 и 1,4 раза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени и почечной недостаточностью тяжелой степени, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек; C_{max} оставалась одинаковой. Общая экспозиция типирацила гидрохлорида у пациентов с почечной недостаточностью средней степени и почечной недостаточностью тяжелой степени после повторного введения была в 2,3 и 4,1 раза выше, соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек; это связано с более низким клиренсом при увеличении почечной недостаточности. ФК трифлуридина и типирацила гидрохлорида не изучались у пациентов с терминальной стадией болезни почек ($КК < 15$ мл/мин или требуется диализ) (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Печеночная недостаточность

На основании результатов популяционного ФК анализа параметры функции печени, включая уровни щелочной фосфатазы (ЩФ, 36–2322 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, 11–197 Ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, 5–182 Ед/л) и общего билирубина (0,17–3,20 мг/дл), не были значимыми ковариатами для параметров ФК трифлуридина или типирацила гидрохлорида. Было обнаружено, что сывороточный альбумин оказывает значительное влияние на клиренс трифлуридина с отрицательной корреляцией. Для низких значений альбумина в пределах от 2,2 до 3,5 г/дл соответствующие значения клиренса составляют от 4,2 до 3,1 л/ч.

В специальном клиническом исследовании ФК трифлуридина и типирацила гидрохлорида оценивалась у онкологических больных с печеночной недостаточностью легкой или средней степени (группы В и С по критериям Национального института рака [NCI], соответственно) и у пациентов с нормальной функцией печени. На основании ограниченных данных со значительной вариабельностью статистически значимых различий в параметрах фармакокинетики у пациентов с нормальной функцией печени, по сравнению с пациентами с печеночной недостаточностью легкой или средней степени, не наблюдалось. Корреляции между ФК параметрами трифлуридина и типирацила гидрохлорида и уровнями АСТ и/или общего билирубина в крови не наблюдалось. Период полувыведения ($T_{1/2}$) и коэффициент накопления трифлуридина и типирацила гидрохлорида были сходными у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени и у пациентов с нормальной функцией печени.

Коррекция начальной дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени не требуется (см. раздел 4.2.).

Гастроэктомия

Исследовать влияние гастроэктомии на параметры ФК в популяционном ФК-анализе было невозможно по причине малого числа пациентов, перенесших гастроэктомию (1 % от общего числа).

Исследования взаимодействия in vitro

Трифлуридин является субстратом ТФ, но не метаболизируется ферментами СУР. Типирацила гидрохлорид не метаболизируется ни во фракции печени человека S9, ни в криоконсервированных гепатоцитах.

Исследования *in vitro* показали, что трифлуридин, типирацила гидрохлорид и FTU (неактивный метаболит трифлуридина) не ингибировали исследованные изоформы

CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5). Оценка *in vitro* показала, что трифлуридин, типирацила гидрохлорид и FTY не оказывали индуктивного воздействия на ферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4/5 человека. Таким образом, не ожидается, что трифлуридин и типирацила гидрохлорид будут вызывать или подвергаться значимому CYP опосредованному взаимодействию с лекарственными средствами.

Оценка *in vitro* трифлуридина и типирацила гидрохлорида проводилась с использованием транспортеров захвата и эффлюксных транспортеров человека (трифлуридин с MDR1, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP; типирацила гидрохлорид с OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 и BCRP). На основании результатов исследований *in vitro*, ни трифлуридин, ни типирацила гидрохлорид не являлись ингибиторами или субстратами для транспортеров захвата и эффлюксных транспортеров человека, за исключением OCT2 и MATE1. Типирацила гидрохлорид *in vitro* являлся ингибитором OCT2 и MATE1, но в концентрациях существенно выше, чем C_{max} в плазме крови у человека в равновесном состоянии. Таким образом, маловероятно, что при применении в рекомендуемых дозах он вызовет взаимодействие с другими лекарственными средствами из-за ингибирования OCT2 и MATE1. Транспорт типирацила гидрохлорида, опосредованный OCT2 и MATE1, может изменяться при одновременном применении лекарственного препарата Лонсурф с ингибиторами OCT2 и MATE1.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Эффективность и безопасность применения Лонсурфа при мКРП сравнивалась между группами с высокой экспозицией (выше медианы) и низкой экспозицией (медиана и ниже) на основании медианы значения AUC для трифлуридина. ОВ оказалась выше в группе с высокой AUC, по сравнению с группой с низкой AUC (медиана ОВ составило 9,3 месяца против 8,1 месяца, соответственно). Все указанные выше AUC группы имели лучшие показатели в течение всего периода последующего наблюдения по сравнению с группой плацебо. Частота развития нейтропении степени ≥ 3 была выше в группе трифлуридина с высоким значением AUC (47,8 %) по сравнению с группой трифлуридина с низким значением AUC (30,4 %).

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном введении

Токсикологическая оценка трифлуридина/типирацила гидрохлорида проводилась на крысах, собаках и обезьянах. Выявленными органами-мишенями были лимфатическая и кроветворная система и желудочно-кишечный тракт. Все изменения, а именно лейкопения, анемия, гипоплазия костного мозга, атрофические изменения в лимфатических и кроветворных тканях и желудочно-кишечном тракте, были обратимыми в течение 9 недель после отмены лекарственного препарата. Со стороны зубов у крыс, получавших трифлуридин/типирацила гидрохлорид, наблюдались белое окрашивание, обламывание и неправильная посадка; эти явления считаются специфичными для грызунов и не имеют отношения к человеку.

Канцерогенез и мутагенез

Длительных исследований, оценивающих канцерогенный потенциал трифлуридина/типирацила гидрохлорида, у животных не проводилось. Было показано, что трифлуридин является генотоксичным в исследованиях на обратные мутации у бактерий, в исследованиях хромосомной абберации в культивируемых клетках млекопитающих и в исследованиях микроядрышек у мышей. Поэтому Лонсурф следует рассматривать как потенциально канцерогенный препарат.

Репродуктивная токсичность

Результаты исследований на животных не указывают на влияние трифлуридина и типирацила гидрохлорида на фертильность самцов и самок крыс. Увеличение числа

желтых тел и числа имплантированных эмбрионов у самок крыс, получавших лекарственный препарат в высоких дозах, не считались неблагоприятными явлениями (см. раздел 4.6.). Было показано, что у беременных крыс Лонсурф вызывал гибель эмбрионов и плодов и оказывал токсическое действие в отношении эмбрионов и плодов при введении в дозах ниже клинических. Исследований токсичности в отношении пери/постнатального развития не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный (кукурузный)

Кислота стеариновая

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза-2910

Макрогол 8000

Титана диоксид (E171)

Магния стеарат

Чернила серые С4 для маркировки содержат:

Шеллак

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Индигокармин алюминиевый лак (E132)

Карнаубский воск

Тальк

Лонсурф 20 мг + 8,19 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный (кукурузный)

Кислота стеариновая

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза-2910

Макрогол 8000

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид красный (E172)

Магния стеарат

Чернила серые С4 для маркировки содержат:

Шеллак

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Индигокармин алюминиевый лак (E132)

Карнаубский воск

Тальк

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой, ламинированную слоем влагопоглотителя (кальция оксид).

2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

После обращения с таблетками следует вымыть руки.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке. Не следует утилизировать препарат вместе с бытовыми отходами или выбрасывать в канализацию. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Лаборатории Сервье, Франция/

Les Laboratoires Servier, France

50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Сервье Казахстан»

Республика Казахстан

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: +7 (727) 386 76 62/63/64/70/71

kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№026418

РК-ЛС-5№026424

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 26.12.2024, 27.12.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ
төрағасының
2025ж. «29» тамыз
№ N088542, N088541 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Лонсурф, 20 мг + 8,19 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Трифлуридин+[Типирацил]

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында

белсенді заттар - 15 мг трифлуридин

6,14 мг типирацил (гидрохлорид түрінде)

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты 90,735 мг (4.4-бөлімді қараңыз).

Лонсурф, 20 мг + 8,19 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында

белсенді заттар - 20 мг трифлуридин

8,19 мг типирацил (гидрохлорид түрінде)

Дәрілік препараттың құрамында болатыны ескерілуі тиіс қосымша заттар: лактоза моногидраты 120,980 мг (4.4-бөлімді қараңыз).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Ақ түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі беті дөңес, бір жақ бетінде «15» таңбасы және басқа жақ бетінде «102» және «15 mg» сұр түсті сиямен таңбалары бар дөңгелек таблеткалар.

Лонсурф, 20 мг + 8,19 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Ашық-қызыл түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі беті дөңес, бір жақ бетінде «20» таңбасы және басқа жақ бетінде «102» және «20 mg» сұр түсті сиямен таңбалары бар дөңгелек таблеткалар.

4.КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

Колоректальді обыр

Лонсурф фторпиримидин, оксалиплатин және иринотекан негізіндегі химиотерапияны, тамырлы эндотелий өсу факторына (VEGF) қарсы агенттермен емдеу және/немесе эпидермалық өсу факторының рецепторын (EGFR) қоса, бұрын ісікке қарсы емнің екі

сызбасын алған метастаздық колоректальді обыры (МКРО) бар ересек пациенттерді емдеу үшін бевацизумабпен біріктірілімде қолдануға көрсетілген.

Лонсурф препараты фторпиримидин, оксалиплатин және иринотекан негізінде стандартты химиотерапия, сондай-ақ қантамырлар эндотелийлерінің өсу факторларына (VEGF) және эпидермалық өсу факторының рецепторына (EGFR) қарсы агенттермен ем жүргізілген немесе ем көрсетілмеген метастаздық колоректальді обыры бар ересек пациенттерге монотерапия ретінде қолдануға көрсетілген.

Асқазан обыры

Лонсурф аурудың кеш сатысы үшін кем дегенде ісікке қарсы емнің екі сызбасымен ем жүргізілген гастроэзофагеальді ауысудың аденокарциномасын қоса, асқазанның метастаздық обыры бар ересек пациенттерде монотерапия ретінде қолдануға көрсетілген (5.1-бөлімді қараңыз).

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Лонсурф препаратын ісікке қарсы ем жүргізу тәжірибесі бар емдеуші дәрігер тағайындауы тиіс.

Дозалау режимі

Ересек пациенттер үшін Лонсурфтың ұсынылған бастапқы дозасы монотерапия ретінде немесе бевацизумабпен біріктірілімде, тәулігіне 2 рет 1-ден 5 күнге дейін және әрбір 28 күндік циклдің 8-ден 12-ші күніне дейін пероральді қабылдауға, аурудың үдеуіне дейін немесе уыттылықтың қолайсыз құбылыстарының дамуына дейін 35 мг/м² дене беткейінің ауданы (ДБА) құрайды (4.4. бөлімді қараңыз).

МКРО емдеу үшін Лонсурфты бевацизумабпен бірге қолданған кезде бевацизумабтың дозасы 2 аптада бір рет дене салмағына 5 мг/кг құрайды. Құрамында бевацизумаб бар дәрілік препараттың жалпы сипаттамасымен танысыңыз.

Доза ДБА-ға сәйкес есептеледі (1-кестені қараңыз). Бір реттік доза 80 мг-ден аспауы тиіс. Егер дозаны қабылдауды өткізіп алса немесе кейінге қалдырылса, пациент өткізіп алған дозаны қабылдамауы тиіс.

1-кесте – Бастапқы дозаны ДБА байланысты есептеу

Бастапқы доза	ДБА (м ²)	Бір реттік доза, мг (тәулігіне 2 рет)	Әрбір бір реттік дозадағы таблеткалар саны (тәулігіне 2 рет)		Жалпы тәуліктік доза (мг)
			15 мг+6,14 мг	20 мг+8,19 мг	
35 мг/м 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

Дозаны таңдауға қатысты нұсқаулар

Дозаны жеке қауіпсіздігіне және емнің жағымдылығына қарай таңдау қажет болуы мүмкін.

Дозаны тәулігіне 2 рет ДБА шаққанда ең төмен 20 мг/м² дейін 3 реттен асырмай төмендетуге жол беріледі. Дозаны төмендеткеннен кейін оны арттыруға жол берілмейді. Гематологиялық және/немесе гематологиялық емес уыттылық құбылыстары дамыған жағдайда, емдеуді тоқтата тұру және қайта бастау, сондай-ақ 2, 3 және 4-кестелерде көрсетілген дозаларды төмендету критерийлерін сақтай отырып, ем жүргізу керек.

2-кесте. Миелосупрессиямен байланысты гематологиялық уыттылық құбылыстары пайда болған кезде емдеуді тоқтата тұру және қайта бастау критерийлері

Көрсеткіш	Емдеуді тоқтата тұру критерийлері	Емдеуді қайта бастау критерийлері ^a
Нейтрофилдер	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциттер	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$

^a Емдеуді қайта бастау критерийлері, емдеуді тоқтата тұру критерийлеріне олардың жауап берген-бермегеніне қарамастан барлық пациенттер үшін келесі циклдің басында қолданылады.

3-кесте. Гематологиялық және гематологиялық емес жағымсыз реакциялар дамыған жағдайда Лонсурфтың дозасына ұсынылатын өзгерту

Жағымсыз реакция	Дозаға ұсынылған өзгертулер
<ul style="list-style-type: none"> • Фебрильді нейтропения • СТСАЕ* жіктемесі бойынша 4 дәрежелі нейтропения ($< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$) немесе тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9 / \text{л}$), ол келесі циклдің басталуының 1 аптадан көбірекке кідіруіне әкеледі • СТСАЕ* жіктемесі бойынша 3 немесе 4 дәрежелі гематологиялық емес жағымсыз реакция; құсуға қарсы немесе диареяға қарсы дәрілермен тиісінше бақыланатын жүректің айнуын және/немесе құсуды қоспағанда 	<ul style="list-style-type: none"> • Уыттылық құбылыстары 1 дәрежеге дейін азаймайынша немесе жағдай бастапқы деңгейге оралмайынша, емдеуді уақытша тоқтату • Емді қайта бастаған кезде бір реттік дозаны дозаның мұның алдындағы деңгейінен ДБА шаққанда 5 мг/м²-ге төмендеткен жөн (4-кесте). • Бір реттік дозаны тәулігіне екі рет ДБА шаққанда ең төмен 20 мг/м² дозаға дейін төмендетуге жол беріледі (немесе ауыр дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі кезінде тәулігіне екі рет 15 мг/м² ДБА). • Дозаны төмендеткеннен кейін оны арттырмаған жөн.

* Жағымсыз құбылыстар үшін бірыңғай терминологиялық критерийлер

4-кесте. Дозаны ДБА-ға сәйкес төмендету

Төмендетілген дозасы	ДБА (м ²)	Бір реттік доза, мг (тәулігіне 2 рет)	Әрбір бір реттік дозадағы таблеткалар саны (тәулігіне 2 рет)		Жалпы тәуліктік доза (мг)
			15 мг+6,14 мг	20 мг+8,19 мг	
Дозаны төмендетудің 1-ші деңгейі: 35-тен 30 мг/м²-ге дейін					
30 мг/м²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
Дозаны төмендетудің 2-ші деңгейі: 30-дан 25 мг/м²-ге дейін					
25 мг/м²	< 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
	≥ 2,30	60	0	3	120
Дозаны төмендетудің 3-ші деңгейі: 25-тен 20 мг/м²-ге дейін					
20 мг/м²	< 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 Тәуліктік 50 мг дозада пациенттер 20 мг+ 8,19 мг 1 таблетканы таңертең және 15 мг+6,14 мг 2 таблетканы кешке қабылдағандары жөн.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйректің жеңіл дәрежелі (креатинин клиренсі (КК минутына 60-тан 89 мл-ге дейін) және орташа дәрежелі (КК минутына 30-дан 59 мл-ге дейін) жеткіліксіздігі

Бүйректің жеңіл және орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес (4.4 және 5.2 бөлімдерді қараңыз).

Бүйректің ауыр дәрежелі (КК минутына 15-тен 29 мл-ге дейін) жеткіліксіздігі

Бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерге тәулігіне екі рет 20 мг/м² ДБА бастапқы дозасы ұсынылады (4.4 және 5.2-бөлімдерді қараңыз). Дозаны тәулігіне екі рет 15 мг/м² ең төменгі дозаға дейін бір рет төмендетуге жеке қауіпсіздік пен жағушылықты ескере отырып жол беріледі (5-кестені қараңыз). Дозаны оны төмендеткеннен кейін арттыруға жол берілмейді.

Гематологиялық және/немесе гематологиялық емес уыттылық жағдайында пациенттер 2, 3 және 5-кестелерде көрсетілген дозаны тоқтата тұру, қайта бастау және төмендету критерийлерін сақтауы тиіс.

5-кесте - Бастапқы доза және ДБА сәйкес бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны төмендету

Төмендетілген доза	ДБА (м ²)	Мг-дегі бір реттік доза (тәулігіне 2 рет)	Әр бір реттік дозадағы таблеткалар саны (тәулігіне 2 рет)		Жалпы тәуліктік доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
Бастапқы доза					
20 мг/м²	< 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
Дозаны төмендету: 20-дан 15 мг/м² дейін					
15 мг/м²	< 1.15	15	1	0	30
	1.15 – 1.49	20	0	1	40
	1.50 – 1.84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1.85 – 2.09	30	2	0	60
	2.10 – 2.34	35	1	1	70
	≥ 2.35	40	0	2	80

^a 50 мг тәуліктік дозада пациенттерге таңертең 20 мг +8,19 мг 1 таблетканы және кешке 15 мг+6,14 мг 2 таблетканы қабылдау керек.

Бүйрек ауруының терминальді сатысы (КК 15 мл/мин төмен немесе диализ қажет)

Бүйрек ауруының терминалды сатысы бар пациенттерге препаратты қолдану ұсынылмайды, өйткені бұл пациенттер үшін деректер жоқ (4.4-бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауырдың жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі

Бауырдың жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет етілмейді (5.2 бөлімді қараңыз).

Бауырдың орташа және ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі

Бауырдың бастапқы орташа және ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде дәрілік препаратты қолдану ұсынылмайды (жалпы билирубин деңгейін > 1,5 x қалыптың жоғарғы шегі (ҚЖШ) ретінде анықталған Ұлттық обыр институтының (NCI) С және D тобының критерийлері), өйткені бауырдың бастапқы орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде емдеуді бастаған сәтте 3 және 4 дәрежедегі гипербилирубинемияның даму жиілігінің өте жоғары болатыны, осы қорытындылар өте шектеулі деректер негізінде жасалса да, тіркелді (4.4 және 5.2 бөлімдерді қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

65 жастағы және одан үлкен пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес (4.8, 5.1 және 5.2 бөлімдерді қараңыз).

75 жастан асқан пациенттерде тиімділігі және қауіпсіздігі жөнінде деректер шектеулі.

Нәсілі

Пациенттің нәсіліне байланысты бастапқы дозаны түзету қажет емес (5.1 және 5.2 бөлімдерді қараңыз). Қара нәсілді пациенттерде/афроамерикандықтарда Лонсурфты қолдану туралы деректер шектеулі, алайда пациенттердің осы қосалқы тобы мен жалпы популяция арасында қандай да бір айырмашылықтарды күтуге негіз жоқ.

Балалар

Метастаздық колоректальді обыр және асқазанның метастаздық обыры көрсетілімі бойынша, Лонсурф балаларда қолданылмайды.

Қолдану тәсілі

Лонсурф пероральді қабылдауға арналған. Таблетканы таңертеңгі және кешкі тамақтан кейін 1 сағат ішінде стақан суды іше отырып қабылдаған жөн.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

Әсер етуші заттарға немесе 6.1-бөлімінде көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімалдық.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі

Лонсурфты қолданған кезде, анемияны, нейтропенияны, лейкопенияны және тромбоцитопенияны қоса, миелосупрессияның даму жиілігінің артқаны байқалды.

Емдеуді бастар алдында қанның жалпы талдауының нәтижелерін алу және содан кейін талдауды уыттылық құбылыстарын бақылау үшін қажеттілігіне қарай, бірақ емдеудің әрбір циклінің алдында, одан сирек емес жүргізу керек.

Егер нейтрофилдердің абсолютті саны $1,5 \times 10^9$ /л-ден кем болса, егер тромбоциттер саны 75×10^9 /л-ден кем болса немесе мұның алдындағы емді қолданғаннан кейін пациентте 3 немесе 4 дәрежелі гематологиялық емес уыттылықтың басылмаған клиникалық елеулі құбылыстары байқалса, емдеуді бастамаған жөн.

Лонсурфпен емдеуден кейін күрделі инфекциялардың дамығаны жөнінде хабарланды (4.8 бөлімді қараңыз). Олардың көбі сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі аясында басқалғанын ескере отырып, пациенттің жай-күйін мұқият қадағалау және антибиотиктерді және гранулоциттік колониестимуляциялайтын факторды (Г-КСФ) тағайындау сияқты клиникалық көрсетілімдеріне сай шаралар қолдану қажет. RECOURSE, TAGS және SUNLIGHT зерттеулерінде Лонсурф препаратымен емдеу тобындағы пациенттердің тиісінше 9,4%-ы, 17,3%-ы, және 19,5% негізінен, емдеу мақсатында Г-КСФ қабылдады. SUNLIGHT зерттеуінде Лонсурф тобындағы пациенттердің 29,3 %-ы бевацизумабпен біріктірілімде Г-КСФ қабылдады, оның ішінде 16,3% - емдік қолдану үшін.

Асқазан-ішек жолына уытты әсері

Лонсурфты қолданған кезде, жүректің айнуын, құсуды және диареяны қоса, асқазан-ішек жолы тарапынан уыттылық құбылыстардың даму жиілігінің артқанын көрсетті.

Жүректің айнуы, құсу, диарея және асқазан-ішек жолы тарапынан басқа да уыттылық құбылыстары бар пациенттер мұқият бақылауға жатады, ал клиникалық көрсетілімдері болған жағдайда құсуға қарсы дәрілерді, диареяға қарсы дәрілерді және жоғалған сұйықтықтың/электролиттердің орнын толтыру сияқты басқа да шараларды қолдану керек. Қажет болған кезде дозаны түзеткен жөн (дәрілік препаратты қолдануды кейінге қалдыру және/немесе дозаны төмендету) (4.2 бөлімді қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі

Лонсурфты қолдану бүйрек ауруының терминальді сатысы бар пациенттерге (КК <15 мл/мин немесе гемодиализді талап ететін жай-күйлер) ұсынылмайды, өйткені мұндай пациенттерде оны қолдану зерттелмеген (5.2-бөлімді қараңыз).

Жағымсыз құбылыстар (ЖҚ) дамуының жалпы жиілігі бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде (КК ≥ 90 мл/мин), бүйректің жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде (КК 60-тан 89 мл/мин дейін) немесе бүйрек функциясы қалыпты бұзылған пациенттерде (КК 30-дан 59 мл/мин дейін) ұқсас. Алайда, күрделі, ауыр ЖҚ және дозаның өзгеруіне әкелетін ЖҚ даму жиілігі бүйрек жеткіліксіздігі дәрежесінің артуымен жоғарылау тенденциясы бар. Бұдан басқа, бүйрек функциясы орташа бұзылған пациенттерде, бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен немесе бүйректің жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттермен салыстырғанда, трифлуридиннің және типирацил гидрохлоридінің едәуір жоғары экспозициясы байқалды (5.2 бөлімді қараңыз).

Бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі (КК 15-тен 29 мл/мин дейін) және тәулігіне екі рет түзетілген 20 мг/м^2 бастапқы дозасы бар пациенттерде бүйрек функциясы қалыпты немесе бүйректің жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде Лонсурф препаратының қауіпсіздік бейініне сәйкес келетін қауіпсіздік бейіні болды. Трифлуридиннің экспозициясы қалыпты бүйрек функциясы бар пациенттермен бірдей болды, ал типирацил гидрохлоридінің экспозициясы бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен, бүйректің жеңіл және орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттермен салыстырғанда артты (4.2 және 5.2-бөлімдерді қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді Лонсурф препаратымен емдеу кезінде мұқият бақылау керек; бүйректің орташа немесе ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерді гематологиялық уыттылықтың дамуын анықтау үшін жоғары жиілікпен бақылау керек.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауырдың бастапқы орташа және ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерге Лонсурфты қолдану ұсынылмайды (жалпы билирубин деңгейін $> 1,5 \times \text{ҚЖШ}$ ретінде анықталған Ұлттық обыр институтының (NCI) С және D тобының критерийлері), өйткені бауырдың орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде емдеуді бастаған сәтте 3 және 4 дәрежелі гипербилирубинемияның дамуының едәуір жоғары жиілігі, осы қорытындылар өте шектеулі деректер негізінде жасалса да, байқалды (5.2 бөлімді қараңыз).

Протеинурия

Протеинурияны анықтау мақсатында емдеуді бастағанға дейін және емдеу кезінде тест-жолақшаны пайдалана отырып, несепке талдау жүргізу ұсынылады (4.8 бөлімді қараңыз).

Қосымша заттар

Лактоза

Лонсурфтың құрамында лактоза бар. Сирек кездесетін тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, толық лактоза жеткіліксіздігі немесе глюко-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттерге бұл препаратты қабылдамаған жөн.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

In vitro зерттеулер трифлуридин, типирацил гидрохлориді және 5-[трифторметил] урацил (FTY) адамда P450 (CYP) цитохромы изоферментінің белсенділігін тежемейтінін көрсетті. *In vitro* бағалау трифлуридин, типирацил гидрохлориді және FTY адамның CYP изоформаларына индукциялық әсер етпейтінін көрсетті (5.2 бөлімді қараңыз).

In vitro зерттеулер трифлуридин CNT1, ENT1 және ENT2 нуклеозидтік тасымалдаушылары үшін субстрат болып табылатындығын көрсетті. Сондықтан осы тасымалдаушылармен өзара әрекеттесетін дәрілік заттарды қолданған кезде сақ болу қажет. Типирацил гидрохлориді OCT2 және MATE1 үшін субстрат болып табылды, сондықтан Лонсурф дәрілік препаратын OCT2 немесе MATE1 тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда концентрация жоғарылауы мүмкін.

Адамның тимидинкиназа субстраттары болып табылатын дәрілік заттарды, мысалы, зидовудинді қолданған кезде сақ болу қажет. Мұндай дәрілік заттарды Лонсурф дәрілік препаратымен бірге қолданғанда тимидинкиназа арқылы белсендіру үшін эффектормен, трифлуридинмен бәсекелесуі мүмкін. Сондықтан адамның тимидинкиназасы субстраттары болып табылатын вирусқа қарсы дәрілік заттарды қолданған кезде вирусқа қарсы дәрілік заттардың тиімділігі төмендеуі мүмкін екендігін ескерген және ламивудин, диданозин и абакавир сияқты адамда тимидинкиназаның субстраты болып табылмайтын вирусқа қарсы баламалы дәрілік препаратқа ауысу қажеттілігін қарастырған жөн (5.1 бөлімді қараңыз).

Лонсурф препараты гормондық контрацептивтердің тиімділігін төмендетуі мүмкін екендігі-еместігі белгісіз. Сондықтан гормондық контрацептивтерді пайдаланатын әйелдер контрацепцияның бөгетті әдісін де пайдалануы тиіс.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туатын потенциалы бар әйелдер (ерлер мен әйелдердегі контрацепция)

Жануарларға жүргізілген зерттеулерден алынған деректер негізінде, трифлуридин жүкті әйелдер қолданған кезде шаранаға жағымсыз ықпалы етуге қабілетті деп қорытынды жасауға болады. Лонсурфпен емделу кезінде және емді аяқтағаннан кейін 6 ай ішінде әйелдер жүктіліктен аулақ болғаны жөн. Бала туатын потенциалы бар әйелдер Лонсурфпен емдеу кезінде және емдеуді аяқтағаннан кейін тіпті 6 айға дейін контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы тиіс. Қазіргі таңда Лонсурф препараты гормондық контрацептивтердің тиімділігін төмендетуі мүмкін екендігі-еместігі белгісіз, сондықтан гормондық контрацептивтерді қабылдайтын әйелдер контрацепцияның бөгетті әдісін қосымша пайдалануы керек.

Бала туатын потенциалы болатын серіктес жұбы бар еркектер де емделу кезінде және емді аяқтағаннан кейін тіпті 6 айға дейін контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Лонсурфты жүкті әйелдерде қолдану жөнінде деректер жоқ. Жүктілік кезінде қолданған жағдайда, әсер ету механизмінің негізінде, трифлуридин дамудың туа біткен ақауларының дамуын туындатуы мүмкін деп болжам жасалады.

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде репродуктивті уыттылық анықталды (5.3 бөлімді қараңыз). Егер әйелдің клиникалық жай-күйі емдеуді қажет етпесе, жүктілік кезінде Лонсурфты қолданбаған жөн.

Лактация

Лонсурфтың немесе оның метаболиттерінің адамда емшек сүтімен бөлініп шығуы жөнінде мәліметтер жоқ. Жануарлардан алынған фармакодинамикалық деректер трифлуридиннің, типирацил гидрохлоридінің және/немесе олардың метаболиттерінің емшек сүтіне өткенін куәландырады (5.3 бөлімді қараңыз). Жаңа туған нәрестелер және емшек еметін балалар үшін қауіп жоққа шығарылмаған.

Лонсурфпен емдеу кезеңінде бала емізуді тоқтатқан жөн.

Фертильділік

Лонсурфтың адамның фертильділігіне ықпал етуі жөнінде деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулердің нәтижелері Лонсурфтың еркектер мен ұрғашылардың фертильділігіне ықпалы анықталған жоқ (5.3 бөлімді қараңыз). Пациенттер мен жүкті болғысы келетін пациенттерге ұрпақ өрбіту мәселелері бойынша кеңес алу және Лонсурфпен емдеуді бастамас бұрын аналық жасушаны немесе шәуетті криоконсервациялау ұсынылады.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Лонсурф көлік құралын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әлсіз әсер етеді. Емдеу кезінде қатты қажу, бас айналу немесе жалпы дiмкәстік байқалуы мүмкін (4.8 бөлімді қараңыз).

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Лонсурф препаратын қабылдайтын пациенттерде едәуір күрделі жағымсыз реакциялар (ЖР) сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі және асқазан-ішек жолы тарапынан уытты көріністер болып табылады (4.4 бөлімді қараңыз).

Лонсурф монотерапия ретінде

Лонсурфтың монотерапия ретіндегі қауіпсіздік бейіні ІІІ фазаның бақыланатын клиникалық зерттеулерде мКРО немесе асқазан обыры бар 1114 пациенттің біріктірілген деректеріне негізделген.

Едәуір жиі ЖР ($\geq 30\%$) нейтропения (53% [34% ≥ 3 дәрежесі]), жүрек айнуы (31% [1% ≥ 3 дәрежесі]), қатты қажу (31% [4% ≥ 3 дәрежесі]) және анемия (30% [11% ≥ 3 дәрежесі]) болып табылады.

Едәуір жиі ЖР ($\geq 2\%$) емдеуді тоқтатуға, іркілтуге, тоқтата тұруға немесе дозаны төмендетуге әкелген нейтропения, анемия, қатты қажу, лейкопения, тромбоцитопения, диарея және жүрек айнуы болды.

Лонсурф бевацизумабпен біріктірілімде

Лонсурфтың қауіпсіздік бейіні бевацизумабпен біріктірілімде ІІІ фазаның бақыланатын клиникалық зерттеуде (SUNLIGHT) 246 мКРО пациенттерінің деректеріне негізделген.

Едәуір жиі ЖР ($\geq 30\%$) нейтропения (69% [48% ≥ 3 дәреже]), қатты қажу (35% [3% ≥ 3 дәреже]) және жүрек айнуы (33% [1% ≥ 3 дәреже]) болып табылады.

Емдеуді тоқтатуға, дозаны төмендетуге, препаратты қабылдауды кешіктіруге немесе бевацизумабпен біріктірілімде Лонсурфты қабылдауды тоқтатуға әкелетін едәуір жиі ЖР ($\geq 2\%$) нейтропения, қатты қажу, тромбоцитопения, жүрек айнуы және анемия болды.

Лонсурфты бевацизумабпен біріктірілімде қолданған кезде Лонсурф монотерапиясымен салыстырғанда келесі ЖР жоғары жиілігі байқалды: нейтропения (69 қарсы 53%), ауыр нейтропения (48 қарсы 34%), тромбоцитопения (24 қарсы 16%), стоматит (11% қарсы 6%).

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

ІІІ фазаның плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеуінде (RECOURSE) мКРО бар ем қабылдаған 533 пациентте, ІІІ фазаның плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеуінде (TAGS) асқазанның метастаздық обыры бар ем қабылдаған 335 пациентте, монотерапия ретінде Лонсурф қабылдаған 246 пациентте және ІІІ фазаның бақыланатын клиникалық зерттеуде (SUNLIGHT) мКРО кезінде бевацизумабпен біріктірілген Лонсурфпен емделген 246 пациентте байқалған ЖР 6-кестеде келтірілген. Олар жүйелік-ағзалық кластарға (ЖАК) сәйкес жіктелген, және белгілі бір ЖР, оның синонимдерін және онымен байланысты жағдайларды сипаттау қызметтерін реттеуге арналған медициналық сөздіктің (MedDRA) тиісті терминдері пайдаланылады.

Лонсурфты монотерапия ретінде қолданғанда немесе бевацизумабты қолданғанда дамуы мүмкін ЖР, егер мұндай реакциялар біріктірілімге емнің клиникалық зерттеулерінде хабарланбаған болса да, осы дәрілік заттармен бірге емдеу кезінде дамуы мүмкін. ЖР олардың жиілігіне сәйкес топтастырылған. Жиілік топтары келесідей анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000$, бірақ $< 1/1000$).

6-кесте - Лонсурфпен ем қабылдаған пациенттерде клиникалық зерттеулер барысында тіркелген ЖР

Жүйелік-ағзалық класс (MedDRA) ^a	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Монотерапия	Бевацизумабпен біріктірілім

Инфекциялар және инвазиялар	Төменгі тыныс алу жолының инфекциялары	Жиі	-
	Нейтропениясы бар пациенттер сепсис	Жиі емес	-
	Өт шығару жолының инфекциясы	Жиі емес	-
	Инфекция	Жиі емес	Жиі
	Несеп шығару жолының инфекциясы	Жиі емес	Жиі емес
	Бактериялық инфекция	Жиі емес	-
	Candida тектес зендерге байланысты инфекция	Жиі емес	-
	Конъюнктивит	Жиі емес	-
	Белдемелі герпес	Жиі емес	-
	Тұмау	Жиі емес	-
	Жоғарғы тыныс алу жолының инфекциялары	Жиі емес	-
	Инфекциялық энтерит	Сирек	-
	Сепсистік шок ^б	Сирек	-
	Гингивит	Сирек	Жиі емес
	Табанның дерматофитиясы	Сирек	-
Қатерсіз, қатерлі және нақтыланбаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	Обыр ауыруы	Жиі емес	-
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Анемия	Өте жиі	Өте жиі
	Нейтропения	Өте жиі	Өте жиі
	Лейкопения	Өте жиі	Жиі
	Тромбоцитопения	Өте жиі	Өте жиі
	Фебрильді нейтропения	Жиі	Жиі емес
	Лимфопения	Жиі	Жиі
	Панцитопения	Жиі емес	Жиі емес
	Эритропения	Жиі емес	-
	Лейкоцитоз	Жиі емес	-
	Моноцитопения	Жиі емес	-
	Моноцитоз	Жиі емес	-
	Гранулоцитопения	Сирек	-
Метаболизм және тамақтанудың бұзылулары	Тәбеттің төмендеуі	Өте жиі	Өте жиі
	Гипоальбуминемия	Жиі	Жиі емес
	Сусыздану	Жиі емес	-
	Гипергликемия	Жиі емес	Жиі емес
	Гиперкалиемия	Жиі емес	-
	Гипокальциемия	Жиі емес	-
	Гипокалиемия	Жиі емес	-
	Гипонатриемия	Жиі емес	-
	Гипофосфатемия	Жиі емес	-
	Подагра	Сирек	-
	Гипернатриемия	Сирек	-

Психикалық бұзылулар	Үрей сезімі	Жиі емес	-
	Ұйқысыздық	Жиі емес	-
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Дисгевзия	Жиі	Жиі
	Бас айналуы	Жиі емес	Жиі
	Бас ауыруы	Жиі емес	Жиі
	Шеткері нейропатия	Жиі емес	Жиі емес
	Парестезия	Жиі емес	Жиі емес
	Летаргия	Жиі емес	-
	Нейроұйттылық	Жиі емес	-
	Күйдіріп ашу сезімі	Сирек	-
	Дизестезия	Сирек	-
	Гиперестезия	Сирек	-
	Гипестезия	Сирек	-
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Катаракта	Сирек	-
	Диплопия	Сирек	-
	Құрғақ көз синдромы	Сирек	-
	Көрудің бұлыңғырлануы	Сирек	-
	Көру жітілігінің төмендеуі	Сирек	-
Есту ағзасы және лабиринт тарапынан бұзылулар	Вертиго	Жиі емес	-
	Құлақтағы жайсыздық	Сирек	-
Жүрек тарапынан бұзылулар	Стенокардия	Жиі емес	-
	Аритмия	Жиі емес	-
	Жүректің соғуы	Жиі емес	-
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	Гипертензия	Жиі емес	Жиі
	Қан тебулер	Жиі емес	-
	Гипотензия	Жиі емес	-
	Эмболия	Сирек	-
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Ентігу	Жиі	Жиі
	Өкпе артериясының тромбоэмболиясы ^б	Жиі емес	-
	Дисфония	Жиі емес	Жиі емес
	Жөтел	Жиі емес	-
	Эпистаксис	Жиі емес	-
	Ринорея	Сирек	Жиі емес
	Ауыз-жұтқыншақтың ауыруы (орофарингеальді)	Сирек	-
Плевральді жалқық	Сирек	-	
Асқазан-ішек бұзылулары	Диарея	Өте жиі	Өте жиі
	Құсу	Өте жиі	Өте жиі
	Жүрек айнуы	Өте жиі	Өте жиі
	Іштің ауыруы	Жиі	Жиі
	Стоматит	Жиі	Өте жиі
	Іш қату	Жиі	Жиі
	Ішектің бітелуі	Жиі емес	-
	Асқазан-ішектен қан кету	Жиі емес	-
	Колит	Жиі емес	Жиі емес
	Ауыз қуысының ойық жаралануы	Жиі емес	Жиі

	Ауыз қуысы тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Жиі
	Іштің кебуі	Жиі емес	Жиі емес
	Артқы өтістің қабынуы	Жиі емес	Жиі емес
	Диспепсия	Жиі емес	Жиі емес
	Метеоризм	Жиі емес	Жиі емес
	Гастрит	Жиі емес	-
	Гастроэзофагеальді рефлюксті ауру	Жиі емес	-
	Глоссит	Жиі емес	-
	Асқазан ішіндегісінің бұзылған эвакуациясы	Жиі емес	-
	Құсқысы келу	Жиі емес	-
	Тіс тарапынан патология	Жиі емес	-
	Асцит	Сирек	-
	Панкреатит жедел	Сирек	-
	Ішектің ішінара бітелуі	Сирек	-
	Ауыздан иіс	Сирек	-
	Бет полипі	Сирек	-
	Геморрагиялық энтероколит	Сирек	-
	Қызылиектің қанталауы	Сирек	-
	Эзофагит	Сирек	-
	Периодонт ауруы	Сирек	-
	Прокталгия	Сирек	-
	Рефлюкс-гастрит	Сирек	-
Бауыр және өт шығару жолы тарапынан бұзылулар	Гипербилирубинемия	Жиі	Жиі
	Гепатоуыттылық	Жиі емес	-
	Өт шығару жолының дилатациясы	Сирек	-
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция	Жиі	Жиі
	Терінің құрғауы	Жиі	Жиі
	Қышыну	Жиі	Жиі емес
	Бөртпе	Жиі	Жиі емес
	Тырнақтардың зақымдануы	Жиі емес	Жиі емес
	Алақан-табан эритродизестезия синдромы ^в	Жиі емес	Жиі емес
	Безеу	Жиі емес	-
	Гипергидроз	Жиі емес	-
	Есекжем	Жиі емес	-
	Күлдіреуік	Сирек	-
	Эритема	Сирек	-
	Фотосезімталдық реакциялары	Сирек	-
	Терінің қабыршақтануы	Сирек	-
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Артралгия	Жиі емес	Жиі
	Миалгия	Жиі емес	Жиі
	Бұлшықет әлсіздігі	Жиі емес	Жиі емес
	Аяқ-қолдың ауыруы	Жиі емес	Жиі емес
	Сүйектің ауыруы	Жиі емес	-
	Аяқ-қолдағы жайсыздық	Жиі емес	-
	Бұлшықет түйілуі	Жиі емес	-
	Буын аймағының ісінуі	Сирек	-

Бүйрек және несеп шығару жолы тарапынан бұзылулар	Протеинурия	Жиі	Жиі емес
	Бүйрек жеткіліксіздігі	Жиі емес	-
	Гематурия	Жиі емес	-
	Несеп шығарудың бұзылуы	Жиі емес	-
	Инфекциялық емес цистит	Сирек	-
	Лейкоцитурия	Сирек	-
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Етеккірдің бұзылуы	Сирек	Жиі емес
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар	Жылдам қажу	Өте жиі	Өте жиі
	Пирексия	Жиі	Жиі емес
	Шырышты қабықтың қабынуы	Жиі	Жиі емес
	Дімкәстік	Жиі	-
	Ісінуі	Жиі	-
	Жалпы физикалық жай-күйдің нашарлауы	Жиі емес	-
	Ауыру	Жиі емес	Жиі емес
	Дене температурасының өзгеруін сезіну	Жиі емес	-
	Ксероз	Сирек	-
Зертханалық және аспаптық деректер	Дене салмағының төмендеуі	Жиі	Жиі
	Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы	Жиі	Жиі
	Қандағы сілтілі фосфатаза деңгейінің жоғарылауы	Жиі	Жиі емес
	Қандағы лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	Қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	Қандағы мочевиная деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	Гематокрит көрсеткішінің төмендеуі	Жиі емес	-
	Халықаралық қалыптасқан қатынастың артуы	Жиі емес	-
	Ішінара белсендірілген тромбопластин уақытының ұзаруы	Сирек	-
	Электрокардиограммадағы QT аралығының ұзаруы	Сирек	-
	Жалпы ақуыз деңгейінің төмендеуі	Сирек	-

а. Клиникалық бірдей деп мақұлданған MedDRA дұрыс пайдаланудың әртүрлі терминдері бір жалғыз терминге біріктірілген.

б. Өліммен аяқталған жағдайлар тіркелген.

в. Алақан-табан терілік реакциясы.

Егде жастағы пациенттер

Монотерапия ретінде Лонсурфты қабылдаған, 65 жастағы және одан үлкен пациенттерде 65 жастан жасырақ пациенттермен салыстырғанда, еммен байланысты келесі жағымсыз құбылыстардың ($\geq 5\%$) едәуір жоғары даму жиілігі байқалды: нейтропения (58,9% қарсы 48,2%), ауыр нейтропения (41,3% қарсы 27,9%), анемия (36,5% қарсы 25,2%), ауыр

анемия (14,1% қарсы 8,9%), тәбеттің төмендеуі (22,6% қарсы 17,4%) және тромбоцитопения (21,4% қарсы 12,1%).

Лонсурфты бевацизумабпен біріктірілімде қолданған кезде 65 жастан асқан пациенттерде 65 жастан кіші пациенттермен салыстырғанда еммен байланысты келесі жағымсыз құбылыстардың даму жиілігі ($\geq 5\%$) жоғары болды: нейтропения (75,0% қарсы 65,1%), ауыр нейтропения (57,0% қарсы 41,8%), қажу (39,0% қарсы 32,2%), тромбоцитопения (28,0% қарсы 20,5%) және стоматит (14,0% қарсы 8,9%).

Инфекциялар

III фазаның плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулерде жүргізілетін еммен байланысты инфекциялардың дамуы, плацебо қабылдағандармен салыстырғанда (1,9%), Лонсурф препаратын қабылдаған пациенттерде едәуір жиі (5,6%) байқалды.

Клиникалық зерттеуде бевацизумабпен біріктірілімде жүргізілетін еммен байланысты инфекциялар бевацизумабпен Лонсурф қабылдаған пациенттерде (2,8%) және Лонсурф қабылдаған пациенттерде (2,4%) бірдей жиілікте пайда болды.

Протеинурия

Жүргізілген еммен байланысты протеинурияның дамуы III фазаның плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулерде плацебо қабылдағандармен салыстырғанда Лонсурф (1,8%) қабылдаған пациенттерде жиі байқалды (0,9%); барлық жағдайлар 1 немесе 2 ауырлық дәрежесінде болды (4.4-бөлімді қараңыз).

Бевацизумабпен біріктірілімде клиникалық зерттеуде Лонсурфты бевацизумабпен (0,4%) қабылдаған бір пациентте емдеуге байланысты 2-ші дәрежелі протеинурия туралы хабарланды, мұндай жағдайлар тек Лонсурфты қабылдаған пациенттерде тіркелмеген (4.4-бөлімді қараңыз).

Сәулемен емдеу

RECURSE зерттеулерінде бұрын сәулемен ем қабылдаған пациенттерде, бұдан бұрын сәулемен ем қабылдамаған пациенттермен салыстырғанда, барлық гематологиялық ЖР және миелосупрессиямен байланысты жағымсыз реакциялардың даму жиілігінің едәуір жоғары болатындығын байқалды (сәйкесінше, 49,2%-ға қарсы 54,6%). Фебрильді нейтропенияның жиілігі алдыңғы сәулелік емсіз пациенттерге қарағанда Лонсурфты сәулелік емнен кейін қабылдаған пациенттер тобында жоғары болғанын атап өткен жөн. Бевацизумабпен біріктірілім үшін SUNLIGHT клиникалық зерттеуінде екі топтағы алдыңғы сәулелік емдеу жоқ пациенттермен салыстырғанда, бұрын сәулелік еммен емделген пациенттерде барлық гематологиялық және миелосупрессивті ЖР даму жиілігінің жоғарылауы байқалмады: бевацизумабпен Лонсурф (73,7% қарсы 77,4%) және тек Лонсурфпен емделген пациенттерде (64,7% қарсы 67,7%).

Операция жасалмайтын таралған немесе қайталанатын колоректальді обыры бар пациенттерде препаратты тіркеуден кейін қолдану тәжірибесі

Лонсурф оны тіркегеннен кейін алған пациенттерде өкпенің интерстициялық ауруы жағдайлары сипатталған.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалану

Клиникалық зерттеулер барысында Лонсурфтың ең жоғары дозасы тәулігіне ДБА шаққанда 180 мг/м² құрады.

Симптомдары

Артық дозалану жағдайларының аясында тіркелген ЖР препарат қауіпсіздігінің анықталған бейініне сәйкес келді.

Артық дозаланудың күтілген негізгі асқынуы сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі болып табылады.

Емі

Лонсурфтың артық дозалануын емдеу үшін антидоттар жоқ.

Артық дозалануды емдеуге байқалатын клиникалық көріністерді түзетуге және олардың ықтимал асқынуының алдын алуға бағытталған дәстүрлі емдік және демеуші медициналық іс-шаралар қамтылуы тиіс.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Антиметаболиттер. Пиримидин аналогтары. Трифлуридин, біріктірілімдері.

АТХ коды L01BC59

Әсер ету механизмі

Лонсурф тимидин, трифлуридин негізіндегі нуклеозидтің ісікке қарсы аналогынан және тимидинфосфорилаза (ТФ) тежегішінен, типирацил гидрохлоридінен, молярлық қатынаста 1:0,5 (массалық қатынасы 1:0,471) тұрады.

Обыр жасушаларына енгеннен кейін тимидинкиназа трифлуридинді фосфорландырады, содан кейін жасушаларда дезоксирибонуклеин қышқылының (ДНҚ) субстратына метаболизденеді және ДНҚ-ға тікелей қосылады, осылайша ДНҚ функциясын бұзады және жасушалар пролиферациясының алдын алады.

Алайда, пероральді қабылдағаннан кейін трифлуридин ТФ әсерінен тез ыдырайды және бауыр арқылы алғаш өту кезінде оңай метаболизденеді; сондықтан препараттың құрамына ТФ тежегіші типирацил гидрохлориді кіреді.

Клиникаға дейінгі зерттеулер барысында трифлуридин/типипирацил гидрохлориді дәрілік препараты колоректальді обыр жасушаларының 5-фторурацилге (5-ФУ) сезімтал және резистентті желілеріне қатысты ісікке қарсы белсенділікті көрсетті.

Адам ісіктерінің бірнеше ксенотрансплантаттарына қатысты трифлуридин/типипирацил гидрохлориді дәрілік препаратының цитоубыттылық белсенділігі ДНҚ-ға енгізілген трифлуридин мөлшерімен едәуір дәрежеде байланысты болды. Бұл әсер ету механизмі препарат үшін негізгі болып табылатынын көрсетеді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Кеш сатыдағы ірі ісіктері бар пациенттерде ашық клиникалық зерттеу нәтижелері бойынша Лонсурф плацебомен салыстырғанда *QT/QTc* аралығының ұзаруына клиникалық маңызды әсер еткен жоқ.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

МКРО

Плацебомен салыстырғанда монотерапиядағы Лонсурфтың III фазасының рандомизацияланған зерттеуі

Лонсурфтың клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі бұрын ем қабылдаған МКРО бар пациенттерде III фазаның халықаралық, рандомизацияланған, салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеуінде (RECOURSE) бағаланды. Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі жалпы өміршеңдік (ЖӨ) болды, ал тиімділіктің қосымша соңғы нүктелері аурудың өршілсіз өміршеңдік (АӨӨ), жауаптың жалпы жиілігі (ЖЖЖ) және ауруды бақылау жиілігі (АБЖ) болды.

Жалпы алғанда 800 пациент Лонсурф (n=534) плюс оңтайлы демеуші ем (ОДЕ) немесе плацебо (n= 266) плюс ОДЕ дәрілік препаратын қабылдау үшін 2:1 қатынасында

рандомизацияланды. Лонсурф препаратының дозасын таңдау бастапқы бір реттік дозасы 35 мг/м² ДЕ болатын ОДЕ негізделген. Зерттелетін дәрілік препарат тәулігіне екі рет таңғы және кешкі ас ішкеннен кейін 2 апта бойы (2 күндік үзіліспен аптасына 5 күн) кейіннен 14 күндік аралықпен, осы циклды әрбір 4 апта сайын қайталай отырып, пероральді қабылданды. Пациенттер емді аурудың өршуіне дейін немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін жалғастырды (4.2-бөлімді қараңыз).

Клиникалық зерттеулерде рандомизацияланған 800 пациенттің 61%-ы еркектер, 58%-ы еуропалық/ақ нәсілділер болды, 35%-ның шығу тегі азиялық/шығыстық болды және 1%-ы қара терілілер/афроамерикалықтар болды, жас медианасы 63 жасты құрады және барлық пациентте АҚШ-тың біріктірілген онкологиялық шығыстық тобының (ECOG) жіктемесі бойынша, бастапқы жалпы жағдайдың (ЖЖ) деңгейі 0 немесе 1 құрады. Аурудың алғашқы орныққан жері тоқ ішек (62%) немесе тік ішек (38%) болды. Клиникалық зерттеуді бастаған сәтте KRAS статусы (KRAS-протоонкоген генінің мутациялық статусы, ақуыздар тұқымдастығының өкілі) жабайы типті (49%) немесе мутант типті (51%) болды. Метастаздық ауруларды емдеудің мұның алдындағы желісі санының медианасы 3 құрады. Лонсурф тобындағы пациенттердің 18%-ы бұдан бұрын емдеудің 2 сызбасын, 22%-ы 3 сызбасын, 60%-ы 4 сызбасын және одан көбірегін алған. Барлық пациенттер бұрын фторпиримидин, оксалиплатин және иринотекан негізінде химиотерапия қабылдаған. 1 пациенттен басқа, барлығы бевацизумаб қабылдаған, және жабайы типті KRAS ісіктері бар 2 пациенттен басқа, барлығы панитумумаб немесе цетуксимаб қабылдаған. Емдеудің 2 тобы демографиялық сипаттамасына және аурудың бастапқы сипаттамасына қатысты ұқсас болды.

Жоспарланғандағы сияқты жүргізілген клиникалық зерттеулерде ЖӨ талдау 72% (N = 574) оқиғада Лонсурфты плюс ОДЕ тобы үшін өміршеңдіктің, плацебо плюс ОДЕ тобымен (қауіптер қатынасы: 0,68, 95% сенімді аралық [CA] [0,58 - 0,81]; p < 0,0001) салыстырғанда, клиникалық және статистикалық тұрғыдан маңызды артықшылығын көрсетті; 5,3 аймен салыстырғанда, ЖӨ медианасын 7,1 ай; 1 жылдық өміршеңдігі, сәйкесінше, 17,6% және 26,6%. АӨӨ Лонсурфты плюс ОДЕ қабылдаған пациенттерде (қауіптер қатынасы: 0,48, 95 % CA [0,41 - 0,57], p < 0,0001) едәуір артты (7-кестені, 1-суретті және 2-суретті қараңыз).

7-кесте. МКРО бар пациенттерде III фазадағы клиникалық зерттеу (RECOURSE) деректері бойынша тиімділігінің нәтижелері

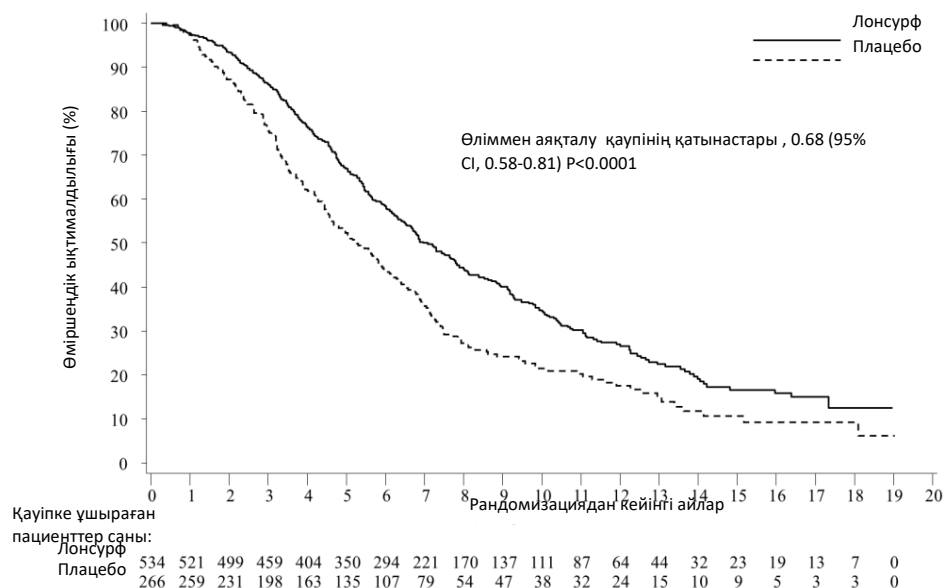
	Лонсурф плюс ОДЕ (N=534)	Плацебо плюс ОДЕ (N=266)
Жалпы өміршеңдік		
Өліммен аяқталу саны, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
ЖӨ медианасы (айлар) ^a [95% СА] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Салыстырмалы қауіп [95% СА]	0,68 [0,58, 0,81]	
p ^b мәні	< 0,0001 (1 жақты және 2 жақты критерийлер)	
Аурудың өршуінсіз өміршеңдік		
Аурудың өршу немесе өлім оқиғаларының саны, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
АӨӨ медианасы (айлар) ^a [95% СА] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Салыстырмалы қауіп [95% СА]	0,48 [0,41, 0,57]	
p ^b мәні	<0,0001 (1 жақты және 2 жақты критерийлер)	

^a Каплан-Мейер әдісімен есептеу

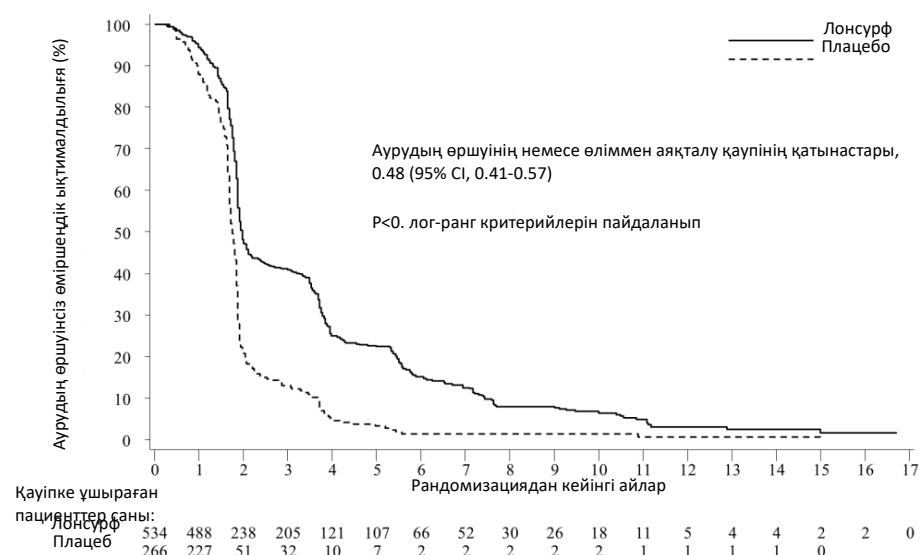
^b Букмеер және Кроули әдісі

^B Стратификацияланған log-ранг тесті (страта: KRAS статусы, алғашқы метастаздың білінген сәтінен бастап өткен уақыт, орнығуы)

1-сурет. МКРО (RECOURSE) бар пациенттерде ЖӨ Каплан-Мейер қисығы



2-сурет. МКРО (RECOURSE) бар пациенттерде аурудың өткізгіштігінің Каплан-Мейер қисығы



89%-ға орындалған оқиғада (n = 712) ЖӨ жаңартылған талдау нәтижелері Лонсурф плюс ОДЕ-ні қолданғанда, плацебо плюс ОДЕ-мен (қауіптер қатынасы: 0,69; 95% СА (0,59-дан 0,81-ге дейін) p < 0,0001) салыстырғанда, өміршеңдіктің клиникалық және статистикалық елеулі артықшылығы болатындығын айғақтады; 5,2 аймен салыстырғанда, ЖӨ медианасы 7,2 ай; 1 жылдық өміршеңдігі, сәйкесінше, 16,6% және 27,1%.

ЖӨ және АӨӨ қатысты артықшылықтар нәсілі, географиялық аумағы, жасы (< 65; ≥ 65), жынысы, ECOG жіктемесі бойынша денсаулық жағдайы, KRAS статусы, алғашқы метастаз байқалған сәттен бастап өткен уақыты, метастаздық ошақтар саны бойынша және алғашқы ісіктің орнығуы бойынша қосалқы топтарды қоса, тиісінше пациенттердің барлық қосалқы топтарында байқалды. Лонсурфты қолданған кезде өміршеңдікке қатысты артықшылықтар барлық маңызды болжамды факторларды, атап айтқанда: алғашқы метастазды анықтаған сәттен бастап өткен уақытты, ECOG жіктемесі бойынша денсаулық жағдайы жөніндегі статусты және метастаздық ошақтар санын ескере отырып, түзеткеннен кейін сақталды (салыстырмалы қауіп: 0,69; 95% СА [0,58 - 0,81]). Рандомизацияланған барлық пациенттердің алпыс бір пайызы (61%, N = 485) рандомизация алдында емдеудің соңғы режимінің бөлігі ретінде фторпиримидин қабылдаған, олардың 455 (94%) рандомизация кезінде фторпиримидинге рефрактерлі болды. Лонсурфты қолданғанда осы пациенттердің ішінде ЖӨ қатысты артықшылықтар сақталды (қауіптер қатынасы: СА 95% болғанда 0,75; [0,59 - 0,94]).

Рандомизацияланған барлық пациенттердің он сегіз пайызы (18%, n = 144) рандомизацияға дейін регорафениб қабылдаған. Лонсурфты қолданғанда осы пациенттердің ішінде ЖӨ қатысты артықшылықтар сақталды (қауіптер қатынасы: 0,69; 95% СА [0,45 - 1,05]). Бұрын регорафениб қабылдаған пациенттерде де әсері сақталды (қауіптер қатынасы: СА 95% болғанда 0,69; [0,57 - 0,83]).

Лонсурф препаратын қабылдаған пациенттерде АБЖ (толық жауап, ішінара жауап немесе ауруды тұрақтандыру) мәні жоғары болды (16% салыстырғанда, 44%, p < 0,0001). Лонсурфпен плюс ОДЕ-мен емдеу, плацебо плюс ОДЕ-мен емдеумен салыстырғанда, ECOG (OC) <2 жіктемесі бойынша жалпы денсаулық жағдайы ұзақтығының статистикалық тұрғыдан артуына әкелді. OC ≥ 2 тіркеуге дейінгі уақыт медианасы Лонсурф тобы үшін және плацебо тобы үшін, сәйкесінше, 5,7 айды және 4,0 айды құрады (салыстырмалы қауіп 0,66 (95% СА: [0,56, 0,78]), p < 0,0001).

Лонсурф монотерапиясымен салыстырғанда бевацизумабпен біріктірілімде Лонсурфтың III фазасының рандомизацияланған зерттеуі

Лонсурф монотерапиясымен салыстырғанда бевацизумабпен біріктірілімде Лонсурфтың клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі бұрын ісіктегі «жабайы» типті RAS гені бар пациенттерде фторпиримидин, иринотекан, оксалиплатин, VEGF қарсы моноклоналды антиденелер және/немесе EGFR қарсы моноклоналды антиденелер сияқты кең таралған ауруды жүйелі емдеудің ең көп екі сызбасын алған МКРО бар пациенттерде III фазаның халықаралық, рандомизацияланған, ашық клиникалық зерттеуде (SUNLIGHT) бағаланды. Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі ЖӨ болды, ал тиімділіктің негізгі екінші соңғы нүктесі YӨ болды.

Лонсурфты бевацизумабпен (N = 246) немесе Лонсурф монотерапиясымен (N = 246) қабылдау үшін барлығы 492 пациент 1:1 қатынасында рандомизацияланған.

Пациенттер әрбір 28 күндік циклдің 1-ден 5-ке дейінгі және 8-ден 12-ге дейінгі күндері күніне екі рет жеке пероральді тағайындалған немесе бевацизумабпен бірге (5 мг/кг), әр 4 апталық циклдің әр 2 аптасында (1 және 15 күндерде) вена ішіне енгізілетін Лонсурфты (бастапқы дозасы 35 мг/м²) қабылдады. Пациенттер емді аурудың үдеуіне дейін немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін жалғастырды (4.2-бөлімді қараңыз). Бевацизумабпен монотерапияға жол берілмеді.

Бастапқы сипаттамалар жалпы екі топ арасында теңдестірілген. Орташа жасы 63 жасты құрады (диапазоны: 20-90), 44 % ≥ 65 жас және 12% ≥ 75 жас, пациенттердің 52% еркек және 95% - ақ, 46% ECOG PS 0 және 54 % ECOG PS 1 болды. Аурудың бастапқы орналасуы тоқ ішек (73 %) немесе тік ішек (27%) болды. Жалпы пациенттердің 71 % RAS генінде мутациясы бар ісік болды. Емдеудің орташа ұзақтығы Лонсурф-бевацизумаб тобында 5 ай және Лонсурф тобында 2 ай болды. Жалпы алғанда, пациенттердің 92 % бұрын кең таралған колоректалды обырды ісікке қарсы емдеудің екі сызбасын қабылдаған, 5% - ы бір және 3% - ы екіден көп қабылдаған. Барлық пациенттер

фторпиримидинді, иринотеканды және оксалиплатинді алдын ала қабылдады, 72 % VEGF қарсы моноклоналды антиденелерді алдын ала қабылдады, ісіктегі «жабайы» типті RAS генімен ауыратын пациенттердің 94% - ы EGFR қарсы моноклоналды антиденелерді алдын ала алды.

Лонсурф бевацизумабпен біріктірілімде Лонсурф монотерапиясымен салыстырғанда ЖӨ және ҮӨ статистикалық маңызды жақсаруына әкелді (8-кестені және 3 және 4-суреттерді қараңыз).

8 - кесте. МКРО бар пациенттерде III фазаның клиникалық зерттеу (SUNLIGHT) деректері бойынша тиімділік нәтижелері

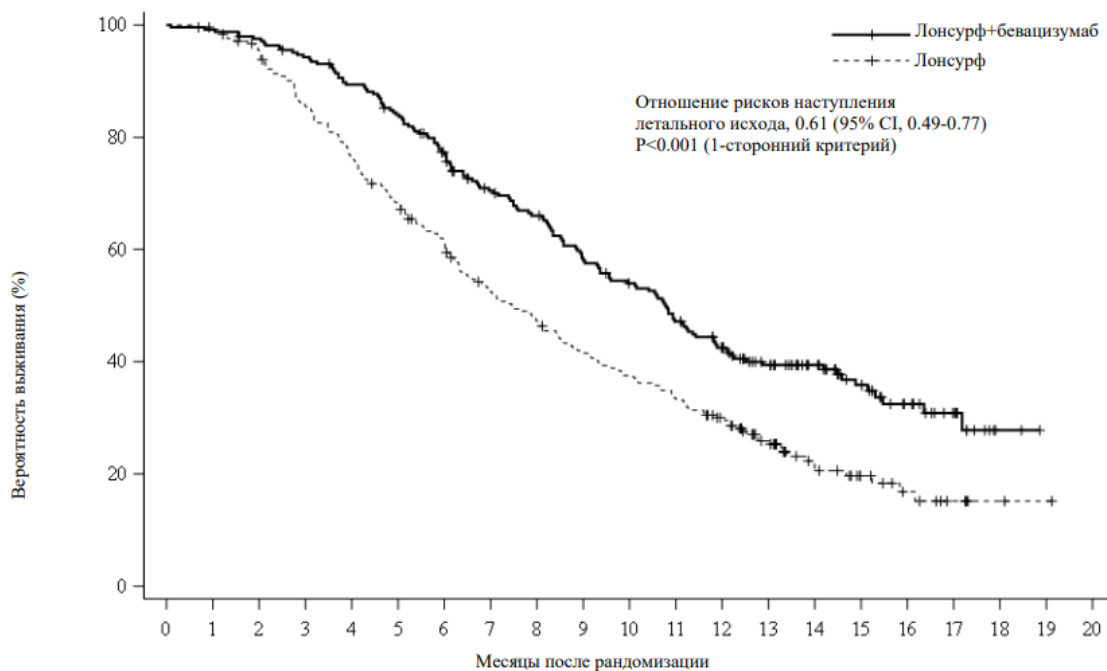
	Лонсурф плюс бевацизумаб (N = 246)	Лонсурф (N = 246)
Жалпы өміршеңдік		
Өліммен аяқталған жағдайлар саны, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
ЖӨ медианасы (айлар) ^a [95 % СА] ^б	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Салыстырмалы қауіп [95 % СА]	0,61 [0,49, 0,77]	
p ^в мәні	< 0,0001 (1-жақты критерий)	
Аурудың үдеуінсіз өміршеңдік (бір зерттеушіге)		
Аурудың үдеуі немесе өлім оқиғаларының саны, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
ҮӨ медианасы (айлар) ^a [95 % СА] ^б	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Салыстырмалы қауіп [95 % СА]	0,44 [0,36, 0,54]	
p ^в мәні	< 0,001 (1-жақты критерий)	

^a Каплан-Мейер әдісімен есептеу

^б Букмеер және Кроули әдісі

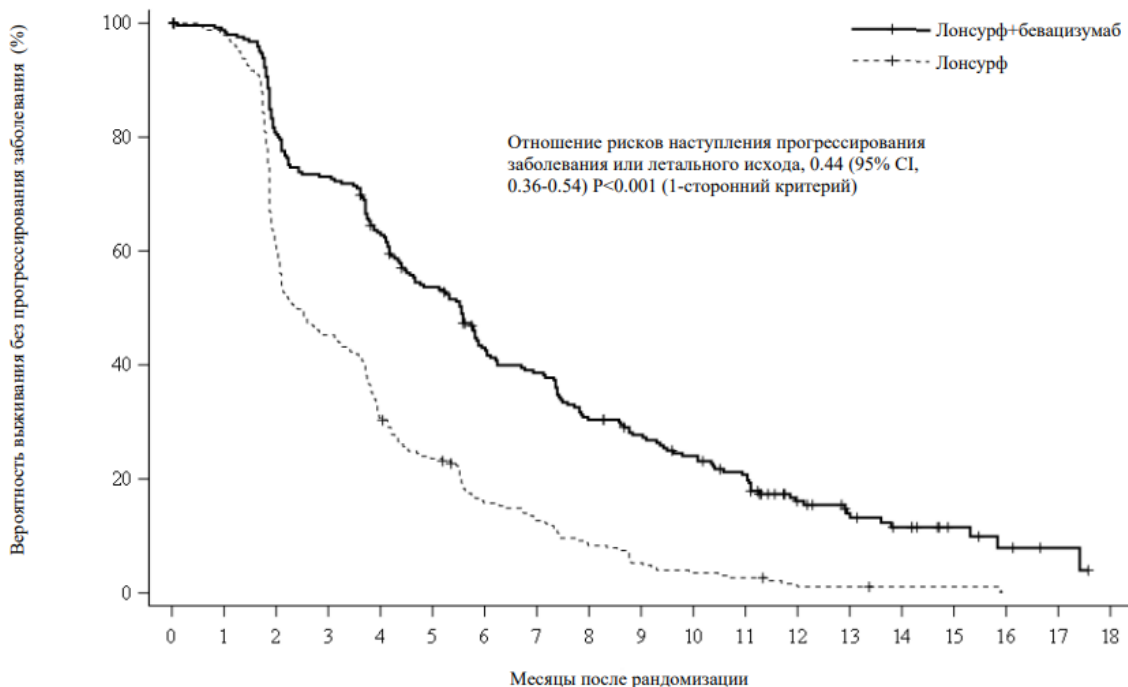
^в Стратификацияланған log-ранг тесті (страта: орналасуы, бірінші метастаз анықталған сәттен бастап уақыт, RAS статусы)

3 - сурет. МКРО бар пациенттерде ЖӨ Каплан-Мейер қисықтары (SUNLIGHT)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Лонсурф+бевацизумаб	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
Лонсурф	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

4 - сурет. МКРО бар пациенттерде ҮӨШ ауруларының Каплан-Мейер қисықтары (SUNLIGHT)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Лонсурф+бевацизумаб	246	242	198	179	153	128	99	89	70	61	52	43	25	18	13	7	4	2	0
Лонсурф	246	236	147	109	74	56	36	29	19	12	8	6	2	2	1	1	0	0	0

Жынысты, жасты (< 65, ≥ 65 жас), бастапқы аурудың орналасуын (оң жақта, сол жақта), ECOG бойынша статус (0, ≥ 1), алдыңғы хирургиялық резекцияда, метастаз ошақтарының санын (1-2, ≥ 3), нейтрофилдер мен лимфоциттердің қатынасы (NLR < 3,

NLR ≥ 3), метастаздық препараттармен емдеудің алдыңғы сызбаның саны (1, ≥ 2), BRAF онкогенінің күйі, микросателлиттік тұрақсыздық күйі (MSI), алдыңғы бевацизумабпен емдеуді және кейінгі регорафенибпен емдеуді қоса, ЖӨ артықшылықтары және YӨШ рандомизацияның барлық қабаттарында және алдын ала анықталған қосалқы топтарда дәйекті түрде байқалды.

Асқазанның метастаздық обыры

Лонсурфтың клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігі фторпиримидин негізіндегі химиотерапияны қоса, бұрын асқазанның метастаздық обыры бар (гастроэзофагеальді өтістің аденокарциномасын қоса) ем қабылдаған пациенттерде III фазаның (TAGS) рандомизацияланған, қосарлы жасырын, плацебо-бақыланатын халықаралық клиникалық зерттеуінде, платина және таксана немесе иринотекана, сондай-ақ, егер қолданылса, адамның эпидермалық өсу факторының 2 типті рецепторына бағытталған ем (HER2) бағаланды.

Тиімділіктің бастапқы соңғы нүктесі ЖӨ болды, ал тиімділіктің қосымша соңғы нүктелері АӨӨ, ЖЖЖ, АБЖ, ECOG ≥ 2 функционалды жағдайының нашарлауына дейінгі уақыт және өмір сапасы болды. 1.1-нұсқадағы ірі ісіктердің (RECIST) жауабын бағалау критерийлеріне сәйкес ісіктерді бағалауды пациенттің орналасқан жері бойынша зерттеуші/рентгенолог әр 8 апта сайын жүргізді.

Жалпы алғанда 507 пациент Лонсурфты қабылдау үшін (n=337) плюс оңтайлы демеуші ем (ОДЕ) немесе плацебо (n=170) плюс ОДЕ 2:1 қатынасында рандомизацияланды. Лонсурфтың дозасын таңдау бастапқы бір реттік дозасы 35 мг/м² ДБА болатын ДЕ негізделген. Зерттелетін дәрілік препарат тәулігіне екі рет таңғы және кешкі ас ішкеннен кейін 2 апта бойы (2 күндік үзіліспен аптасына 5 күн) кейіннен 14 күндік аралықпен, осы циклды әрбір 4 апта сайын қайталай отырып, пероральді қабылданды. Пациенттер емді аурудың өршуіне дейін немесе қолайсыз уыттылықтың дамуына дейін жалғастырды (4.2-бөлімді қараңыз).

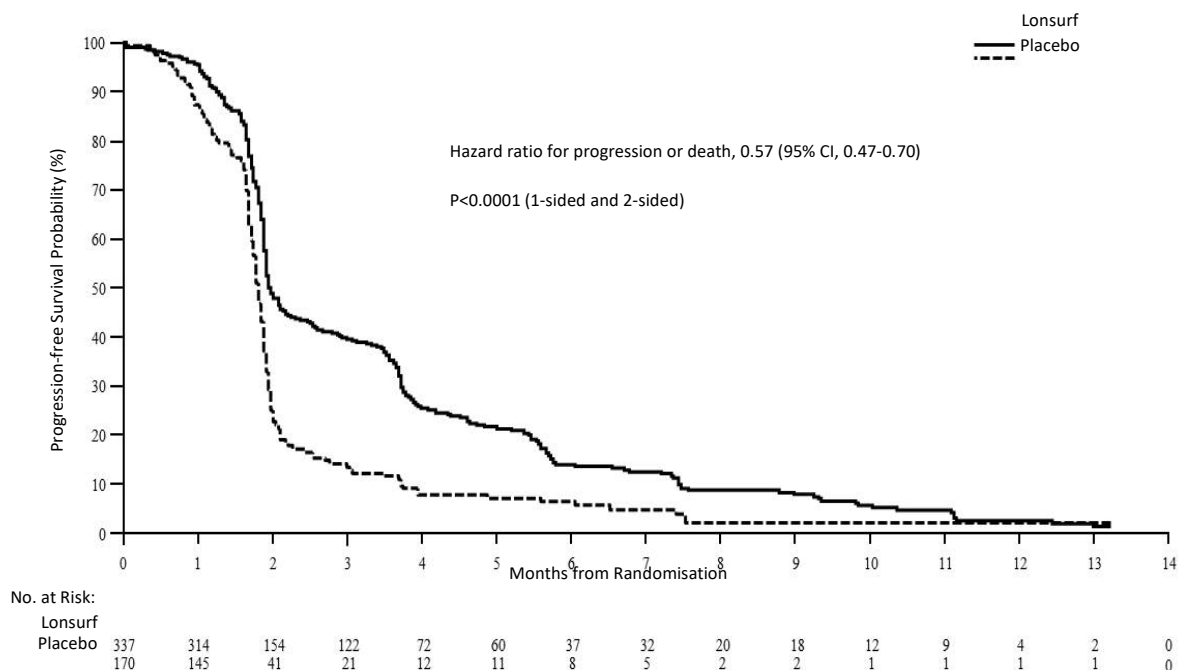
Клиникалық зерттеуде рандомизацияланған 507 пациенттің 73% - ы ер адамдар, 70% - ы ақ, 16% - ы азиялық және <1% - ы қара денелі/африкалық американдықтар, жас медианасы 63-ті құрады және барлық пациенттерде АҚШ-тың шығыс Біріккен онкологиялық тобының (ECOG) жіктемесі бойынша функционалды статусының (ФС) бастапқы деңгейі 0 немесе 1 құрады. Аурудың бастапқы локализациясы асқазан (71,0%) немесе гастроэзофагеальді ауысу (28,6%) немесе екі локализация (0,4%) болды. Метастаздық ауруды емдеудің алдыңғы тізбектерінің медианасы 3 болды. Пациенттердің барлығы дерлік (99,8%) бұрын фторпиримидин негізінде химиотерапия алған, 100% алдыңғы платина емін қабылдаған және 90,5% алдыңғы таксан емін қабылдаған. Пациенттердің шамамен жартысы (55,4%) бұрын иринотекан алған, 33,3% бұрын рамукирумаб алған және 16,6% бұрын HER2-таргеттік ем алған. Емнің 2 тобы аурудың демографиялық және бастапқы сипаттамаларына қатысты салыстырылды.

76% (n=384) оқиғалар үшін жоспарланғандай жүргізілген клиникалық зерттеудегі ЖӨ талдауы Лонсурф плюс ОДЕ плацебо плюс 0,69 (95% СА: 0,56, 0,85; 1 - және 2-үшінші тарап нәтижелері р сәйкесінше 0,0003 және 0,0006 болды), бұл Лонсурф тобында өлім қаупінің 31% төмендеуіне сәйкес келді. ЖӨ медианасы плацебо тобы үшін 3,6 аймен (95% СА: 3,1, 4,1) салыстырғанда Лонсурф тобы үшін 5,7 айды (95% СА: 4,8, 6,2) құрады; 1 жылдық өміршеңдік деңгейі сәйкесінше 21,2% және 13,0% құрайды.

АӨӨ Лонсурф плюс ОДЕ (ОР 0,57; 95% СА [0,47-0,70]; p<0,0001 (9-кестені, 5-суретті және 6-суретті қараңыз) қабылдаған пациенттерде плацебо плюс ОДЕ салыстырғанда едәуір артты.

9-кесте-Асқазанның метастаздық обыры бар пациенттерде III фазаның (TAGS) клиникалық зерттеу деректері бойынша тиімділік нәтижелері

6-сурет-Асқазанның метастаздық обыры (TAGS) бар пациенттерде АӨӨ Каплан-Мейердің қисықтары



Негізінен ЖӨ және ОДЕ қатысты барлық страттарда және жынысын, жасын (<65; ≥65 жас), этникалық шығу тегін, ECOG ФС, рамуцирумабпен алдыңғы емдеуді, иринотеканмен алдыңғы емдеуді, алдыңғы сызбалардың санын (2; 3; ≥ 4), асқазанның алдыңғы резекциясын, бастапқы ісіктің орналасқан жерін (асқазан, гастроэзофагеальді ауысу) және HER2 статусын қоса, алдын ала анықталған қосалқы топтардың көбінде байқалды.

ОӘБ көрсеткіші (толық жауап + ішінара жауап) Лонсурф қабылдаған пациенттерде елеулі жоғары болған жоқ (2,1% - бен салыстырғанда 4,5%, $p=0,2833$ мәні), бірақ ЧКЗ көрсеткіші (толық жауап немесе ішінара жауап немесе тұрақты ауру) Лонсурф қабылдаған пациенттерде елеулі жоғары болды (14,5% қарсы 44,1%%, $p < 0,0001$).

ECOG ФС ≥2-ге дейін нашарлағанға дейінгі орташа уақыт плацебо тобы үшін 2,3 аймен салыстырғанда Лонсурф тобы үшін 4,3 айды құрады, ОР 0,69 (95% СА: 0,562, 0,854), $p = 0,0005$ мәні.

Балалар

Лонсурф балалардың бір немесе бірнеше қосалқы топтарында зерттелмеген. 4.2 Балаларда қолдану бойынша бөлімін қараңыз.

Егде жастағы пациенттер

Лонсурф қабылдаған 75 жастан асқан пациенттер бойынша шектеулі деректер бар:

- (87 пациент (10 %) RECURSE және TAGS клиникалық зерттеулерінің біріктірілген деректерінде, оның ішінде 2 пациент 85 жастан асқан. Лонсурф препаратын қолданудың ЖӨ әсері 65 жасқа дейінгі және 65 жастан асқан пациенттерде ұқсас болды.

- SUNLIGHT клиникалық зерттеуіндегі 58 пациент (12 %) 75 жастан асқан, оның ішінде 1 пациент 85 жастан асқан. Лонсурфты бевацизумабпен біріктірілімде ЖӨ қолданудың әсері 65 жасқа дейінгі және 65 жастан асқан пациенттерде ұқсас болды.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Абсорбциясы

Лонсурфты радиоактивті көміртегімен [¹⁴C] таңбаланған трифлуридинмен бірге пероральді түрде қолданғаннан кейін қабылданған трифлуридиннің ең кемінде 57%-ы сіңді, және қабылданған дозаның тек 3%-ы ғана нәжіспен бірге шығарылған. Лонсурфты

[¹⁴C] таңбаланған типирацил гидрохлоридімен пероральді түрде қабылдағаннан кейін типирацил гидрохлоридінің ең кемінде 27%-ы және дозаның жалпы белсенділігінің 50%-ы нәжістен анықталды, бұл типирацил гидрохлоридінің асқазан-ішек жолында сіңірілуінің орташа деңгейде болатындығын айғақтайды.

Лонсурфтың бір реттік (ДБА шаққанда 35 мг/м²) дозасын қабылдағаннан кейін кеш сатылардағы ірі ісіктері бар пациенттерде қан плазмасында ең жоғары концентрацияға жетуінің орташа уақыты (T_{max}) трифлуридин және типирацил гидрохлориді үшін, сәйкесінше, 2 сағатқа және 3 сағатқа жуықты құрады.

Фармакокинетикалық зерттеулердің нәтижелері бойынша, Лонсурфты көп реттік (2 апта бойы тәулігіне екі рет ДБА шаққанда 35 мг/м² дозада (2 күндік үзіліспен аптасына 5 күн), кейіннен 14 күндік үзіліспен қабылдағаннан кейін, әрбір 4 апта сайын осы циклді қайталай отырып) қабылдағаннан кейін «концентрация-уақыт» қисығы астындағы аудан трифлуридин үшін 0- нүктесінен соңғы анықталған концентрацияға дейінгі (AUC_{0-last}) шамамен 3 есе көп болды, ал ең жоғары концентрация (C_{max}) Лонсурф препаратын көп реттік қабылдаудан кейін (1 циклдің 12-ші күні), бір реттік дозаны қабылдағаннан кейінгіге (1-ші циклдің 1-ші күні) қарағанда, шамамен 2 есе жоғары болды.

Алайда Лонсурфты қабылдаудың кейінгі циклдерінде (12 күн 2 және 3 цикл), трифлуридинде жиналып қалған кездегідей, типирацил гидрохлоридінде де жиналып қалу байқалған жоқ. Лонсурфты көп реттік (тәулігіне екі рет ДБА шаққанда 35 мг/м²) қабылдағаннан кейін кеш сатылардағы ірі ісіктері бар пациенттерде қан плазмасында ең жоғары концентрацияға жетудің орташа уақыты (T_{max}) трифлуридин және типирацил гидрохлориді үшін, сәйкесінше, 2 сағатқа және 3 сағатқа жуықты құрады.

Типирацил гидрохлоридінің әсері

Лонсурфты (ДБА шаққанда 35 мг/м²) бір реттік қабылдағанда, трифлуридинді (СДА шаққанда 35 мг/м²) бөлек қабылдаумен салыстырғанда, өзгергіштігінің азаюы аясында трифлуридиннің AUC_{0-last} орташа мәні 37 есеге, ал C_{max} 22 есеге артты.

Тамақтанудың әсері

Лонсурфты ДБА шаққанда 35 мг/м² бір реттік дозада қабылдағаннан кейін ірі ісіктері бар 14 пациентте стандартталған майы мол және калориясы жоғары тамақпен бірге қабылдағанда трифлуридин үшін қисық астындағы аудан AUC өзгерген жоқ, бірақ трифлуридиннің C_{max} және типирацил гидрохлориді үшін C_{max} және AUC, препаратты ашқарынға қабылдағаннан кейінгі осы параметрлермен салыстырғанда, шамамен 40%-ға төмендеді. Клиникалық зерттеулерде Лонсурф таңертеңгі және кешкі ас ішкеннен кейін 1 сағат ішінде қабылданды (4.2 бөлімді қараңыз).

Таралуы

Адамда трифлуридин қан плазмасы ақуыздарымен, негізінен қан сарысуының альбуминдерімен 96%-дан көбірек байланысқа түсті. Типирацил гидрохлоридінің қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 8%-дан азды құрады. Лонсурфтың (ДБА шаққанда 35 мг/м²) бір реттік дозасын қабылдағаннан кейін кеш сатыдағы ірі ісіктері бар пациенттерде трифлуридин және типирацил гидрохлориді үшін болжамды таралу көлемі (Vd/F), сәйкесінше, 21 л және 333 л құрады.

Биотрансформациясы

Трифлуридин негізінен ТФ арқылы метаболизденіп, белсенді метаболит емес FTY түзеді. Сіңгеннен кейін трифлуридин метаболизденеді және несеппен бірге FTY изомерлері және трифлуридин глюкурониді түрінде шығарылады. Басқа да негізгі емес метаболиттер - 5-карбоксиурацил және 5-карбокси-2'-дезоксуридин табылды, бірақ олардың қан плазмасындағы және несептегі концентрациялары төмен немесе қалдық іздері ғана болды.

Типирацил гидрохлориді S9 адамның бауыр фракциясында немесе адамның криоконсервацияланған гепатоциттерінде метаболизденбейді. Типирацил гидрохлориді негізгі компонент болып табылады, ал 6-гидроксиметилурацил негізгі метаболит, ол адамның қан плазмасында, несепінде және нәжісінде өзгермеген күйінде анықталды.

Элиминациясы

Лонсурфты ұсынылған дозада көп реттік қабылдаудан кейін және стандартты дозалау режимінде трифлуридиннің орташа жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) 1-циклдің 1-ші күні және 1-ші циклдің 12-ші күні, сәйкесінше, 1,4 сағатты және 2,1 сағатты құрады. Типирацил гидрохлориді үшін $T_{1/2}$ орташа мәні 1-циклдің 1-ші күні және 1-ші циклдің 12-ші күні, сәйкесінше, 2,1 сағатты және 2,4 сағатты құрады.

Лонсурфтың (ДБА шаққанда 35 мг/м^2) бір реттік дозасын қабылдағаннан кейін кеш сатыдағы ірі ісіктері бар пациенттерде пероральді түрде қабылдаған кездегі клиренсі (CL/F) трифлуридин және типирацил гидрохлориді үшін, сәйкесінше, сағатына 10,5 л және 109 л құрады.

Лонсурфтың бір реттік пероральді дозасын [^{14}C] таңбаланған трифлуридинмен бірге қабылдағаннан кейін радиоактивтіліктің жалпы жиынтық бөлінуі қабылданған дозаның 60%-ын құрады. Бөлінген радиоактивтіліктің үлкен бөлігі 24 сағат ішінде несеппен бірге (қабылданған дозаның 55%-ы) шығарылды, ал нәжіспен және деммен шығарылатын ауамен бірге шығарылуы бірігіп 3%-дан азды құрады. Лонсурфтың бір реттік пероральді дозасын [^{14}C] таңбаланған типирацил гидрохлоридмен бірге қабылдағаннан кейін, шығарылған радиоактивтілік қабылданған дозаның 77%-ын құрады, оның 27%-ы несеппен және 50%-ы нәжіспен бірге шығарылды.

Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Дозаны таңдау бойынша жүргізілген зерттеулерде (тәулігіне екі рет ДБА шаққанда 15-тен 35 мг/м^2 дейін) трифлуридиннің AUC 0-ден 10 сағатқа дейін (AUC_{0-10}), дозаны арттыруға байланысты болжанғанға қарағанда, көбірек артуына беталысы болды; алайда трифлуридинді CL/F және Vd/F 20-дан 35 мг/м^2 дейінгі дозалар ауқымында тұтастай тұрақты болды. Трифлуридиннің және типирацил гидрохлоридінің басқа параметрлері дозалар шамасына пропорционалды болды.

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Жасы, жынысы және нәсілі

Популяциялық фармакокинетикалық (ФК) талдау нәтижелерінің негізінде трифлуридиннің немесе типирацил гидрохлоридінің ФК параметрлеріне жастың, жыныстың немесе нәсілдің клиникалық тұрғыдан маңызды ықпалы жоқ.

Бүйрек жеткіліксіздігі

RECORSE клиникалық зерттеуінде Лонсурфты қабылдаған 533 пациенттің 306 (57 %) пациентінде бүйрек функциясы қалыпты болды (КК ≥ 90 мл/мин), 178 (33%) пациентте бүйректің жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі байқалды (КК 60-тан 89 мл/мин-ге дейін), ал 47 (9%) бүйректің орташа дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі байқалған (КК 30-дан 59 мл/мин дейін) және 2 пациентке деректер болмаған. Бүйректің ауыр дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер клиникалық зерттеуге енгізілмеген.

Популяциялық ФК талдау нәтижелерінің негізінде бүйректің жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде Лонсурфтың экспозициясы (КК = 60-89 мл/мин) бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде экспозицияға ұқсас болды (КК ≥ 90 мл/мин). Лонсурфтың неғұрлым жоғары экспозициясы бүйректің орташа дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі (КК = 30-59 мл/мин) аясында байқалды. Есептелген КК трифлуридин мен типирацил гидрохлориді үшін соңғы екі модельде де трифлуридин мен типирацил клиренсі үшін маңызды параметр болды. Бүйрек жеткіліксіздігі жеңіл ($n=38$) және орташа ($n=16$) дәрежелі пациенттерде бүйрек функциясы қалыпты ($n=84$) пациенттерде AUC орташа қатынасы тиісінше трифлуридин үшін 1,31 және 1,43 және типирацил гидрохлориді үшін 1,34 және 1,65 құрады.

Арнайы зерттеуде трифлуридин мен типирацил гидрохлоридінің фармакокинетикасы бүйректің қалыпты функциясы (КК ≥ 90 мл/мин, $n = 12$), бүйректің жеңіл дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі (КК = 60-тан 89 мл/мин, $n = 12$), бүйректің орташа дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі (КК = 30-59 мл/мин, $n = 11$) немесе бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі (КК = 15-29 мл/мин, $n = 8$ бар онкологиялық науқастарды бағаланды).

Бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттер тәулігіне екі рет 20 мг/м² түзетілген бастапқы дозасын алды (жеке қауіпсіздік бейініне және төзімділігіне байланысты тәулігіне екі рет 15 мг/м² дейін төмендетілді). Қайталап енгізу кезінде бүйрек жеткіліксіздігінің әсері бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда тиісінше бүйректің орташа дәрежелі жеткіліксіздігі және бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде трифлуридиннің жалпы экспозициясының 1,6 және 1,4 есе ұлғаюы болды; C_{max} бірдей болып қалды. Бүйректің орташа дәрежелі жеткіліксіздігі және бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде типирацил гидрохлоридінің жалпы экспозициясы бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда тиісінше 2,3 және 4,1 есе жоғары болды; бұл бүйрек жеткіліксіздігінің жоғарылауымен төмен клиренске байланысты. ФК трифлуридин және типирацил гидрохлориді бүйрек ауруының терминальді сатысы бар пациенттерде зерттелмеген (КК <15 мл/мин немесе диализ қажет) (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

Популяциялық ФК талдау нәтижелерін негізге алсақ, сілтілік фосфатаза (СФ, 36-2322 Б/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ, 11-197 Б/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, 5-182 Б/л) және жалпы билирубин (0,17-3,20 мг/дл) деңгейлерін қоса, бауыр функциясының параметрлері трифлуридиннің немесе типирацил гидрохлоридінің ФК параметрлері үшін маңызды ковариат болмады. Теріс өзара байланысы бар трифлуридин клиренсіне сарысулық альбуминнің елеулі ықпал ететіндігі байқалды. Альбуминнің 2,2-ден 3,5 г/дл шегіндегі төмен мәндері үшін клиренсінің тиісті мәндері сағатына 4,2-ден 3,1 л-ге дейінді құрайды.

Арнайы клиникалық зерттеулерде трифлуридиннің және типирацил гидрохлоридінің ФК бауырдың жеңіл немесе орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар (Ұлттық обыр институтының [NCI] критерийлері бойынша, В және С тобы) онкологиялық науқастарда және бауыр функциясы қалыпты пациенттерде баға берілді. Елеулі өзгерістері бар шектеулі деректерді негізге алсақ, бауыр функциясы қалыпты пациенттерде, бауырдың жеңіл немесе орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттермен салыстырғанда, фармакокинетикалық параметрлерінде статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ. Трифлуридиннің және типирацил гидрохлоридінің ФК параметрлері және қандағы АСТ және/немесе жалпы билирубин деңгейлерінің арасында өзара байланыс байқалған жоқ. Трифлуридиннің және типирацил гидрохлоридінің жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) және жинақталу коэффициенті бауырдың жеңіл және орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде және бауыр функциясы қалыпты пациенттерде ұқсас болды.

Бауырдың жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозасын түзету қажет емес (4.2 бөлімді қараңыз).

Гастроэктомия

Популяциялық ФК талдауда гастроэктомияның ФК параметрлерге ықпалын зерттеу гастроэктомияны басынан кешірген пациенттер санының аздығы (жалпы санның 1%-ы) себебінен мүмкін болмады.

In vitro өзара әрекеттесуін зерттеулер

Трифлуридин ТФ субстраты болып табылады, бірақ СYP ферменттерімен метаболизденбейді. Типирацил гидрохлориді S9 адамның бауыр фракциясында да, криоконсервацияланған гепатоциттерінде де метаболизденбейді.

In vitro зерттеулер трифлуридин, типирацил гидрохлориді және FTY (трифлуридиннің белсенді емес метаболиті) СYP зерттелген (СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1 және СYP3A4/5) изотүрлерін тежемейтіндігін көрсетті. *In vitro* берілген баға трифлуридин, типирацил гидрохлориді және FTY адамның СYP1A2, СYP2B6 немесе СYP3A4/5 ферменттеріне индукциялық әсер бермегендігін көрсетті. Сондықтан трифлуридин және типирацил гидрохлориді СYP

арқылы дәрілік заттармен маңызды өзара әрекеттесуді туындатады немесе ұшыратады деп күтілмейді.

In vitro трифлуридин және типирацил гидрохлоридіне баға беру қармап қалу тасымалдаушыларын және адамның эффлюкстік тасымалдаушыларын (трифлуридинді MDR1, OATP1B1, OATP1B3 және BCRP-пен; типирацил гидрохлоридін OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 және BCRP-пен) пайдаланып жүргізілді. *In vitro* зерттеу нәтижелерін негізге алар болсақ, трифлуридин де, типирацил гидрохлориді де OCT2 және MATE1 қоспағанда, адамның қармап қалу тасымалдаушылары және эффлюкстік тасымалдаушылары үшін тежегіштер немесе субстраттар болып табылған жоқ. Типирацил гидрохлориді *in vitro* OCT2 және MATE1 тежегіші болып табылды, бірақ тепе-тең жағдайда адамның қан плазмасында C_{max} қарағанда, концентрациялары едәуір жоғары болды. Сондықтан ұсынылған дозаларда қолданғанда, OCT2 және MATE1 тежелуіне байланысты, оның басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуді туындатуы екіталай. OCT2 және MATE1 арқылы типирацил гидрохлоридін тасымалдауы Лонсурф® дәрілік препаратын OCT2 және MATE1 тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда өзгеруі мүмкін.

Фармакокинетикалық-фармакодинамикалық тәуелділігі

МКРО кезіндегі Лонсурфты қолданудың тиімділігі және қауіпсіздігі трифлуридин үшін AUC мәндерінің медианасы негізінде экспозициясы жоғары (медианадан жоғары) және экспозициясы төмен (медианасы да төмен) топтар арасында салыстырылды. AUC жоғары топта, AUC төмен топпен салыстырғанда, ЖӨ жоғары болып шықты (ЖӨ медианасы, сәйкесінше, 8,1 айға қарсы 9,3 айды құрады). Жоғарыда көрсетілген барлық AUC топтары кейінгі бақылаулардың барлық кезеңі ішінде, плацебо тобымен салыстырғанда, өте жақсы көрсеткіштерге ие болды. Нейтропенияның ≥ 3 дәрежесінің даму жиілігі AUC мәні жоғары трифлуридин тобында (47,8%), AUC мәні төмен (30,4 %) трифлуридин тобымен салыстырғанда, жоғары болды.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Көп рет енгізген кездегі уыттылығы

Трифлуридиннің/типипирацил гидрохлоридінің уыттылығына баға беру егеуқұйрықтарда, иттерде және маймылдарда жүргізілді. Анықталған нысана ағзалар лимфалық және қан түзу жүйелері және асқазан-ішек жолы болды. Барлық өзгерулер, атап айтқанда лейкопения, анемия, сүйек кемігінің гипоплазиясы, лимфалық және қан түзу тіндеріндегі және асқазан-ішек жолындағы атрофиялық өзгерістер дәрілік препаратты қолдануды тоқтатқаннан кейін 9 апта ішінде қайтымды болды. Трифлуридинді/типипирацил гидрохлоридін қабылдаған егеуқұйрықтардың тістері тарапынан тістің аққа боялу, сыну және дұрыс орналаспауы байқалды; бұл құбылыстар кеміргіштер үшін спецификалық деп саналады және мұның адамға қатысы жоқ.

Канцерогенез және мутагенез

Трифлуридиннің/типипирацил гидрохлоридінің канцерогендік потенциалына баға беруге ұзаққа созылатын зерттеулер жүргізілген жоқ. Бактериялардың кері мутациясына жүргізілген зерттеулер, сүт қоректілердің өсірінді жасушаларындағы хромосомдық аберрацияға жүргізілген зерттеулерде және тышқандардың микроядроларына жүргізілген зерттеулерде трифлуридиннің геноуытты екендігін көрсетті. Сондықтан Лонсурфты потенциалды канцерогенді препарат ретінде қарастырған жөн.

Репродуктивті уыттылығы

Жануарларға жүргізілген зерттеу нәтижелерінен еркек және ұрғашы егеуқұйрықтардың фертильділігіне трифлуридиннің және типипирацил гидрохлоридінің ықпалы көрінген жоқ. Дәрілік препаратты жоғары дозаларда қабылдаған егеуқұйрықтың ұрғашысында сары дененің және имплантацияланған эмбрион санының артуы жағымсыз құбылыс деп саналған жоқ (4.6 бөлімін қараңыз). Буаз егеуқұйрықтарда Лонсурф эмбрион мен шараналардың өлуін туындатқанын және клиникалықтан төмен дозаларда енгізгенде

эмбрион мен ұрықтарға қатысты уытты әсер бергенін көрсетті. Пери/постнатальді дамуға қатысты уыттылыққа зерттеулер жүргізілген жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Лонсурф, 15 мг + 6,14 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Таблетканың ядросы

Лактоза моногидраты

Желатинделген крахмал (жүгері)

Стеарин қышқылы

Үлбірлі қабық

Гипромеллоза 2910

Макрогол 8000

Титанның қостотығы (E171)

Магний стеараты

Таңбалауға арналған С4 сұр сиясының құрамында:

Шеллак

Темірдің қызыл тотығы бояғышы (E172)

Темірдің сары тотығы бояғышы (E172)

Титанның қостотығы (E171)

Индигокармин алюминий лагы (E132)

Карнауб балауызы

Тальк

Лонсурф, 20 мг + 8,19 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Таблетканың ядросы

Лактоза моногидраты

Желатинделген крахмал (жүгері)

Стеарин қышқылы

Үлбірлі қабық

Гипромеллоза 2910

Макрогол 8000

Титанның қостотығы (E171)

Магний стеараты

Таңбалауға арналған С4 сұр сиясының құрамында:

Шеллак

Темірдің қызыл тотығы бояғышы (E172)

Темірдің сары тотығы бояғышы (E172)

Титанның қостотығы (E171)

Индигокармин алюминий лагы (E132)

Карнауб балауызы

Тальк

6.2. Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан алюминий фольгадан жасалып, ылғалсіңіргіш қабатпен (кальций тотығы) ламинацияланған пішінді ұяшықты қаптамада.

2, 4 немесе 6 пішінді ұяшықты қаптама медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтану шаралары.

Таблеткаларды қолданғаннан кейін қолды жуу керек.

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды белгіленген тәртіппен жою керек. Препаратты тұрмыстық қалдықтармен бірге тастауға немесе кәрізге тастауға болмайды. Мүмкіндігінше дәрілік препараттарды утилизациялау үшін арнайы жүйелерді пайдалану қажет.

6.7. Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Лаборатории Сервье, Франция/

Les Laboratoires Servier, France

50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Сервье Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы

050020, Алматы қ., Достық д-лы, 310г, Бизнес орталық, 3- қабат

Тел.: +7 (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: +7 (727) 386 76 67

kazadinfo@servier.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№026418

ҚР-ДЗ-5№026424

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 26.12.2024, 27.12.2024

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады

<http://www.ndda.kz>