

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Даный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

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

Действующие вещества: трифлуридин + [типирацил].

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 мг трифлуридина и 6,14 мг типирицила (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг трифлуридина и 8,19 мг типирицила (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 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 надписями серого цвета «15» на одной стороне, «102» и «15 mg» на другой стороне.

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

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

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 моноклональными антителами к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и/или к рецептору 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 моноклональными антителами к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и к рецептору 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 mg/m^2 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 mg/kg 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

Начальная доза	ППТ (m^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/ m^2	< 1,07	35	1	1	70
	1,07–1,22	40	0	2	80
	1,23–1,37	45	3	0	90
	1,38–1,52	50	2	1	100
	1,53–1,68	55	1	2	110
	1,69–1,83	60	0	3	120
	1,84–1,98	65	3	1	130
	1,99–2,14	70	2	2	140
	2,15–2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Рекомендации по подбору дозы

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

Допускается не более 3-х снижений дозы до минимальной дозы 20 mg/m^2 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 ^a
Нейтрофилы	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$< 50 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$

^a 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 CTCAE* ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) 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 CTCAE*; 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 уменьшаются до 1 степени, или состояние не вернется к исходному уровню При возобновлении терапии разовую дозу следует снизить на $5 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ ППТ}$ от предыдущего уровня дозы (см. Таблицу 4). Допускается снижение разовой дозы до минимальной дозы $20 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ ППТ}$ два раза в сутки (или $15 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ ППТ}$ 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 (m^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 mg/m^2					
30 mg/m^2	< 1,09	30	2	0	60
	1,09–1,24	35	1	1	70
	1,25–1,39	40	0	2	80
	1,40–1,54	45	3	0	90
	1,55–1,69	50	2	1	100
	1,70–1,94	55	1	2	110
	1,95–2,09	60	0	3	120
	2,10–2,28	65	3	1	130
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
2-й уровень снижения дозы: с 30 до 25 mg/m^2					
25 mg/m^2	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a

	1,10–1,29	30	2	0	60
	1,30–1,49	35	1	1	70
	1,50–1,69	40	0	2	80
	1,70–1,89	45	3	0	90
	1,90–2,09	50	2	1	100
	2,10–2,29	55	1	2	110
	≥ 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	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	
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 С и D Национального института рака (NCI), определенные как уровень общего билирубина больше чем $1,5 \times$ 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

Эффективность и безопасность препарата Лонсурф у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

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 трифлуридину, типирацилу 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 RE COURSE, 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.).

Почекная недостаточность

Применение Лонсурфа не рекомендовано пациентам с терминальной стадией болезни почек ($\text{КК} < 15 \text{ мл/мин}$, 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 ($\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$), у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени ($\text{КК от } 60 \text{ до } 89 \text{ мл/мин}$) или у пациентов с умеренным нарушением функции почек ($\text{КК от } 30 \text{ до } 59 \text{ мл/мин}$). 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 ($\text{КК от } 15 \text{ до } 29 \text{ мл/мин}$) и скорректированной начальной дозой $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 С 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

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбицией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие 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 партнера 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 работать с 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 % ≥ 3 степени]), тошнота (31 % [1 % ≥ 3 степени]), повышенная утомляемость (31 % [4 % ≥ 3 степени]) и анемия (30 % [11 % ≥ 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 степени 3]), повышенная утомляемость (35 % [3 % \geq степени 3]) и тошнота (33 % [1 % \geq степени 3]). 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 (RE COURSE), 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-органический 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 Candida	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)	Боль, связанная со злокачественным новообразованием	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	-
Психические нарушения	Гипернатриемия	Редко	-
	Чувство тревоги	Нечасто	-
Нарушения со стороны нервной системы	Бессонница	Нечасто	-
	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	-
	Дипlopия	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	Артериальная гипертензия	Нечасто	Часто
	Приливы крови	Нечасто	-
	Артериальная 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 рогоглотке (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	-
	Острый панкреатит	Редко	-
	Частичная кишечная непроходимость	Редко	-
	Запах изо рта	Редко	-
	Полип щеки	Редко	-
	Энтероколит геморрагический	Редко	-
	Кровоточивость десен	Редко	-
	Эзофагит	Редко	-
	Заболевание периодонта	Редко	-
	Проктальгия	Редко	-
	Рефлюкс-гастрит	Редко	-
Нарушения со стороны печени и	Гипербилирубинемия	Часто	Часто
	Гепатотоксичность	Нечасто	-

желчевыводящих путей	Дилатация желчевыводящих путей	Редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Часто	Часто
	Сухость кожи	Часто	Часто
	Зуд	Часто	Нечасто
	Сыпь	Часто	Нечасто
	Поражение ногтей	Нечасто	Нечасто
	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии ^b	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
Общие нарушения и реакции в месте введения	Быстрая утомляемость	Очень часто	Очень часто
	Пирексия	Часто	Нечасто
	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	-

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

^b Были зарегистрированы случаи с летальным исходом.

^b 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 НЯ, 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 НЯ, 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 RE COURSE 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 бевасизумабом (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 препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: + 7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+ 374 60) 83 00 73, (+ 374 10) 23 08 96, (+ 374 10) 23 16 82

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: + 374 (10) 20 05 05, + 374 (96) 22 05 05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: + 375 (17) 231 85 14

Факс: + 375 (17) 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

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 наблюдавшихся клинических проявлений и предотвращение их возможных осложнений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; антиметаболиты; аналоги пириимицина.

Код ATX: L01BC59

Механизм действия

Лонсурф состоит из противоопухолевого аналога нуклеозида на основе тимицина, трифлуридина, и ингибитора тимидинфосфорилазы (ТФ), типирицила 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 типирицила гидрохлорида.

В ходе доклинических исследований лекарственный препарат трифлуридин/типирицила 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/типирицила 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 (RE COURSE) 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 бевасизумаб, 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. ВБП 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 (RE COURSE) 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 ВБП (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-Майера

^b Метод Букмеера и Кроули

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

Рисунок 1. Кривые Каплана-Майера ОВ у пациентов с мКРР (RECOURSE)

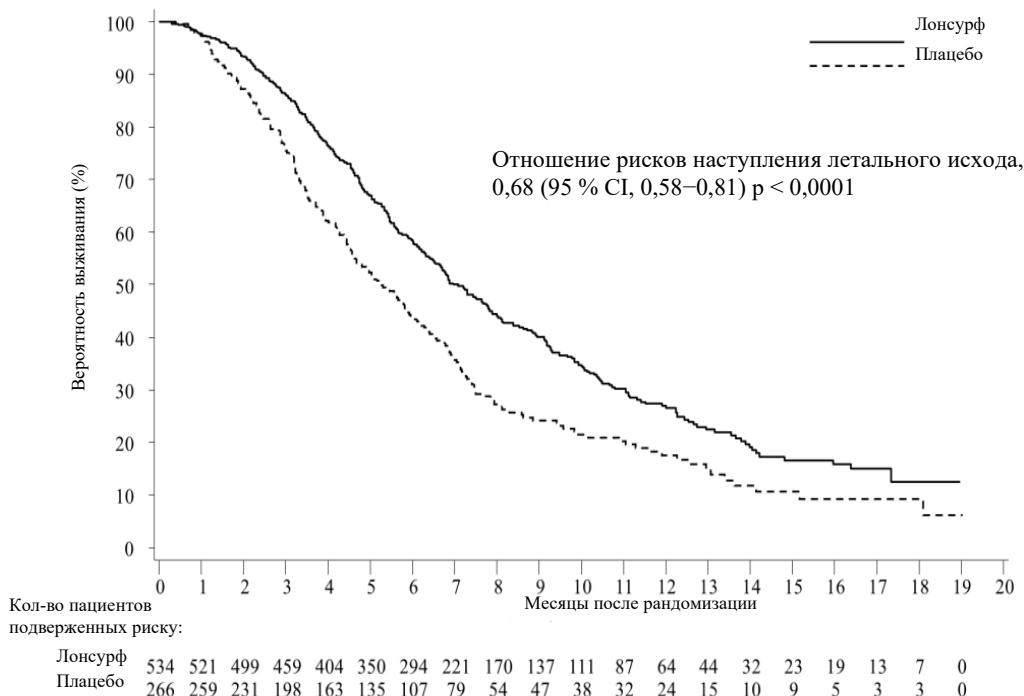
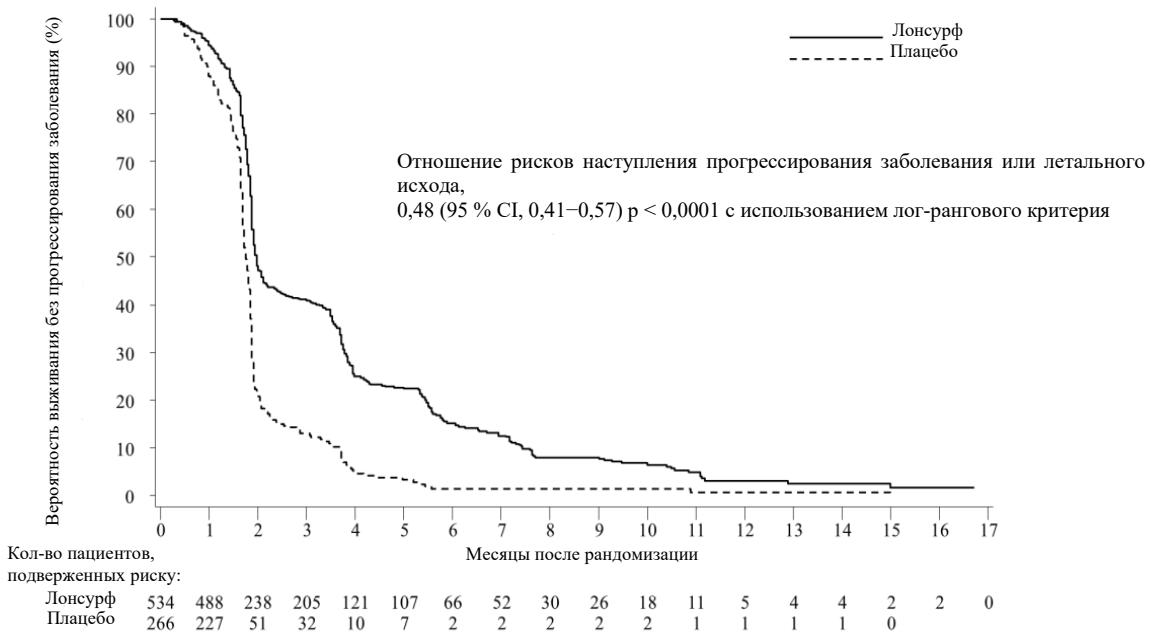


Рисунок 2. Кривые Каплана-Майера ВБП заболевания у пациентов с мКРР (RECOURSE)



Результаты обновленного анализа ОВ, 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 месяцем; с 1-летней выживаемостью 27,1 % и 16,6 %, соответственно.

Преимущество в отношении ОВ и ВБП 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 регоррафениб 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 регоррафениб (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 ВБП.

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/м²), 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), вводившимся 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 ВБП 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 ВБП (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-Майера

^b Метод Букмеера и Кроули

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

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

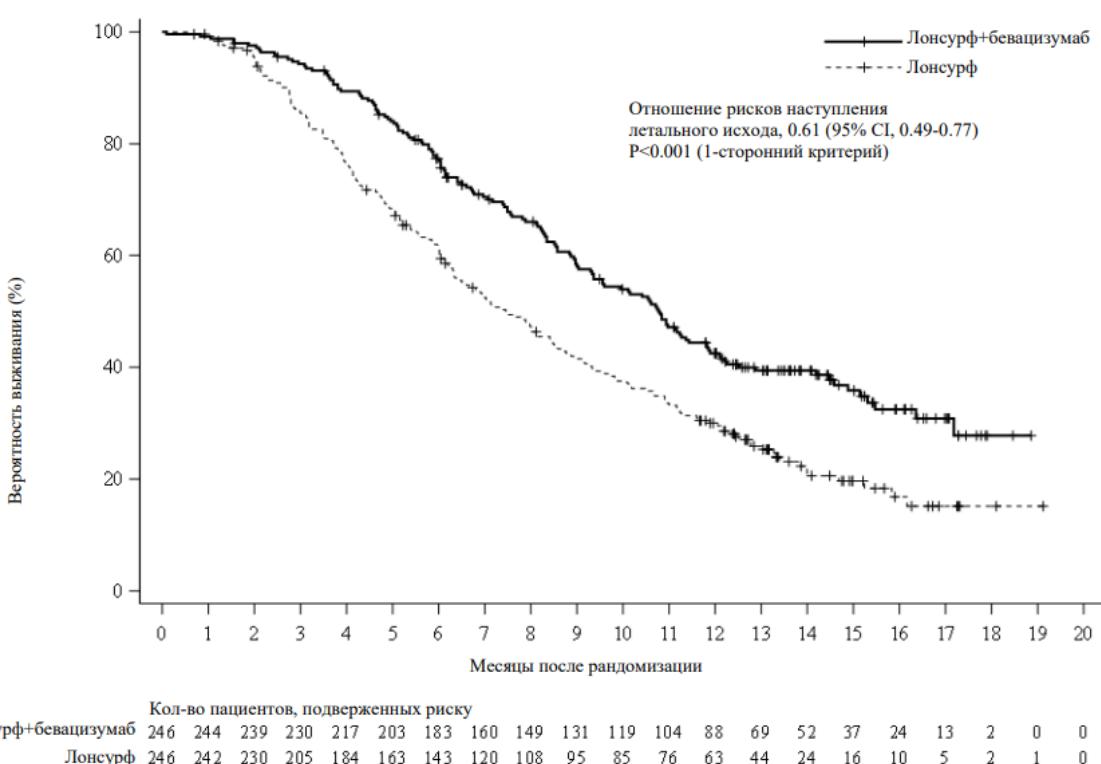
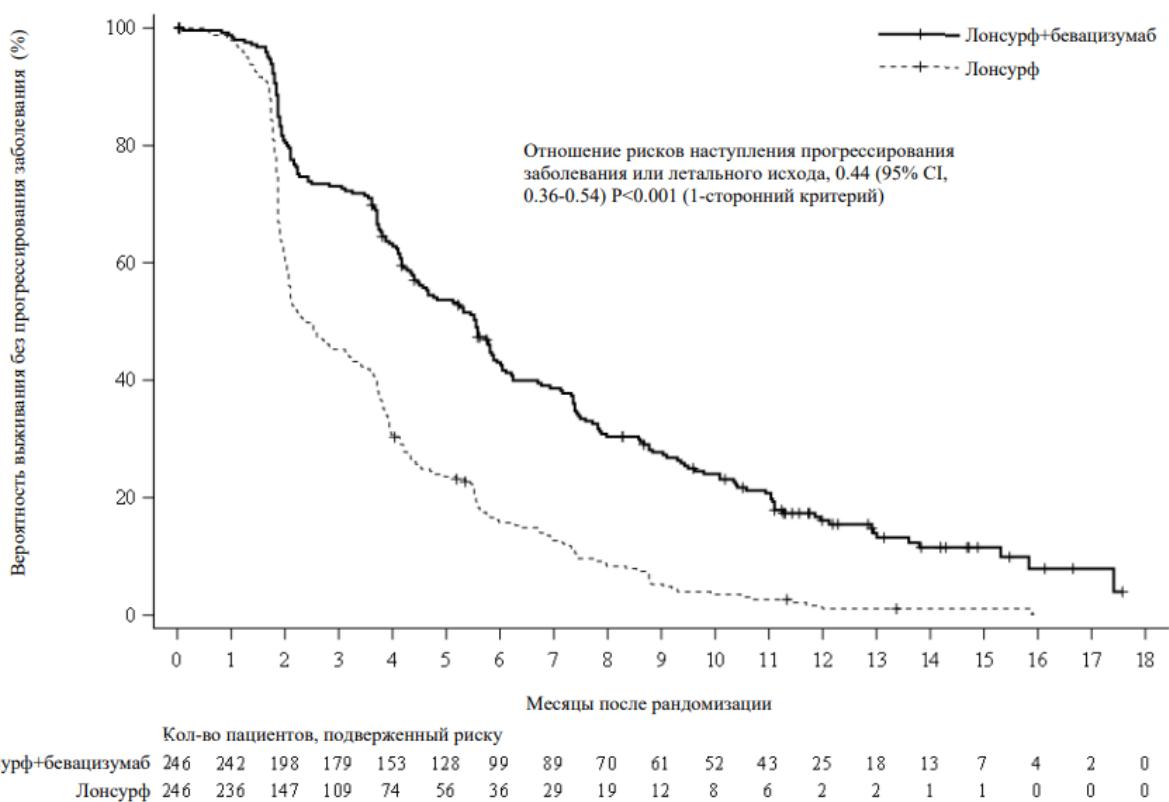


Рисунок 4. Кривые Каплана-Майера ВБП заболевания у пациентов с МКРР (SUNLIGHT)



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 ($NLR < 3$, $NLR \geq 3$), количество предшествующих схем лечения метастатическими препаратами (1, ≥ 2), статус онкогена BRAF, статус микросателлитной нестабильности (MSI), предшествующую терапию бевацизумабом и последующую терапию регорafenibом.

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 adenocarcinому 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/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 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 рамуцирумаб и 16,6 % ранее получали HER2-тартгетную 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.

ВБП существенно увеличилась у пациентов, получавших Лонсурф плюс ОПТ, по сравнению с плацебо плюс ОПТ (ОР 0,57; 95 % ДИ [0,47–0,70]; p < 0,0001 (см. Таблицу 9, Рисунки 5 и 6)).

Таблица 9. Результаты эффективности по данным клинического исследования III фазы (TAGS) у пациентов с метастатическим раком желудка

	Лонсурф плюс ОПТ (N = 337)	Плацебо плюс ОПТ (N = 170)
Общая выживаемость		
Число летальных исходов, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Медиана ОВ (месяцы) ^a [95 % ДИ] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Отношение рисков [95 % ДИ]	0,69 [0,56, 0,85]	
Значение p ^b	0,0003 (1-сторонний критерий), 0,0006 (2-двусторонний критерий)	
Выживаемость без прогрессирования заболевания		
Число событий прогрессирования заболевания или смерти, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Медиана ВБП (месяцы) ^a [95 % ДИ] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Отношение рисков [95 % ДИ]	0,57 [0,47, 0,70]	
Значение p ^b	< 0,0001 (1-сторонний и 2-сторонний критерий)	

^a Расчеты методом Каплана-Майера

^b Метод Букмеера и Кроули

^b Стратифицированный log-ранговый тест (страта: локализация, исходный статус по шкале ECOG, предшествующее лечение рамуцирумабом)

Рисунок 5. Кривые Каплана-Майера ОВ у пациентов с метастатическим раком желудка (TAGS)

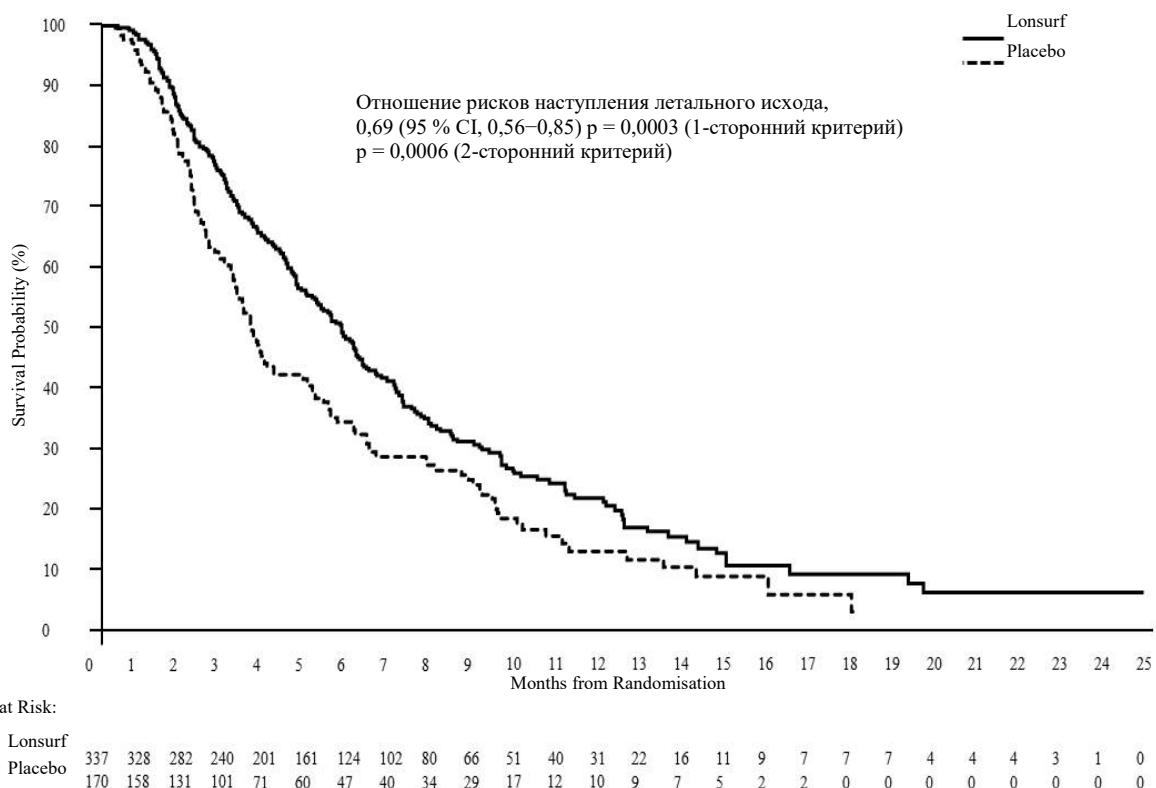
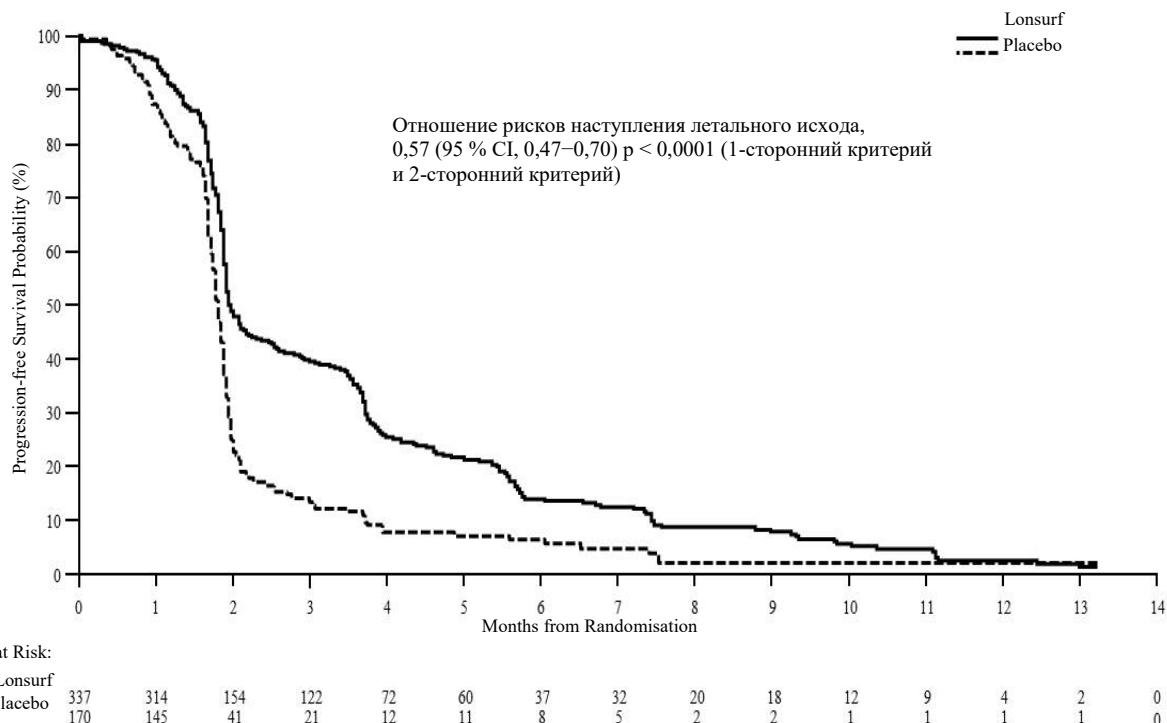


Рисунок 6. Кривые Каплана-Майера ВБП заболевания у пациентов с метастатическим раком желудка (TAGS)



Преимущество в отношении ОВ и ВБП 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 RE COURSE 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 всасывания типирацила гидрохлорида в желудочно-кишечном тракте.

После приема однократной дозы Лонсурфа (35 mg/m^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 mg/m^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 ($AUC_{0-\text{last}}$) 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 mg/m^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 ($35 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 ($35 \text{ мг}/\text{м}^2$ ППТ).

Влияние пищи

При приеме Лонсурфа в разовой дозе $35 \text{ мг}/\text{м}^2$ ППТ у 14 пациентов с солидными опухолями после приема стандартизованной 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 ($35 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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'-дезоксиуридин, 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 ($35 \text{ мг}/\text{м}^2$ ППТ) у пациентов с солидными опухолями поздних стадий клиренс при пероральном приеме (CL/F) для трифлуридина и типирацила гидрохлорида составлял $10,5 \text{ л}/\text{ч}$ и $109 \text{ л}/\text{ч}$, соответственно.

После приема однократной пероральной дозы Лонсурфа с трифлуридином, меченным [^{14}C], общее совокупное выделение радиоактивности составляло 60 % от принятой дозы. Большая часть выделенной радиоактивности выводилась 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 [^{14}C], 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 $35 \text{ мг}/\text{м}^2$ ППТ два раза в сутки) AUC от 0 до 10 часов (AUC_{0-10}) 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 $35 \text{ мг}/\text{м}^2$. 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 RE COURSE, у 306 (57 %) пациентов функция почек была нормальной ($\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$), 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 ($\text{КК} = 60\text{--}89 \text{ мл/мин}$) была аналогична экспозиции у пациентов с нормальной функцией почек ($\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$). Более высокая экспозиция Лонсурфа наблюдалась на фоне почечной недостаточности средней степени ($\text{КК} = 30\text{--}59 \text{ мл/мин}$). 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 ($\text{КК} \geq 90 \text{ мл/мин}$, $n = 12$), почечной недостаточностью легкой степени ($\text{КК} = \text{от } 60 \text{ до } 89 \text{ мл/мин}$, $n = 12$), почечной недостаточностью средней степени ($\text{КК} = 30\text{--}59 \text{ мл/мин}$, $n = 11$) или почечной недостаточностью тяжелой степени ($\text{КК} = 15\text{--}29 \text{ мл/мин}$, $n = 8$). Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени получали скорректированную начальную дозу $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ два раза в сутки (сниженную до $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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 ($\text{КК} < 15 \text{ мл/мин}$, 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 $\text{мг}/\text{дл}$), 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 $\text{г}/\text{дл}$ соответствующие значения клиренса составляют от 4,2 до 3,1 $\text{л}/\text{ч}$.

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 СҮР. Типирацила гидрохлорид не метаболизируется ни во фракции печени человека S9, ни в криоконсервированных гепатоцитах.

Исследования *in vitro* показали, что трифлуридин, типирацила гидрохлорид и FTY (неактивный метаболит трифлуридина) не ингибировали исследовавшиеся изоформы СҮР (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 СҮР опосредованному взаимодействию с лекарственными средствами.

Оценка *in vitro* трифлуридина и типирацила гидрохлорида проводилась с использованием транспортеров захвата и эфлюксных 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 эфлюксных 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 мКРР 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/типирицила гидрохлорида проводилась на крысах, собаках и обезьянах. Выявленными органами-мишениями 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/типирицила 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/типирицила гидрохлорида, у животных не проводилось. Было показано, что трифлуридин является генотоксичным в исследованиях на обратные мутации у бактерий, в исследованиях хромосомной aberrации 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 типирицила гидрохлорида на fertильность 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)

Стеариновая кислота

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза-2910

Макрогол 8000

Титана диоксид (E171)

Магния стеарат

Чернила серые C4 для надписей¹

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

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный (кукурузный)

Стеариновая кислота

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза-2910

Макрогоол 8000

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид красный (E172)

Магния стеарат

Чернила серые С4 для надписей¹

¹Чернила серые С4 для надписей содержат:

Шеллак

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Краситель лак алюминиевый на основе индигокармина (E132)

Воск Карнаубский

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из Ал./Ал. фольги, ламинированную слоем влагопоглотителя (кальция оксид). 2, 4 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Возможно нанесение стикера для контроля первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Лаборатории Сервье, Франция /

Les Laboratoires Servier, France

50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

Телефон: + 7 (495) 937 07 00

Электронная почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан

ТОО «Серье Казахстан»

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г

Телефон: + 7 (727) 386 76 62

Электронная почта: kazadinfo@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

Адрес: 0002, г. Ереван, ул. Амиряна, 15, магазин 100, Центрон

Телефон: + 374 (10) 50 50 74

Электронная почта: pvarmenia@servier.com

Республика Беларусь

Представительство УАО «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь

Адрес: 220030, г. Минск. ул. Мясникова, 70, оф. 303

Телефон: + 375 (17) 306 54 55/56

Электронная почта: officeBY@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО(ЫХ) УДОСТОВЕРЕНИЯ(Й)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лонсурф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.