

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
10.02.2023 № 271
Реєстраційне посвідчення
№ UA/16712/01/01
№ UA/16712/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
08.02.2024 № 214

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лансурф® 15 мг/6,14 мг (Lonsurf® 15 mg/6.14 mg)
Лансурф® 20 мг/8,19 мг (Lonsurf® 20 mg/8.19 mg)

Склад:

діючі речовини: трифлуридин (trifluridine)/типірацил (tipiracil);

Лансурф 15 мг/6,14 мг: 1 таблетка містить 15 мг трифлуридину та 6,14 мг типірацилу (у вигляді 7,065 мг типірацилу гідрохлориду);

Лансурф 20 мг/8,19 мг: 1 таблетка містить 20 мг трифлуридину та 8,19 мг типірацилу (у вигляді 9,420 мг типірацилу гідрохлориду);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний), кислота стеаринова;

плівкова оболонка для таблеток по 15 мг/6,14 мг: гіпромелоза, макрогол (8000), титану діоксид (E 171), магнію стеарат;

плівкова оболонка для таблеток по 20 мг/8,19 мг: гіпромелоза, макрогол (8000), титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), магнію стеарат;

чорнило сірого кольору для нанесення маркування: шелак, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171), індигокарміну алюмінієвий лак (E 132), віск карнаубський, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Лансурф 15 мг/6,14 мг: двоопукла таблетка круглої форми, вкрита плівковою оболонкою білого кольору, з маркуванням «15» на одному боці і «102» та «15 mg» – на іншому, нанесеним сірим чорнилом;

Лансурф 20 мг/8,19 мг: двоопукла таблетка круглої форми, вкрита плівковою оболонкою блідо-червоного кольору, з маркуванням «20» на одному боці і «102» та «20 mg» – на іншому, нанесеним сірим чорнилом.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Антиметаболіти. Структурні аналоги піримідину; трифлуридин, комбінації. Код АТХ L01B C59.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. До складу Лансурфу входить антинеопластичний тимідиновий аналог нуклеозиду трифлуридин та інгібітор тимідинфосфорилази (TPase) типірацилу гідрохлорид у молярному співвідношенні 1:0,5 (масове співвідношення 1:0,471). Після

проникнення в ракові клітини трифлуридин фосфорилується тимідинкіназою, потім метаболізується в клітинах у субстрат дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та вбудовується безпосередньо в ДНК, таким чином порушує функцію ДНК та запобігає проліферації клітин. Проте після перорального застосування трифлуридин швидко розпадається під дією тимідинфосфорилази та швидко метаболізується. Через це до складу препарату було включено інгібітор тимідинфосфорилази типірацилу гідрохлорид.

У доклінічних дослідженнях комбінація трифлуридин/типірацилу гідрохлорид продемонструвала протипухлинну дію до клітинних ліній колоректального раку, як чутливих до 5-фторурацилу (5-FU), так і стійких до нього.

Цитотоксична активність трифлуридину/типірацилу гідрохлориду проти кількох ксенотрансплантатів пухлин людини сильно корелювала з кількістю трифлуридину, включеного в ДНК, що свідчить про основний механізм дії.

Фармакодинамічні ефекти. У ході відкритого дослідження за участю пацієнтів із поширеними солідними пухлинами не відзначалося клінічно значущого впливу Лансурфу на подовження QT/QTc інтервалу порівняно з плацебо.

Клінічна ефективність і безпека

Метастатичний колоректальний рак

Рандомізоване дослідження III фази застосування Лансурфу у монотерапії порівняно з плацебо

Клінічна ефективність і профіль безпеки застосування Лансурфу оцінювалися в ході міжнародного, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження III фази (RECOURSE) за участю 800 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше отримували лікування цього захворювання. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (ЗВ), а вторинними кінцевими точками були виживаність без прогресування захворювання (ВБП), показник загальної відповіді та показник контролю захворювання. Пацієнти продовжували лікування до появи прогресії захворювання або виникнення неприйнятної токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Вихідний функціональний статус (PS) за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) всіх пацієнтів був 0 або 1. Первинним осередком захворювання були товста кишка (62 %) або пряма кишка (38 %). На момент включення до дослідження статус гена KRAS був або диким (49 %), або мутантним (51 %). Середнє число попередніх ліній терапії метастатичного захворювання становило 3. Усім пацієнтам попередньо проводилася хіміотерапія на основі фторпіримідину, оксаліплатину або іринотекану. Усі пацієнти, крім 1, отримували бевацизумаб, а всі пацієнти з пухлинами дикого типу KRAS, крім 2, отримували панітумумаб або цетуксимаб. Дві групи лікування були порівнянними щодо демографічних та базових характеристик захворювання.

За результатами аналізу даних ЗВ, отриманих в ході дослідження (72 % випадків (574 пацієнти)), було доведено клінічно значущу та статистично достовірну перевагу Лансурфу в комбінації з оптимальною підтримуючою терапією (ОПТ) щодо виживаності пацієнтів порівняно з плацебо в комбінації з ОПТ (відносний ризик (HR) 0,68; довірчий інтервал (ДІ) 95 % [від 0,58 до 0,81]; $p < 0,0001$) та медіана ЗВ становила 7,1 місяця порівняно з 5,3 місяця відповідно, а показники 1-річної виживаності становили відповідно 26,6 % та 17,6 %. У пацієнтів, які отримували Лансурф і ОПТ, показники ВБП були достовірно кращими HR 0,48; 95 % ДІ [від 0,41 до 0,57]; $p < 0,0001$ (див. таблицю 1).

Таблиця 1. Оцінка ефективності за результатами клінічного дослідження III фази (RECOURSE) у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком

Показник	Лансурф + ОПТ (N = 534)	Плацебо + ОПТ (N = 266)
Загальна виживаність (ЗВ)		
Кількість летальних випадків, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Медіана ЗВ (місяців) ^a [95 % ДІ] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]

Показник	Лансурф + ОПТ (N = 534)	Плацебо + ОПТ (N = 266)
Відносний ризик (HR) [95% ДІ]	0,68 [0,58, 0,81]	
Р-значення ^б	< 0,0001 (1-стороннє та 2-стороннє)	
Вживаність без прогресування захворювання (ВБП)		
Кількість випадків прогресування або летальних випадків, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Медіана ВБП (місяців) ^а [95 % ДІ] ^б	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Відносний ризик (HR) [95 % ДІ]	0,48 [0,41, 0,57]	
Р-значення ^б	<0,0001 (1-стороннє та 2-стороннє)	

^а Оцінка методом Каплана - Мейєра.

^б Методологія Брукмейєра та Краулі.

^в Стратифікований лог-ранговий тест (групи: статус гена KRAS, час від діагностування першого метастазу, регіон).

Результати оновленого аналізу ЗВ, проведеного за даними 89 % (712 пацієнтів) випадків, підтвердили клінічно значущу та статистично достовірну перевагу Лансурфу в комбінації з ОПТ щодо виживаності пацієнтів порівняно до плацебо в комбінації з ОПТ (HR 0,69; 95 % ДІ [від 0,59 до 0,81]; $p < 0,0001$) та медіана ЗВ становила 7,2 місяця порівняно з 5,2 місяця відповідно, а показники 1-річної виживаності становили відповідно 27,1 % та 16,6 %. Аналіз даних продемонстрував переваги Лансурфу за показниками ЗВ та ВБП в усіх попередньо визначених підгрупах, у тому числі за расою, регіоном географічного розташування, віком (< 65 ; ≥ 65), статтю, функціональним статусом за шкалою ECOG, статусом гена KRAS, часом із моменту діагностування першого метастазу, кількістю метастатичних осередків та первинним пухлинним осередком. Переваги Лансурфу за показниками виживаності зберігалися при аналізі даних за всіма важливими прогностичними факторами, а саме: часом із моменту діагностування першого метастазу, функціональним статусом за шкалою ECOG та кількістю метастатичних осередків (HR 0,69; 95 % ДІ [від 0,58 до 0,81]). 61 % (485 учасників) від усіх рандомізованих пацієнтів отримували фторпіримідин як основу попередньої терапії, призначеної їм перед рандомізацією, та в 455 з них (94 %) на той час відзначалась рефрактерність до фторпіримідину. Переваги Лансурфу за показниками ЗВ зберігалися і у цих пацієнтів (HR 0,75, 95 % ДІ [від 0,59 до 0,94]). 18 % (144 учасники) від усіх рандомізованих пацієнтів до рандомізації отримували регорафеніб. У цій групі пацієнтів Лансурф також продемонстрував переваги за показниками ЗВ (HR 0,69, 95 % ДІ [від 0,45 до 1,05]). Цей ефект відзначався також у групі пацієнтів, які раніше не отримували регорафеніб (HR 0,69, 95 % ДІ [від 0,57 до 0,83]). Показник контролю захворювання (повна відповідь, часткова відповідь або стабілізація захворювання) був значно вищим у пацієнтів, які застосовували Лансурф (44 % порівняно з 16 %, $p < 0,0001$). Лікування Лансурфом у комбінації з ОПТ призвело до статистично достовірного подовження показника функціонального статусу (PS) < 2 порівняно з групою, що отримувала плацебо в комбінації з ОПТ. Медіана часу до досягнення показника PS ≥ 2 у групі лікування Лансурфом і групі плацебо становила відповідно 5,7 місяця і 4,0 місяця із показником HR 0,66 (95 % ДІ: [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$).

Рандомізоване дослідження III фази застосування Лансурфу у комбінації з бевацизумабом порівняно з Лансурфом у монотерапії

Клінічну ефективність і безпеку застосування Лансурфу у комбінації з бевацизумабом порівняно з Лансурфом у монотерапії оцінювали в ході міжнародного, рандомізованого відкритого дослідження III фази (SUNLIGHT) у пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше пройшли максимум дві попередні схеми системної терапії прогресуючого захворювання, включаючи терапію на основі фторпіримідину, іринотекану, оксаліплатину, анти-VEGF та/або анти-EGFR моноклональні антитіла у пацієнтів з пухлинами дикого типу RAS. Первинною кінцевою точкою була ЗВ, а вторинною - ВБП. Загалом 492 пацієнтів були рандомізовані (1:1) для отримання Лансурфу з бевацизумабом (N = 246) та Лансурфу у монотерапії (N = 246). Пацієнти отримували Лансурф (початкова доза 35 мг/м²) перорально двічі на добу у дні з 1-го по 5-ий і з 8-го по 12-ий кожного

28-денного циклу у монотерапії або в комбінації з бевацизумабом (5 мг/кг), який вводили внутрішньовенно. Пацієнти продовжували терапію до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Монотерапія бевацизумабом не дозволялась. Базові характеристики були загалом зіставними між двома групами. Середній вік становив 63 роки (діапазон: 20 - 90), 44 % \geq 65 років і 12 % \geq 75 років, 52 % пацієнтів були чоловіками та 95% - європейської раси, 46 % мали ECOG PS 0 та 54 % - ECOG PS 1. Первинною локалізацією захворювання були товста кишка (73 %) або пряма кишка (27 %). Загалом 71 % пацієнтів мали мутантну пухлину RAS. Середня тривалість лікування становила 5 місяців у групі Лансурф-бевацизумаб та 2 місяці в групі Лансурф. Загалом 92 % пацієнтів пройшли максимум дві попередні схеми системної терапії прогресуючого захворювання, 5 % - один режим, а 3 % - більше двох. Усі пацієнти попередньо отримували терапію на основі фторпіримідину, іринотекану та оксаліплатину, 72 % попередньо отримували анти-VEGF моноклональні антитіла, 94 % пацієнтів з пухлинами дикого типу RAS попередньо отримували анти-EGFR моноклональні антитіла. Лансурф в комбінації з бевацизумабом призвів до статистично достовірного поліпшення ЗВ та ВБП порівняно з монотерапією Лансурфом (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Оцінка ефективності за результатами клінічного дослідження III фази (SUNLIGHT) у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком

Показник	Лансурф + бевацизумаб (N = 246)	Лансурф (N = 246)
Загальна виживаність (ЗВ)		
Кількість летальних випадків, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Медіана ЗВ (місяців) ^a [95 % ДІ] ^b	10,8 [9,4, 11,8]	7,5 [6,3, 8,6]
Відносний ризик (HR) [95% ДІ]	0,61 [0,49, 0,77]	
P-значення ^b	0,001 (1-сторонній тест)	
Виживаність без прогресування захворювання (ВБП)		
Кількість випадків прогресування або летальних випадків, N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Медіана ВБП (місяців) ^a [95 % ДІ] ^b	5,6 [4,5, 5,9]	2,4 [2,1, 3,2]
Відносний ризик (HR) [95 % ДІ]	0,44 [0,36, 0,54]	
P-значення ^b	<0,001 (1-сторонній тест)	

^a Оцінка методом Каплана – Мейєра.

^b Методологія Брукмейєра та Краулі.

^b Стратифікований лог-ранговий тест (групи: регіон, час з моменту діагностування першого метастазу, статус RAS).

Перевага за показниками ЗВ та ВБП спостерігалась стабільно в усіх рандомізованих групах та попередньо визначених підгрупах, включаючи стать, вік (< 65; \geq 65), локалізацію первинного захворювання (правобічна, лівобічна), показник функціонального статусу за шкалою ECOG (0, \geq 1), попередню хірургічну резекцію, кількість метастатичних осередків (1-2, \geq 3), співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (NLR < 3, NLR \geq 3), кількість попередніх режимів терапії протипухлинними препаратами (1, \geq 2), статус BRAF, статус MSI (мікросателітної нестабільності), попередню терапію бевацизумабом та наступну терапію регорафенібом.

Метастатичний рак шлунка

Клінічна ефективність і профіль безпеки застосування Лансурфу оцінювалися в ході міжнародного, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження III фази (TAGS) за участю 507 пацієнтів із попередньо лікованим метастатичним раком шлунка (в тому числі пацієнтів з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу), які мали прогресування захворювання та попередньо пройшли щонайменше два режими системної терапії, включаючи хіміотерапію на основі фторпіримідину, платини та або таксану, або іринотекану, а також, якщо це було необхідно, HER2 (рецептор 2 епідермального фактора

росту)-таргетну терапію. Первинною кінцевою точкою була ЗВ, а вторинними кінцевими точками були ВБП, показник загальної відповіді, показник контролю захворювання, час погіршення показника функціонального статусу за шкалою ECOG ≥ 2 та якість життя (QoL). Оцінка пухлин відповідно до критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST), версія 1.1, проводилася кожні 8 тижнів. Загалом 507 пацієнтів були рандомізовані 2:1 для отримання Лансурфу (N = 337) плюс ОПТ або плацебо (N = 170) плюс ОПТ. Дозування Лансурфу базувалося на площі поверхні тіла (ППТ), початкова доза становила 35 мг/м²/дозу. Досліджуваний препарат застосовували перорально двічі на день після ранкового та вечірнього прийому їжі протягом 5 днів на тиждень з 2-денною перервою протягом 2 тижнів, а потім з 14-денною перервою, яку повторювали кожні 4 тижні. Пацієнти продовжували лікування до появи прогресії захворювання або виникнення неприйнятної токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Середній вік 507 рандомізованих пацієнтів дорівнював 63 роки, 73 % становили чоловіки, 70 % - європеїдної раси, 16 % - азіати та < 1 % - темношкірим/афроамериканці, вихідний функціональний статус (PS) за шкалою ECOG всіх пацієнтів становив 0 або 1. Первинним раком був рак шлунка (71,0 %) або рак гастроєзофагеального переходу (28,6 %), або обидва (0,4 %). Середнє число попередніх режимів терапії метастатичного захворювання становило 3. Майже всі (99,8 %) пацієнти попередньо отримували фторпіримідин, 100 % отримували попередню терапію платиною і 90,5 % - терапію таксанами. Приблизно половина (55,4 %) пацієнтів попередньо отримувала іринотекан, 33,3 % - рамуцирумаб, а 16,6 % - HER2-таргетну терапію. Дві групи лікування були порівнянними щодо демографічних та базових характеристик захворювання. Результати аналізу показників ЗВ, проведеного за даними 76 % (384 пацієнти) випадків, продемонстрували, що Лансурф в комбінації з ОПТ призвів до статистично достовірного поліпшення ЗВ порівняно з плацебо в комбінації з ОПТ з HR 0,69 (95 % ДІ: 0,56, 0,85; 1- і 2-сторонні тести р-значення становили 0,0003 та 0,0006 відповідно), що відповідає зниженню ризику смерті на 31 % у групі Лансурфу. Медіана ЗВ становила 5,7 місяця (95 % ДІ: 4,8, 6,2) в групі Лансурфу порівняно з 3,6 місяця (95 % ДІ: 3,1, 4,1) в групі плацебо; а показники 1-річної виживаності становили відповідно 21,2 % та 13,0 %. У пацієнтів, які отримували Лансурф і ОПТ, показники ВБП були достовірно кращими (HR: 0,57; 95 % ДІ [від 0,47 до 0,70]; $p < 0,0001$) (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Оцінка ефективності за результатами клінічного дослідження III фази (TAGS) у пацієнтів з метастатичним раком шлунка

Показник	Лансурф + ОПТ (N = 337)	Плацебо + ОПТ (N = 170)
Загальна виживаність (ЗВ)		
Кількість летальних випадків, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Медіана ЗВ (місяців) ^a [95 % ДІ] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Відносний ризик [95% ДІ]	0,69 [0,56, 0,85]	
Р-значення ^b	0,0003 (1-сторонній тест), 0,0006 (2-сторонній тест)	
Виживаність без прогресування захворювання (ВБП)		
Кількість випадків прогресування або летальних випадків, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Медіана ВБП (місяців) ^a [95 % ДІ] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Відносний ризик [95 % ДІ]	0,57 [0,47, 0,70]	
Р-значення ^b	<0,0001 (1-сторонній тест та 2-сторонній тест)	

^a Оцінка методом Каплана – Мейєра.

^b Методологія Брукмейєра та Краулі.

^b Стратифікований лог-ранговий тест (групи: регіон, вихідний статус за шкалою ECOG, попередня терапія рамуцирумабом).

Аналіз даних продемонстрував переваги Лансурфу за показниками ЗВ та ВБП в усіх групах рандомізації та у більшості попередньо визначених підгрупах, у тому числі за

статтю, віком (< 65; ≥ 65 років), етнічним походженням, показником функціонального статусу за шкалою ECOG, з попередньою терапією рамуцирумабом, з попередньою терапією іринотеканом, з кількістю попередніх режимів (2; 3; ≥4), з попередньою гастректомією, за первинною локалізацією пухлини (шлунковий; гастроєзофагеальний перехід) та HER2-статусом. Показник загальної відповіді (повна відповідь + часткова відповідь) не був достовірно вищим у пацієнтів, які отримували Лансурф (4,5 % порівняно з 2,1 %, p -значення = 0,2833), але показник контролю захворювання (повна відповідь або часткова відповідь, або стабільне захворювання) був достовірно вищий у пацієнтів, які отримували Лансурф (44,1 % порівняно з 14,5 %, $p < 0,0001$). Медіана часу погіршення показника функціонального статусу за шкалою ECOG до ≥ 2 становила 4,3 місяця для групи Лансурфу порівняно з 2,3 місяця для групи плацебо з HR 0,69 (95 % ДІ: 0,562, 0,854), p -значення = 0,0005.

Педіатрична популяція. Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання подавати результати досліджень препарату Лансурф у всіх підгрупах педіатричної популяції при рефрактерному метастатичному колоректальному раку та рефрактерному метастатичному раку шлунка.

Пацієнти літнього віку. Дані щодо пацієнтів віком від 75 років, які отримували Лансурф, є обмеженими (87 пацієнтів (10 %) у сукупних даних досліджень RECURSE та TAGS, з яких 2 пацієнти були віком від 85 років). У пацієнтів віком < 65 років і ≥ 65 років ефект Лансурфу стосовно показників ЗВ був подібним.

У дослідженні SUNLIGHT 58 пацієнтів (12 %) були віком від 75 років, з яких 1 пацієнт був віком від 85 років. У пацієнтів віком < 65 років і ≥ 65 років ефект Лансурфу у комбінації з бевацизумабом стосовно показника ЗВ був подібним.

Фармакокінетика.

Всмоктування. При пероральному застосуванні Лансурфу із [¹⁴C]-трифлуридином абсорбувалося щонайменше 57 % введеного трифлуридину і тільки 3 % прийнятої дози виводилося з фекаліями. При пероральному застосуванні Лансурфу із [¹⁴C]-типірацилу гідрохлоридом абсорбувалося щонайменше 27 % введеного типірацилу гідрохлориду і 50 % загальної радіоактивної дози було виявлено у фекаліях, з чого можна зробити висновок, що абсорбція типірацилу гідрохлориду в шлунково-кишковому тракті є помірною. Після однократного (в дозі 35 мг/м²) та багаторазового прийому Лансурфу (в дозі 35 мг/м²/дозу двічі на добу) у пацієнтів із поширеними солідними пухлинами середні показники часу до пікової концентрації в плазмі (t_{max}) трифлуридину та типірацилу гідрохлориду становили приблизно 2 та 3 години відповідно. У фармакокінетичному (ФК) аналізі застосування багаторазових доз Лансурфу (35 мг/м²/дозу двічі на добу протягом 5 днів на тиждень з 2-денною перервою протягом 2 тижнів з подальшою 14-денною перервою, така схема застосування повторювалась кожні 4 тижні) площа під кривою «концентрація-час» від часу 0 до останньої вимірної концентрації ($AUC_{0-остання}$) трифлуридину була приблизно в 3 рази вищою, а максимальна концентрація (C_{max}) була приблизно в 2 рази вищою після багаторазового введення дози (12-й день циклу 1) Лансурфу, ніж після одноразової дози (1-й день циклу 1).

Однак не було накопичення типірацилу гідрохлориду та подальшого накопичення трифлуридину під час послідовних циклів (12-й день циклів 2 і 3) прийому Лансурфу. Внесок типірацилу гідрохлориду. Застосування одноразової дози Лансурфу (35 мг/м²/дозу) підвищувало середнє значення $AUC_{0-остання}$ трифлуридину в 37 разів і C_{max} у 22 рази зі зниженою варіабельністю порівняно з монотерапією трифлуридином (35 мг/м²/дозу).

Вплив їжі. При однократному застосуванні Лансурфу в дозі 35 мг/м² 14 пацієнтам із солідними пухлинами після стандартного прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів площа під кривою «концентрація-час» (AUC) трифлуридину не змінилася, а показники C_{max} трифлуридину, C_{max} та AUC типірацилу гідрохлориду знизилися приблизно на 40 % порівняно з показниками, отриманими при застосуванні препарату натще. У ході клінічних

досліджень прийом Лансурфу відбувався через 1 годину після завершення ранкового та вечірнього прийомів їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Зв'язування трифлуридину з білками плазми людини становило понад 96 %, при цьому трифлуридин зв'язувався головним чином із альбуміном сироватки крові людини. Зв'язування типірацилу гідрохлориду з білками плазми становило менше 8 %. Після однократного застосування Лансурфу (35 мг/м^2) в пацієнтів із поширеними солідними пухлинами уявний об'єм розподілу (V_d/F) трифлуридину і типірацилу гідрохлориду становив 21 л та 333 л відповідно.

Біотрансформація. У процесі метаболізму трифлуридин головним чином виводився за допомогою тимідинфосфорилази, формуючи неактивний метаболіт 5-[трифторометил] урацил. Абсорбований трифлуридин метаболізувався та виділявся у сечу у вигляді ізомерів 5-[трифторометил] урацилу та глюкуроніду трифлуридину. Також було виявлено інші незначні метаболіти, 5-карбоксіурацил та 5-карбоксі-2'-дезоксіуридин, але їхній рівень у плазмі та сечі був дуже низьким або залишковим. Типірацилу гідрохлорид не метаболізувався у фракції S9 печінки людини або в кріоконсервованих гепатоцитах людини. Типірацилу гідрохлорид був основним компонентом, а 6-гідроксиметилурацил був основним метаболітом у плазмі крові, сечі та фекаліях людини.

Виведення. Після багаторазового застосування Лансурфу у рекомендованій дозі та за рекомендованою схемою лікування середній період напіввиведення ($t_{1/2}$) трифлуридину у день 1 курсу 1 та день 12 курсу 1 становив 1,4 та 2,1 години відповідно. Середні показники $t_{1/2}$ для типірацилу гідрохлориду в день 1 курсу 1 та день 12 курсу 1 становили 2,1 та 2,4 години відповідно. Після однократного перорального застосування Лансурфу (35 мг/м^2) у пацієнтів з поширеними солідними пухлинами показники кліренсу (CL/F) трифлуридину і типірацилу гідрохлориду становили 10,5 та 109 л/год відповідно. Після однократного перорального застосування Лансурфу з [^{14}C]-трифлуридином загальна кумулятивна екскреція радіоактивної речовини становила 60 % від прийнятої дози. Більша частина радіоактивної речовини виводилася із сечею (55 % дози) протягом 24 годин, а виведення з фекаліями та повітрям, що видихається, становило менше 3 % для обох випадків. Після однократного перорального застосування Лансурфу з [^{14}C]-типірацилу гідрохлоридом кількість виведеної радіоактивної речовини становила 77 % від прийнятої дози, 27 % якої виводилися із сечею та 50 % із фекаліями.

Лінійність/нелінійність. У ході дослідження, спрямованого на підбір дози (від 15 до 35 мг/м^2 двічі на добу), було продемонстровано тенденцію до збільшення площі під кривою «час-концентрація» від часу 0 до 10 годин (AUC_{0-10}) для трифлуридину у більшій мірі, ніж очікувалося при збільшенні дози; проте показники кліренсу при пероральному прийомі (CL/F) та об'єму розподілу (V_d/F) трифлуридину переважно не змінювалися при застосуванні препарату в дозах від 20 до 35 мг/м^2 . Інші характеристики концентрації трифлуридину та типірацилу гідрохлориду продемонстрували пропорційну залежність від дози препарату.

Фармакокінетика в особливих категорій пацієнтів

Вік, стать та раса. За результатами популяційного ФК аналізу не було виявлено клінічно значущого впливу віку, статі або раси пацієнта на фармакокінетику трифлуридину або типірацилу гідрохлориду.

Порушення функції нирок. За результатами популяційного ФК аналізу було встановлено, що концентрація Лансурфу у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня ($\text{CrCl} = 60\text{--}89 \text{ мл/хв}$) була подібною до концентрації у пацієнтів з нормальною функцією нирок ($\text{CrCl} \geq 90 \text{ мл/хв}$). У пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня ($\text{CrCl} = 30\text{--}59 \text{ мл/хв}$) концентрація Лансурфу була більшою. Теоретично розрахований показник (CrCl) мав високу коваріабельність для перорального кліренсу CL/F в обох кінцевих моделях трифлуридину та типірацилу гідрохлориду. Середнє відношення показників AUC у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (38 учасників) і порушенням функції нирок помірного ступеня (16 учасників) порівняно з показниками у пацієнтів із

нормальною функцією нирок (84 учасники) становило відповідно 1,31 та 1,43 для трифлуридину і 1,34 та 1,65 для типірацилу гідрохлориду. У ході спеціального дослідження фармакокінетику трифлуридину та типірацилу гідрохлориду оцінювали у онкологічних пацієнтів з нормальною функцією нирок ($\text{CrCl} \geq 90$ мл/хв, $N = 12$), з порушеннями функції нирок легкого ступеня ($\text{CrCl} 60\text{--}89$ мл/хв, $N = 12$), помірного ($\text{CrCl} 30\text{--}59$ мл/хв, $N = 11$) або важкого ступеня ($\text{CrCl} 15\text{--}29$ мл/хв, $N = 8$). Пацієнти з порушенням функції нирок важкого ступеня отримували відкориговану початкову дозу 20 мг/м^2 двічі на добу (зменшену до 15 мг/м^2 двічі на добу залежно від індивідуальної безпеки та переносимості). Результатом ниркової недостатності після повторного застосування було 1,6- та 1,4-кратне збільшення загальної концентрації трифлуридину у пацієнтів з порушеннями функції нирок відповідно помірного та важкого ступенів порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок; C_{max} залишався подібним. Загальна концентрація типірацилу гідрохлориду у пацієнтів з нирковою недостатністю помірного та важкого ступенів після повторного застосування була відповідно в 2,3 та 4,1 раза вищою порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок; це пов'язано зі зниженням кліренсу при збільшенні ступеня тяжкості ниркової недостатності. Фармакокінетика трифлуридину та типірацилу гідрохлориду не вивчалася у пацієнтів з нирковою недостатністю в кінцевій стадії ($\text{CrCl} < 15$ мл/хв або необхідно проведення діалізу) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня потреби в коригуванні початкової дози немає (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосовувати Лансурф пацієнтам з наявним перед початком лікування порушенням функції печінки помірного або важкого ступеня не рекомендується у зв'язку із високою частотою виникнення гіпербілірубінемії 3 або 4 ступеня у пацієнтів з наявним перед початком лікування порушенням функції печінки помірного ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Гастректомія. Не було можливості вивчити вплив гастректомії на ФК параметри на підставі популяційного ФК аналізу, оскільки лише декілька пацієнтів були після гастректомії (1 % від загальної кількості).

Дослідження лікарської взаємодії *in vitro*. Трифлуридин є субстратом тимідинфосфорилази, але він не метаболізується цитохромом P450 людини (CYP). Типірацилу гідрохлорид не метаболізується ні у фракції S9 печінки людини, ні в кріоконсервованих гепатоцитах. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що трифлуридин, типірацилу гідрохлорид та 5-[трифторометил] урацил (неактивний метаболіт трифлуридину) не інгібують ізоформи цитохрому CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4/5). Дослідження *in vitro* показали, що трифлуридин, типірацилу гідрохлорид і 5-[трифторометил] урацил не чинили індукційної дії на ізоформи цитохрому CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4/5 людини. Тому не очікується, що трифлуридин та типірацилу гідрохлорид можуть спричинити або вступити у суттєву лікарську взаємодію, опосередковану ізоформами цитохрому CYP. Оцінку трифлуридину та типірацилу гідрохлориду *in vitro* проводили з використанням людських переносників поглинання та відтоку (трифлуридин з MDR1, OATP1B1, OATP1B3 та BCRP; типірацилу гідрохлорид з OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 та BCRP). За даними дослідження *in vitro* ані трифлуридин, ані типірацилу гідрохлорид не були інгібіторами абсорбції або субстратами для ефлюкських транспортерів, за винятком транспортерів OCT2 і MATE1. В умовах *in vitro* типірацилу гідрохлорид інгібував транспортери OCT2 і MATE1, але при концентраціях, значно вищих за концентрацію в плазмі крові людини C_{max} в рівноважному стані. Тому малоймовірно, що ця речовина може спричинити взаємодію з іншими лікарськими засобами при застосуванні в рекомендованих дозах через інгібування транспортерів OCT2 і MATE1. Перенесення типірацилу гідрохлориду транспортерами OCT2 і MATE1 може бути порушено при одночасному застосуванні Лансурфу з інгібіторами транспортерів OCT2 і MATE1.

Зв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою. Ефективність і профіль безпеки застосування Лансурфу при метастатичному колоректальному раку порівнювали в групах з високою (> медіани) та з низькою (\leq медіани) концентрацією на підставі середніх значень AUC трифлуридину. Показник ЗВ виявився кращим в групі з більшою величиною AUC порівняно з такою у групі з меншою величиною AUC (середні показники ЗВ становили 9,3 та 8,1 місяця відповідно). Протягом усього періоду спостереження в усіх групах AUC показали кращі результати, ніж плацебо. Нейтропенія ≥ 3 ступеня виникала частіше у групі з більшою величиною AUC трифлуридину (47,8 %), порівняно з групою з меншою величиною AUC трифлуридину (30,4 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Колоректальний рак

Лансурф показаний у комбінації з бевацизумабом для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які попередньо отримували два режими протипухлинної терапії, включаючи хіміотерапію на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, анти-VEGF та/або анти-EGFR засоби.

Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше проходили лікування або яким не показане застосування наявних видів терапії, у тому числі хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану, а також застосування анти-VEGF та анти-EGFR засобів.

Рак шлунка

Лансурф показаний як монотерапія для дорослих пацієнтів з метастатичним раком шлунка, в тому числі пацієнтів з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу, які попередньо пройшли щонайменше два режими системної терапії, при прогресуванні захворювання.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У ході досліджень *in vitro* було встановлено, що трифлуридин, типірацилу гідрохлорид і 5-[трифторометил] урацил (FTY) не пригнічували активність ізоформи цитохрому P450 людини (CYP). Дослідження *in vitro* показали, що трифлуридин, типірацилу гідрохлорид і FTY не чинили індуктивної дії на ізоформи цитохрому P450 людини (див. розділ «Фармакокінетика»). Дослідження *in vitro* продемонстрували, що трифлуридин є субстратом транспортерів нуклеозидів CNT1, ENT1 та ENT2. Тому слід бути обережними при застосуванні лікарських засобів, які взаємодіють із цими транспортерами. Типірацилу гідрохлорид є субстратом для транспортерів OCT2 та MATE1, тому його концентрація може збільшуватись при застосуванні Лансурфу одночасно з інгібіторами транспортерів OCT2 та MATE1.

Слід з обережністю застосовувати лікарські засоби, які є субстратами тимідинкінази людини, наприклад зидовудин. Такі лікарські засоби при застосуванні одночасно з Лансурфом можуть конкурувати з ефектором, трифлуридином, за активацію через тимідинкіназу. Тому, застосовуючи противірусні лікарські засоби, які є субстратами тимідинкінази людини, слід проводити контроль щодо можливого зниження ефективності противірусного препарату і розглянути можливість переходу до застосування альтернативного противірусного засобу, який не є субстратом тимідинкінази людини, такого як ламівудин, диданозин та абакавір (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Невідомо, чи може Лансурф знижувати ефективність гормональних контрацептивів. Тому жінкам, які застосовують гормональні контрацептиви, слід також використовувати бар'єрні засоби контрацепції.

Особливості застосування.

Пригнічення функції кісткового мозку. Лансурф спричиняв підвищення частоти виникнення мієлосупресії, у тому числі анемії, нейтропенії, лейкопенії та тромбоцитопенії. Повний аналіз крові слід проводити до початку лікування та у разі необхідності з метою контролю токсичності, але не рідше ніж перед початком кожного курсу лікування. Не слід розпочинати лікування, якщо абсолютне число нейтрофілів становить $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$, кількість тромбоцитів – $< 75 \times 10^9/\text{л}$ або якщо після проведення попередніх курсів лікування у пацієнта зберігається негематологічна клінічно значуща токсичність 3 або 4 ступеня тяжкості. Після лікування Лансурфом повідомлялося про випадки виникнення серйозних інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»). З огляду на те, що більшість із них відзначалися на фоні пригнічення функції кісткового мозку, слід вести ретельний нагляд за станом пацієнта та вживати відповідних заходів згідно з клінічними показаннями, таких як застосування антимікробних лікарських засобів та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ). У ході досліджень RECOUSE, TAGS та SUNLIGHT відповідно 9,4 %, 17,3 % та 19,5 % пацієнтів у групі лікування Лансурфом відповідно застосовували препарати Г-КСФ переважно з терапевтичною метою. У дослідженні SUNLIGHT 29,3 % пацієнтів у групі лікування Лансурфу з бевацизумабом отримували Г-КСФ, в тому числі 16,3 % з терапевтичною метою.

Токсичний вплив на шлунково-кишковий тракт. Лансурф збільшував частоту токсичних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, у тому числі нудоту, блювання та діарею. Слід вести ретельний нагляд за пацієнтами, у яких розвинулися нудота, блювання, діарея та інші токсичні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, і вживати згідно з клінічними показаннями відповідних протиблювотних, протидіарейних та інших заходів, таких як відновлення водно-електролітного балансу в організмі. У разі необхідності слід змінити дозування (відкласти прийом та/або знизити дозу) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок. Застосовувати препарат пацієнтам з нирковою недостатністю в термінальній стадії (з кліренсом креатиніну (CrCl) < 15 мл/хв або необхідністю проведення діалізу) не рекомендується, оскільки Лансурф не досліджувався у цій категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакокінетика»). Загальна частота виникнення побічних реакцій є подібною у підгрупах пацієнтів з нормальною функцією нирок ($\text{CrCl} \geq 90$ мл/хв), з порушенням функції нирок легкого (CrCl 60–89 мл/хв) або помірного ступеня тяжкості (CrCl 30–59 мл/хв). Проте частота виникнення серйозних побічних реакцій, реакцій тяжкого ступеня та реакцій, які призвели до зміни дозування, має тенденцію до підвищення при збільшенні ступеня тяжкості порушення функції нирок. Крім того, концентрація трифлуридину та типірацилу гідрохлориду в крові пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня була більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (див. розділ «Фармакокінетика»). Пацієнти з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (CrCl 15–29 мл/хв) та скоригованою початковою дозою $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ двічі на добу мали профіль безпеки, що відповідає профілю безпеки Лансурфу у пацієнтів із нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого ступеня. Їхня чутливість до трифлуридину була подібною до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок, а їхня чутливість до типірацилу гідрохлориду була підвищеною порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, з порушеннями функції нирок легкого та помірного ступенів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»). При застосуванні Лансурфу необхідно уважно слідкувати за станом пацієнтів з порушенням функції нирок; слід частіше контролювати стан пацієнтів з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня щодо наявності гематологічних токсичних реакцій.

Порушення функції печінки. Лансурф не рекомендується застосовувати пацієнтам із наявним на початок лікування помірним або тяжким порушенням функції печінки (критерії

Національного інституту раку [NCI] групи C і D, визначені загальним білірубінном $> 1,5 \times \text{ВМН}$), оскільки вища частота гіпербілірубінемії 3 або 4 ступеня спостерігається у пацієнтів із вихідним помірним порушенням функції печінки, хоча це ґрунтується на дуже обмежених даних (див. розділ «Фармакокінетика»).

Протеїнурія. Рекомендується виконувати аналізи сечі за допомогою тест-смужки щодо виявлення протеїнурії як до початку, так і протягом періоду лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Непереносимість лактози. Лансурф містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальної недостатністю лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція для жінок та чоловіків. За результатами досліджень на тваринах вважається, що трифлуридин може чинити шкідливу дію на плід при застосуванні вагітним жінкам. Жінкам слід запобігати вагітності протягом лікування Лансурфом й упродовж 6 місяців після закінчення лікування. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати вискоєфективні засоби контрацепції під час лікування Лансурфом і упродовж 6 місяців після припинення лікування. Наразі невідомо, чи здатний Лансурф знижувати ефективність гормональних контрацептивів, і тому, жінкам, які застосовують гормональні контрацептиви, необхідно додатково користуватися бар'єрними засобами контрацепції. Чоловіки з партнерками репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування і упродовж 6 місяців після його припинення.

Вагітність. Дані щодо застосування Лансурфу вагітними жінками відсутні. З огляду на механізм дії препарату існують підстави вважати, що трифлуридин може спричинити вроджені вади розвитку при застосуванні під час вагітності. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Лансурф не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування Лансурфом.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає Лансурф або його метаболіти в грудне молоко. Дослідження на тваринах продемонстрували, що трифлуридин, типірацилу гідрохлорид та/або їхні метаболіти проникають у грудне молоко. Неможливо виключити ризик для дитини, що знаходиться на грудному годуванні. Під час лікування препаратом Лансурф годування груддю слід припинити.

Фертильність. Дані щодо впливу Лансурфу на фертильність людини відсутні. Результати досліджень на тваринах не вказують на здатність Лансурфу впливати на фертильність чоловіків або жінок. Перед початком застосування Лансурфу пацієнтам, які планують вагітність, слід порадишити звернутися за консультацією до репродуктолога та провести кріоконсервацію яйцеклітини або сперми.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лансурф має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Під час лікування можуть виникнути втома, запаморочення або нездужання (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Лансурф повинен призначати лікар з досвідом проведення протипухлинної терапії.

Спосіб застосування. Лансурф призначений для перорального застосування. Таблетки слід приймати протягом 1 години після закінчення ранкового чи вечірнього прийому їжі, запиваючи склянкою води.

Дозування. Рекомендована початкова доза препарату Лансурф для перорального застосування для дорослих пацієнтів, у монотерапії або у комбінації з бевацизумабом, становить 35 мг/м² двічі на добу у дні з 1-го по 5-ий і з 8-го по 12-ий кожного 28-денного курсу, до прогресування захворювання або виникнення неприйнятної токсичності (див. розділ «Особливості застосування»). При застосуванні Лансурфу в комбінації з бевацизумабом для лікування метастатичного колоректального раку, доза бевацизумабу становить 5 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні. Слід ознайомитись з інструкцією для медичного застосування бевацизумабу.

Доза препарату визначається з урахуванням ППТ (див. таблицю 4). Доза препарату не повинна перевищувати 80 мг/дозу. Якщо прийом препарату було пропущено або затримано, пацієнту не слід компенсувати пропущені дози.

Таблиця 4. Визначення початкової дози препарату з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ)

Початкова доза	ППТ (м ²)	Доза в мг (двічі на добу)	Кількість таблеток на дозу (двічі на добу)		Загальна добова 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	

Рекомендації з корекції дозування. З огляду на індивідуальну переносимість та профіль безпеки препарату може виникнути необхідність у корекції дози. Дозволяється виконувати не більше 3 знижень дози до мінімальної дози 20 мг/м² двічі на добу. Не дозволяється підвищувати дозу препарату після її зниження. У разі виникнення гематологічної та/або негематологічної токсичності пацієнтам слід дотримуватися критеріїв переривання та відновлення лікування і зниження дози препарату, зазначених у таблицях 5, 6 та 7.

Таблиця 5. Критерії переривання та відновлення лікування у разі виникнення гематологічної токсичності, пов'язаної з мієлосупресією

Параметр	Критерії переривання лікування	Критерії відновлення лікування*
Нейтрофіли	< 0,5 × 10 ⁹ /л	≥ 1,5 × 10 ⁹ /л
Тромбоцити	< 50 × 10 ⁹ /л	≥ 75 × 10 ⁹ /л

* Критерії відновлення лікування застосовуються на момент початку наступного курсу терапії до всіх пацієнтів, незалежно від того, чи були зафіксовані критерії переривання лікування.

Таблиця 6. Рекомендації щодо зміни дозування Лансурфу у разі розвитку гематологічних та негематологічних побічних реакцій

Побічна реакція	Рекомендації щодо зміни дозування
<ul style="list-style-type: none"> Фебрильна нейтропенія Нейтропенія (< 0,5 × 10⁹/л) або тромбоцитопенія (< 25 × 10⁹/л) 4 ступеня за класифікацією СТСАЕ*, що призвела до затримки початку наступного курсу лікування більш ніж на 1 тиждень 	<ul style="list-style-type: none"> Перервати застосування препарату до зниження токсичної реакції до 1 ступеня або вихідних показників При відновленні лікування знизьте дозу препарату на 5 мг/м²/дозу від попередньої величини (таблиця 7)

Побічна реакція	Рекомендації щодо зміни дозування
<ul style="list-style-type: none"> Негематологічна побічна реакція 3 або 4 ступеня за класифікацією СТСАЕ*; за винятком нудоти та/або блювання 3 ступеня, що піддаються контролю протиблювотними засобами, або діарея, що контролюється протидіарейними лікарськими засобами 	<ul style="list-style-type: none"> Допускається зниження дози до мінімальної дози 20 мг/м²/дозу двічі на добу (або 15 мг/м²/дозу двічі на добу при порушенні функції нирок тяжкого ступеня) Не підвищуйте дозу препарату після її зниження

* Загальні критерії термінології побічних явищ.

Таблиця 7. Зниження дози препарату з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ)

Знижена доза	ППТ (м ²)	Доза в мг (двічі на добу)	Кількість таблеток на дозу (двічі на добу)		Загальна добова доза (мг)
			15 мг/6,14 мг	20 мг/8,19 мг	
1-ий рівень зниження дози: з 35 мг/м² до 30 мг/м²					
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
2-ий рівень зниження дози: з 30 мг/м² 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-ій рівень зниження дози: з 25 мг/м² 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 загальній добовій дозі 50 мг пацієнту слід прийняти 1 таблетку по 20 мг/8,19 мг вранці та 2 таблетки по 15 мг/6,14 мг ввечері.

Особливі категорії пацієнтів

Порушення функції нирок. Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого (*CrCl* 60–89 мл/хв) або помірного ступеня (*CrCl* 30–59 мл/хв) коригувати початкову дозу не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Для пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (*CrCl* 15–29 мл/хв) рекомендована початкова доза становить 20 мг/м² двічі на добу (див. розділи «Особливості застосування»)

та «Фармакокінетика»). Допускається одноразове зниження дози до мінімальної дози 15 мг/м² двічі на добу з урахуванням індивідуальної безпеки та переносимості (див. таблицю 8). Підвищення дози не допускається після її зниження. В разі гематологічної та/або негематологічної токсичності пацієнтам слід дотримуватися критеріїв переривання дози, відновлення та зменшення, зазначених у таблицях 5, 6 та 8.

Таблиця 8. Початкова доза та зниження дози препарату для пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ)

Знижена доза	ППТ (м ²)	Доза в мг (двічі на добу)	Кількість таблеток на дозу (двічі на добу)		Загальна добова доза (мг)
			15 мг/6,14 мг	20 мг/8,19 мг	
Початкова 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
Зниження дози: з 20 мг/м² 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 загальній добовій дозі 50 мг пацієнту слід прийняти 1 таблетку по 20 мг/8,19 мг вранці та 2 таблетки по 15 мг/6,14 мг ввечері.

Термінальна стадія ниркової недостатності (CrCl нижче 15 мл/хв або необхідно проведення діалізу). Застосовувати препарат не рекомендується, оскільки дані для цієї категорії пацієнтів відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки. Легкого ступеня – коригувати початкову дозу не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»). *Помірного або тяжкого ступеня* – застосування не рекомендовано пацієнтам із наявним на початок лікування помірним або тяжким порушенням функції печінки (критерії NCI групи C та D, визначені загальним білірубіном > 1,5 × ВМН), оскільки вища частота гіпербілірубінемії 3 або 4 ступеня спостерігається у пацієнтів із вихідним помірним порушенням функції печінки, хоча це базується на дуже обмежених даних (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком від 65 років немає потреби в коригуванні початкової дози препарату (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Дані про ефективність та безпеку застосування препарату пацієнтам віком понад 75 років є обмеженими.

Расова приналежність. Немає необхідності в коригуванні початкової дози препарату з огляду на расу пацієнта (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Кількість даних щодо застосування Лансурфу пацієнтам негроїдної раси (афроамериканців) є обмеженою, але з біологічної точки зору немає підстав очікувати будь-яких відмінностей при застосуванні препарату цій підгрупі пацієнтів порівняно з загальною популяцією.

Діти.

Препарат Лансурф не застосовувався дітям та підліткам за показаннями метастатичний колоректальний рак та метастатичний рак шлунка.

Передозування.

Найвища доза, в якій Лансурф застосовувався під час клінічних досліджень, становила 180 мг/м² на добу. Побічні реакції на препарат, про які повідомлялося у зв'язку з передозуванням, відповідали встановленому профілю безпеки лікарського засобу. Основним передбачуваним ускладненням у результаті передозування препаратом є пригнічення функції кісткового мозку. Не існує відомих антидотів на випадок передозування препаратом Лансурф. Лікування передозування повинно включати стандартну терапевтичну та підтримуючу медичну допомогу, спрямовану на коригування наявних клінічних проявів і запобігання їхнім потенційним ускладненням.

Побічні реакції.

До найбільш серйозних побічних реакцій, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували Лансурф, належать пригнічення функції кісткового мозку та токсичні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).

Лансурф у монотерапії

Профіль безпеки Лансурфу при застосуванні у монотерапії ґрунтується на об'єднаних даних контрольованих клінічних досліджень III фази за участю 1114 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком або раком шлунка. Найчастіше ($\geq 30\%$) спостерігалися такі побічні реакції, як нейтропенія (53% [34% ≥ 3 ступеня]), нудота (31% [1% ≥ 3 ступеня]), втома (31% [4% ≥ 3 ступеня]) та анемія (30% [11% ≥ 3 ступеня]).

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$), що призвели до припинення лікування, зниження дози препарату, відстрочки прийому препарату або тимчасового переривання лікування, були нейтропенія, анемія, втома, лейкопенія, тромбоцитопенія, діарея та нудота.

Лансурф у комбінації з бевацизумабом

Профіль безпеки Лансурфу у комбінації з бевацизумабом ґрунтується на даних контрольованого клінічного дослідження III фази (SUNLIGHT) за участю 246 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком.

Найчастіше ($\geq 30\%$) спостерігалися такі побічні реакції, як нейтропенія (69% [48% ≥ 3 ступеня]), втома (35% [3% ≥ 3 ступеня]) і нудота (33% [1% ≥ 3 ступеня]).

Найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 2\%$), які призвели до припинення лікування, зниження дози, відстрочки прийому або переривання прийому Лансурфу при застосуванні у комбінації з бевацизумабом, були нейтропенія, втома, тромбоцитопенія, нудота та анемія.

При застосуванні Лансурфу у комбінації з бевацизумабом частота наступних побічних реакцій була вищою порівняно з монотерапією Лансурфом: нейтропенія (69% порівняно з 53%), нейтропенія тяжкого ступеня (48% порівняно з 34%), тромбоцитопенія (24% порівняно з 16%), стоматит (11% порівняно з 6%).

Нижче наведено перелік побічних реакцій, що спостерігалися у ході плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази (RECURSE) за участю 533 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази (TAGS) за участю 335 пацієнтів із метастатичним раком шлунка та у ході контрольованого клінічного дослідження III фази (SUNLIGHT) за участю 246 пацієнтів, які отримували Лансурф у монотерапії та 246 пацієнтів - Лансурф у комбінації з бевацизумабом для лікування метастатичного колоректального раку. Реакції класифіковано за класами систем органів (SOC) з використанням термінів Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA) та їхніх синонімів для опису певної реакції на лікарський засіб і пов'язаних із нею станів.

Побічні реакції, які відомо, що можуть виникати при монотерапії Лансурфом або бевацизумабом, можуть виникати під час комбінованої терапії цими лікарськими засобами, навіть якщо про них не повідомлялося в клінічних дослідженнях комбінованої терапії.

Побічні реакції розподілено в групи за частотою їх виникнення. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) та рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). В межах кожної групи побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Системи органів за класифікацією MedDRA ¹	Побічні реакції	Частота	
		Монотерапія	Комбінація з бевацизумабом
Інфекції та інвазії	інфекція нижніх дихальних шляхів	часто	
	нейтропенічний сепсис	нечасто	
	інфекція жовчних шляхів	нечасто	
	інфекція	нечасто	часто
	інфекція сечовивідних шляхів	нечасто	нечасто
	бактеріальна інфекція	нечасто	
	кандидозна інфекція	нечасто	
	кон'юнктивіт	нечасто	
	оперізуючий лишай (<i>herpes zoster</i>)	нечасто	
	грип	нечасто	
	інфекція верхніх дихальних шляхів	нечасто	
	інфекційний ентерит	рідко	
	септичний шок ²	рідко	
	гінгівіт	рідко	нечасто
грибкове ураження шкіри стоп	рідко		
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)	онкологічний біль	нечасто	
З боку системи крові та лімфатичної системи	анемія	дуже часто	дуже часто
	нейтропенія	дуже часто	дуже часто
	лейкопенія	дуже часто	часто
	тромбоцитопенія	дуже часто	дуже часто
	фебрильна нейтропенія	часто	нечасто
	лімфопенія	часто	часто
	панцитопенія	нечасто	нечасто
	еритропенія	нечасто	
	лейкоцитоз	нечасто	
	моноцитопенія	нечасто	
	моноцитоз	нечасто	
	гранулоцитопенія	рідко	
З боку обміну речовин і метаболізму	зниження апетиту	дуже часто	дуже часто
	гіпоальбумінемія	часто	нечасто
	зневоднення	нечасто	

	гіперглікемія	нечасто	нечасто
	гіперкаліємія	нечасто	
	гіпокальціємія	нечасто	
	гіпокаліємія	нечасто	
	гіпонатріємія	нечасто	
	гіпофосфатемія	нечасто	
	подагра	рідко	
	гіпернатріємія	рідко	
З боку психіки	тривога	нечасто	
	безсоння	нечасто	
З боку нервової системи	дисгевзія	часто	часто
	запаморочення	нечасто	часто
	головний біль	нечасто	часто
	периферична нейропатія	нечасто	нечасто
	парестезія	нечасто	нечасто
	летаргія	нечасто	
	нейротоксичність	нечасто	
	відчуття печіння	рідко	
	дизестезія	рідко	
	гіперестезія	рідко	
	гіпоестезія	рідко	
	непритомність (<i>syncope</i>)	рідко	
З боку органів зору	катаракта	рідко	
	диплопія	рідко	
	сухість очей	рідко	
	розмите бачення	рідко	
	зниження гостроти зору	рідко	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	вертиго	нечасто	
	відчуття дискомфорту у вухах	рідко	
З боку серця	стенокардія	нечасто	
	аритмія	нечасто	
	пальпітація	нечасто	
З боку судин	артеріальна гіпертензія	нечасто	часто
	припливи крові (почервоніння шкіри)	нечасто	
	артеріальна гіпотензія	нечасто	
	емболія	рідко	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	задишка	часто	часто
	легенева емболія ²	нечасто	
	дисфонія	нечасто	нечасто
	кашель	нечасто	
	носова кровотеча	нечасто	
	ринорея	рідко	нечасто
	біль у носоглотці	рідко	
плевральний випіт	рідко		
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея	дуже часто	дуже часто
	блювання	дуже часто	дуже часто
	нудота	дуже часто	дуже часто
	біль в абдомінальній ділянці	часто	часто
	стоматит	часто	дуже часто

	запор	часто	часто
	кишкова непрохідність	нечасто	
	шлунково-кишкова кровотеча	нечасто	
	коліт	нечасто	нечасто
	виразки в ротовій порожнині	нечасто	часто
	ураження ротової порожнини	нечасто	часто
	здуття живота	нечасто	нечасто
	запалення анального отвору	нечасто	нечасто
	диспепсія	нечасто	нечасто
	метеоризм	нечасто	нечасто
	гастрит	нечасто	
	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	нечасто	
	глосит	нечасто	
	порушення випорожнення шлунка	нечасто	
	потяг до блювання	нечасто	
	ураження зубів	нечасто	
	асцит	рідко	
	гострий панкреатит	рідко	
	часткова кишкова непрохідність	рідко	
	запах із рота	рідко	
	букальний поліп	рідко	
	геморагічний ентероколіт	рідко	
	кровоточивість ясен	рідко	
	езофагіт	рідко	
	періодонтит	рідко	
	прокталгія	рідко	
	рефлюксний гастрит	рідко	
З боку гепатобіліарної системи	гіпербілірубінемія	часто	часто
	гепатотоксичність	нечасто	
	розширення жовчних проток	рідко	
З боку шкіри і підшкірної клітковини	алопеція	часто	часто
	сухість шкіри	часто	часто
	свербіж	часто	нечасто
	висипання	часто	нечасто
	ураження нігтів	нечасто	нечасто
	синдром долонно-підшовної еритродізестезії ³	нечасто	нечасто
	акне	нечасто	
	гіпергідроз	нечасто	
	кропив'янка	нечасто	
	пухирі	рідко	
	еритема	рідко	
	реакція фоточутливості	рідко	
	ексфоціація шкіри	рідко	
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	артралгія	нечасто	часто
	міалгія	нечасто	часто
	м'язова слабкість	нечасто	нечасто
	біль у кінцівках	нечасто	нечасто
	біль у кістках	нечасто	

	дискомфорт у кінцівках	нечасто	
	м'язові спазми	нечасто	
	набряк суглобів	рідко	
З боку сечовидільної системи	протеїнурія	часто	нечасто
	ниркова недостатність	нечасто	
	гематурія	нечасто	
	порушення сечовипускання	нечасто	
	неінфекційний цистит	рідко	
	лейкоцитурія	рідко	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	порушення менструального циклу	рідко	нечасто
Загальні розлади та реакції в місці введення	втома	дуже часто	дуже часто
	пірексія	часто	нечасто
	запалення слизової оболонки	часто	нечасто
	нездужання	часто	
	набряк	часто	
	загальне погіршення стану здоров'я	нечасто	
	біль	нечасто	нечасто
	відчуття зміни температури тіла	нечасто	
	ксероз	рідко	
Результати лабораторних досліджень	зниження маси тіла	часто	часто
	підвищення рівня печінкових ферментів	часто	часто
	підвищення рівня лужної фосфатази в крові	часто	нечасто
	підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові	нечасто	
	підвищення рівня С-реактивного білка	нечасто	
	підвищення рівня креатиніну в крові	нечасто	
	підвищення рівня сечовини крові	нечасто	
	зменшення величини гематокриту	нечасто	
	збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення	нечасто	
	збільшення активованого часткового тромбопластинового часу	рідко	
	подовження QT-інтервалу на ЕКГ	рідко	
	зниження рівня загального білка	рідко	

¹ Різні терміни словника MedDRA, що вважаються подібними з клінічної точки зору, було зазначено під одним терміном.

² Повідомлялося про летальні випадки.

³ Долонно-підшовний синдром.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів віком від 65 років які отримували Лансурф у монотерапії частіше виникали ($\geq 5\%$) наступні побічні реакції пов'язані з лікуванням порівняно з пацієнтами віком до 65 років: нейтропенія (58,9 % порівняно з 48,2 %), нейтропенія тяжкого ступеня (41,3 % порівняно з 27,9 %), анемія (36,5 % порівняно з 25,2 %), анемія тяжкого ступеня (14,1 % порівняно з 8,9 %), зниження апетиту (22,6 % порівняно з 17,4 %) та тромбоцитопенія (21,4 % порівняно з 12,1 %).

При застосуванні Лансурфу у комбінації з бевацизумабом у пацієнтів віком від 65 частіше спостерігались ($\geq 5\%$) наступні побічні реакції пов'язані з лікуванням порівняно з пацієнтами віком до 65 років: нейтропенія (75,0 % порівняно з 65,1 %), нейтропенія тяжкого ступеня (57,0 % порівняно з 41,8 %), втома (39,0 % порівняно з 32,2 %), тромбоцитопенія (28,0 % порівняно з 20,5 %) та стоматит (14,0 % порівняно з 8,9 %).

Інфекції. У ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень III фази інфекції, що виникали на фоні лікування, частіше відзначалися у пацієнтів, які застосовували Лансурф (5,8 %), порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (1,8 %). У клінічному дослідженні комбінації з бевацизумабом частота виникнення інфекцій пов'язаних з лікуванням у пацієнтів, які отримували Лансурф з бевацизумабом (2,8 %) була подібною з частотою виникнення у пацієнтів, які отримували Лансурф (2,4 %).

Протеїнурія. У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях III фази у пацієнтів, які застосовували Лансурф, частіше (1,8 %) виникала пов'язана з лікуванням протеїнурія I або 2 ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (0,9 %) (див. розділ «Особливості застосування»). У клінічному дослідженні комбінації з бевацизумабом у одного пацієнта, який отримував Лансурф з бевацизумабом (0,4 %), відзначалася пов'язана з лікуванням протеїнурія 2 ступеня і жодної серед пацієнтів, які отримували Лансурф у монотерапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Променева терапія. У ході дослідження RECURSE у пацієнтів, які раніше проходили променево терапію, дещо частіше виникали загальні гематологічні побічні реакції та побічні реакції, пов'язані з пригніченням функції кісткового мозку, порівняно з пацієнтами, які раніше не отримували радіотерапії (54,6 % порівняно з 49,2 % відповідно). Варто зауважити, що у групі застосування Лансурфу фебрильна нейтропенія частіше розвивалася у пацієнтів, які раніше проходили променево терапію, порівняно з пацієнтами, які не отримували такого лікування. У клінічному дослідженні комбінації з бевацизумабом не відмічалось підвищення частоти загальних гематологічних і пов'язаних з мієлосупресією побічних реакцій у пацієнтів, які попередньо отримували променево терапію порівняно з пацієнтами без попередньої променевої терапії в обох групах SUNLIGHT: Лансурф з бевацизумабом (73,7 % порівняно з 77,4 %) та у пацієнтів, які отримували Лансурф (64,7 % порівняно з 67,7 %).

Досвід післяреєстраційного застосування препарату у пацієнтів із неоперабельним поширеним або рецидивним колоректальним раком. Повідомлялося про випадки виникнення інтерстиціальної легеневої хвороби у пацієнтів, які застосовували Лансурф.

Звіт про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Для отримання будь-якої інформації щодо лікарського засобу просимо звертатися до ТОВ «Серв'є Україна» за тел. (044) 490 3441, факс: (044) 490 3440.

Термін придатності. 36 місяців.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та алюмінієвої плівки із ламінованим вологопоглиначем (кальцію оксид); по 2 або 6 блістерів у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

Виробник.

Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Горей Роуд, Арклоу, Ко. Віклоу, Y14 E284, Ірландія/Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Y14 E284, Ireland.

Заявник.

Ле Лаборатуар Серв'є/Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France.

Дата останнього перегляду. 08.02.2024.