

УТВЕРЖДЕНА

Приказами Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «26» декабря 2024г.
№N082343
от «27» декабря 2024г.
№N082434

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое наименование

Лонсурф®, 15 мг + 6,14 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Лонсурф®, 20 мг + 8,19 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Международное непатентованное название

Трифлуридин+[Типирацил]

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

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

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

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты: Антиметаболиты. Пиримидиновые аналоги. Трифлуридин, комбинации.

Код АТХ L01BC59

Показания к применению

Колоректальный рак

Лонсурф показан к применению в комбинации с бевацизумабом для лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), которые ранее получили две схемы противоопухолевой терапии, включая химиотерапию на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана, терапию агентами против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и/или рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

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

Рак желудка

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

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ.

Необходимые 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®. 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).

Почечная недостаточность

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

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

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

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.

Протеинурия

Рекомендуется проводить анализы мочи с использованием тест-полосок до начала и во время терапии с целью выявления протеинурии.

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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.

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.

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

Специальные предупреждения

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

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

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

Беременность

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

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность. 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. 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. Пациентам и пациенткам, желающим зачать ребенка, рекомендуется обратиться за консультацией по репродуктивным вопросам и провести криоконсервацию яйцеклетки или спермы до начала лечения Лонсурфом®.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Рекомендации по применению

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

Режим дозирования

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

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

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

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

Таблица 1. Расчет начальной дозы в зависимости от ППТ

Рекомендации по подбору дозы

Начальная доза	ППТ (м ²)	Разовая доза в мг (2 раза в сутки)	Количество таблеток в каждой разовой дозе (2 раза в сутки)		Общая суточная доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
35 мг/м ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07–1,22	40	0	2	80
	1,23–1,37	45	3	0	90
	1,38–1,52	50	2	1	100
	1,53–1,68	55	1	2	110
	1,69–1,83	60	0	3	120
	1,84–1,98	65	3	1	130
	1,99–2,14	70	2	2	140
	2,15–2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

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

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

В случае развития явлений гематологической и/или негематологической токсичности, следует проводить терапию, соблюдая критерии прерывания и

возобновления лечения, а также снижения дозы, указанные в Таблицах 2, 3 и 4.

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

Показатель	Критерии прерывания лечения	Критерии возобновления лечения ^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 СТСАЕ* ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9/\text{л}$), которая приводит к задержке начала следующего цикла более чем на 1 неделю • Негематологическая нежелательная реакция 3 или 4 степени по классификации СТСАЕ*; за исключением тошноты и/или рвоты 3 степени, которые контролируются соответственно противорвотными или противодиарейными средствами 	<ul style="list-style-type: none"> • Временное прекращение лечения до тех пор, пока явления токсичности не уменьшатся до 1 степени, или состояние не вернется к исходному уровню • При возобновлении терапии разовую дозу следует снизить на $5 \text{ мг}/\text{м}^2$ ППТ от предыдущего уровня дозы (см. Таблицу 4). • Допускается снижение разовой дозы до минимальной дозы $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ ППТ два раза в сутки (или $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ ППТ два раза в сутки при почечной недостаточности тяжелой степени). • Не следует повышать дозу после ее снижения.

* Единые терминологические критерии для нежелательных явлений

Таблица 4. Снижение дозы в соответствии с ППТ

Сниженная доза	ППТ (м^2)	Разовая доза в мг	Количество таблеток в каждой разовой дозе (2 раза в сутки)	Общая суточная доза

		(2 раза в сутки)	15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	(мг)
1-й уровень снижения дозы: с 35 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-й уровень снижения дозы: с 30 до 25 мг/м²					
25 мг/м²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10–1,29	30	2	0	60
	1,30–1,49	35	1	1	70
	1,50–1,69	40	0	2	80
	1,70–1,89	45	3	0	90
	1,90–2,09	50	2	1	100
	2,10–2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
3-й уровень снижения дозы: с 25 до 20 мг/м²					
20 мг/м²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14–1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35–1,59	30	2	0	60
	1,60–1,94	35	1	1	70
	1,95–2,09	40	0	2	80
	2,10–2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени коррекция начальной дозы не требуется.

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. 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Печеночная недостаточность легкой степени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени коррекция начальной дозы не требуется.

Печеночная недостаточность средней или тяжелой степени

У пациентов с исходной печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени применение лекарственного препарата не рекомендуется (критерии группы C и D Национального института рака (NCI), определенные как уровень общего билирубина больше чем $1,5 \times$ 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.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция начальной дозы у пациентов 65 лет и старше не требуется.

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

Раса

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

Дети

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

Метод и путь введения

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

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Самая высокая доза Лонсурфа® в ходе клинических исследований составляла 180 мг/м^2 ППТ в сутки.

Симптомы

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

Основным ожидаемым осложнением передозировки является угнетение функции костного мозга.

Лечение

Антидоты для лечения передозировки Лонсурфом® отсутствуют.

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

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

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.

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% ≥ 3 степени]), повышенная утомляемость (35% [3% ≥ 3 степени]) и тошнота (33% [1% ≥ 3 степени]).

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

соответствующие термины медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

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

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

Системно-органый класс (MedDRA) ^a	Нежелательные реакции	Частота	
		Монотерапия	Комбинация с бевацизумабом
Инфекции и инвазии	Инфекция нижних дыхательных путей	Часто	-
	Сепсис у пациента с нейтропенией	Нечасто	-
	Инфекция желчевыводящих путей	Нечасто	-
	Инфекция	Нечасто	Часто
	Инфекция мочевыводящих путей	Нечасто	Нечасто
	Бактериальная инфекция	Нечасто	-
	Инфекция, обусловленная грибами рода <i>Candida</i>	Нечасто	-
	Конъюнктивит	Нечасто	-
	Опоясывающий герпес	Нечасто	-
	Грипп	Нечасто	-
	Инфекция верхних дыхательных путей	Нечасто	-
	Инфекционный энтерит	Редко	-
	Септический шок ^b	Редко	-
	Гингивит	Редко	Нечасто
Дерматофития стоп	Редко	-	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Раковая боль	Нечасто	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Очень часто	Очень часто
	Нейтропения	Очень часто	Очень часто
	Лейкопения	Очень часто	Часто
	Тромбоцитопения	Очень часто	Очень часто
	Фебрильная нейтропения	Часто	Нечасто
	Лимфопения	Часто	Часто
	Панцитопения	Нечасто	Нечасто
	Эритропения	Нечасто	-
Лейкоцитоз	Нечасто	-	

	Моноцитопения	Нечасто	-
	Моноцитоз	Нечасто	-
	Гранулоцитопения	Редко	-
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто	Очень часто
	Гипоальбуминемия	Часто	Нечасто
	Обезвоживание	Нечасто	-
	Гипергликемия	Нечасто	Нечасто
	Гиперкалиемия	Нечасто	-
	Гипокальциемия	Нечасто	-
	Гипокалиемия	Нечасто	-
	Гипонатриемия	Нечасто	-
	Гипофосфатемия	Нечасто	-
	Подагра	Редко	-
	Гипернатриемия	Редко	-
Психические нарушения	Чувство тревоги	Нечасто	-
	Бессонница	Нечасто	-
Нарушения со стороны нервной системы	Дисгевзия	Часто	Часто
	Головокружение	Нечасто	Часто
	Головная боль	Нечасто	Часто
	Нейропатия периферическая	Нечасто	Нечасто
	Парестезия	Нечасто	Нечасто
	Летаргия	Нечасто	-
	Нейротоксичность	Нечасто	-
	Чувство жжения	Редко	-
	Дизестезия	Редко	-
	Гиперестезия	Редко	-
	Гипестезия	Редко	-
Нарушения со стороны органа зрения	Катаракта	Редко	-
	Диплопия	Редко	-
	Синдром сухого глаза	Редко	-
	Нечеткость зрения	Редко	-
	Снижение остроты зрения	Редко	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто	-
	Дискомфорт в ухе	Редко	-
Нарушения со стороны сердца	Стенокардия	Нечасто	-
	Аритмия	Нечасто	-
	Сердцебиение	Нечасто	-
Нарушения со стороны сосудов	Гипертензия	Нечасто	Часто
	Приливы крови	Нечасто	-
	Гипотензия	Нечасто	-
	Эмболия	Редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто
	Тромбоэмболия легочной артерии ^б	Нечасто	-
	Дисфония	Нечасто	Нечасто
	Кашель	Нечасто	-
	Эпистаксис	Нечасто	-
	Ринорея	Редко	Нечасто
	Боль в ротоглотке (орофарингеальная)	Редко	-
	Плевральный выпот	Редко	-
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	Очень часто
	Рвота	Очень часто	Очень часто
	Тошнота	Очень часто	Очень часто

	Боль в животе	Часто	Часто
	Стоматит	Часто	Очень часто
	Запор	Часто	Часто
	Кишечная непроходимость	Нечасто	-
	Желудочно-кишечное кровотечение	Нечасто	-
	Колит	Нечасто	Нечасто
	Изъязвление в полости рта	Нечасто	Часто
	Нарушение со стороны ротовой полости	Нечасто	Часто
	Вздутие живота	Нечасто	Нечасто
	Воспаление заднего прохода	Нечасто	Нечасто
	Диспепсия	Нечасто	Нечасто
	Метеоризм	Нечасто	Нечасто
	Гастрит	Нечасто	-
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Нечасто	-
	Глоссит	Нечасто	-
	Нарушенная эвакуация содержимого желудка	Нечасто	-
	Рвотные позывы	Нечасто	-
	Патология со стороны зубов	Нечасто	-
	Асцит	Редко	-
	Панкреатит острый	Редко	-
	Частичная кишечная непроходимость	Редко	-
	Запах изо рта	Редко	-
	Полип щеки	Редко	-
	Энтероколит геморрагический	Редко	-
	Кровоточивость десен	Редко	-
	Эзофагит	Редко	-
	Заболевание периодонта	Редко	-
	Прокталгия	Редко	-
	Рефлюкс-гастрит	Редко	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гипербилирубинемия	Часто	Часто
	Гепатотоксичность	Нечасто	-
	Дилатация желчевыводящих путей	Редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia	Часто	Часто
	Сухость кожи	Часто	Часто
	Зуд	Часто	Нечасто
	Сыпь	Часто	Нечасто
	Поражение ногтей	Нечасто	Нечасто
	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии ^В	Нечасто	Нечасто
	Акне	Нечасто	-
	Гипергидроз	Нечасто	-
	Крапивница	Нечасто	-
	Пузыри	Редко	-
	Эритема	Редко	-
	Реакция фоточувствительности	Редко	-
	Шелушение кожи	Редко	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и	Артралгия	Нечасто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Часто
	Мышечная слабость	Нечасто	Нечасто

соединительной ткани	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	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Лейкоцитурия	Редко	-
	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	-
Лабораторные и инструментальные данные	Ксероз	Редко	-
	Снижение массы тела	Часто	Часто
	Повышение уровня печеночных ферментов	Часто	Часто
	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Часто	Нечасто
	Повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови	Нечасто	-
	Повышение уровня С-реактивного белка	Нечасто	-
	Повышение уровня креатинина в крови	Нечасто	-
	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто	-
	Снижение показателя гематокрита	Нечасто	-
	Повышение международного нормализованного отношения	Нечасто	-
	Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени	Редко	-
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме	Редко	-
	Снижение уровня общего белка	Редко	-

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

^b Были зарегистрированы случаи с летальным исходом.

^c Ладонно-подошвенная кожная реакция.

Пациенты пожилого возраста

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

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

Инфекции

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

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

Протеинурия

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

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®.

Лучевая терапия

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

В клиническом исследовании SUNLIGHT для комбинации с бевацизумабом не наблюдалось увеличения частоты развития всех гематологических и миелосупрессивных НР у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, по сравнению с пациентами без предшествующей лучевой терапии в обеих

группах: Лонсурф® с бевацизумабом (73,7 % против 77,4 %) и у пациентов, получавших только Лонсурф® (64,7 % против 67,7 %).

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

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

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

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

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит *активные вещества* - 15 мг трифлуридина

6,14 мг типирацила (в виде гидрохлорида)

вспомогательные вещества - ядро таблетки: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный (кукурузный), кислота стеариновая; *пленочная оболочка:* гипромеллоза-2910, макрогол 8000, титана диоксид (E171), магния стеарат; *чернила серые С4 для маркировки содержат:* шеллак, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), индигокармин алюминиевый лак (E132), карнаубский воск, тальк.

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

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит *активные вещества* - 20 мг трифлуридина

8,19 мг типирацила (в виде гидрохлорида)

вспомогательные вещества - ядро таблетки: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный (кукурузный), кислота стеариновая; *пленочная оболочка:* гипромеллоза-2910, макрогол 8000, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), магния стеарат; *чернила серые С4 для маркировки содержат:* шеллак, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), индигокармин алюминиевый лак (E132), карнаубский воск, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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

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

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

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

Форма выпуска и упаковка

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

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

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

Тайхо Фармасьютикал Ко., Лтд, Япония

1-1, Iuchi, Takabo, Kitajima-cho, Itano-gun, Tokushima, 771-0206, Япония.

Тел: +81886794527

h-takeuchi@taiho.co.jp

Упаковщик

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция/

Les Laboratoires Servier Industrie, France

905, route de Saran, 45520 Gidy, Франция.

или

«Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд»/

Servier (Ireland) Industries Ltd

Co. Wicklow, Arklow, Gorey Road, Moneylands, Y14 E284, Ирландия.

Держатель регистрационного удостоверения

Лаборатории Сервье, Франция/

Les Laboratoires Servier, France

50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Сервье Казахстан»

Республика Казахстан

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

Тел.: +7 (727) 386 76 62/63/64/70/71

kazadinfo@servier.com

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ
төрағасының
2024ж. «26» желтоқсан
№N082343
2024ж. «27» желтоқсан
№N082434
бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)

Дәрілік препаратқа қауіпсіздігі туралы жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал ететін қосымша мониторинг өткізіледі. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзімде анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды сұраймыз.

Саудалық атауы

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

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

Халықаралық патенттелмеген атауы

Трифлуридин+[Типирацил]

Дәрілік түрі, дозалануы

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

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

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

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

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

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар: Антиметаболиттер. Пиримидин аналогтары. Трифлуридин, біріктірілімдері.

АТХ коды L01BC59

Қолданылуы

Колоректальді обыр

Лонсурф® фторпиримидин, оксалиплатин және иринотекан негізіндегі химиотерапияны, тамырлы эндотелий өсу факторына (VEGF) қарсы агенттермен емдеу және/немесе эпидермалық өсу факторының рецепторын (EGFR) қоса, бұрын ісікке қарсы емнің екі сызбасын алған метастаздық колоректальді обыры (МКРО) бар ересек пациенттерді емдеу үшін бевацизумабпен біріктірілімде қолдануға көрсетілген.

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

Асқазан обыры

Лонсурф® аурудың кеш сатысы үшін кем дегенде ісікке қарсы емнің екі сызбасымен ем жүргізілген гастрозофагеальді ауысудың аденокарциномасын қоса, асқазанның метастаздық обыры бар ересек пациенттерде монотерапия ретінде қолдануға көрсетілген.

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

Әсер етуші заттарға немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

Сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі

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

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

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

Лонсурф® препаратымен емдеуден кейін күрделі инфекциялардың дамығаны жөнінде хабарланды. Олардың көбі сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі аясында басқалғанын ескере отырып, пациенттің жай-күйін мұқият қадағалау және антибиотиктерді және гранулоциттік колониестимуляциялайтын факторды (Г-КСФ) тағайындау сияқты клиникалық көрсетілімдеріне сай шаралар қолдану қажет. RECOOURSE,

TAGS және SUNLIGHT зерттеулерінде Лонсурф® препаратымен емдеу тобындағы пациенттердің тиісінше 9,4%-ы, 17,3%-ы, және 19,5% негізінен, емдеу мақсатында Г-КСФ қабылдады. SUNLIGHT зерттеуінде Лонсурф® тобындағы пациенттердің 29,3 %-ы бевацизумабпен біріктірілімде Г-КСФ қабылдады, оның ішінде 16,3% - емдік қолдану үшін.

Асқазан-ішек жолына уытты әсері

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

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

Бүйрек жеткіліксіздігі

Лонсурф® препаратын қолдану бүйрек ауруының терминальді сатысы бар пациенттерге (КК <15 мл/мин немесе диализді талап ететін жай-күйлер) ұсынылмайды, өйткені мұндай пациенттерде оны қолдану зерттелмеген.

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

Бүйректің ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі (КК 15-тен 29 мл/мин дейін) және тәулігіне екі рет түзетілген 20 мг/м² бастапқы дозасы бар пациенттерде бүйрек функциясы қалыпты немесе бүйректің жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде Лонсурф® препаратының қауіпсіздік бейініне сәйкес келетін қауіпсіздік бейіні болды. Трифлуридиннің экспозициясы қалыпты бүйрек функциясы бар пациенттермен бірдей болды, ал типирацил гидрохлоридінің экспозициясы бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен, бүйректің жеңіл және орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттермен салыстырғанда артты.

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

Бауыр жеткіліксіздігі

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

Протеинурия

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

Қосымша заттар

Лактоза

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

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

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

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

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

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

Арнайы сақтандырулар

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

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

Жүктілік

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

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде репродуктивті уыттылық анықталды. Егер әйелдің клиникалық жай-күйі емдеуді қажет етпесе, жүктілік кезінде Лонсурф® препаратын қолданбаған жөн.

Лактация

Лонсурф® немесе оның метаболиттерінің адамда емшек сүтімен бөлініп шығуы жөнінде мәліметтер жоқ. Жануарлардан алынған фармакодинамикалық деректер трифлуридиннің, типирацил гидрохлоридінің және/немесе олардың метаболиттерінің емшек сүтіне өткенін куәландырады. Жаңа туған нәрестелер және емшек еметін балалар үшін қаупі жоққа шығарылмаған.

Лонсурф® препаратымен емдеу кезеңінде бала емізуді тоқтатқан жөн.

Фертильділік

Лонсурф® препаратының адамның фертильділігіне ықпал етуі жөнінде деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулердің нәтижелері Лонсурф® препаратының еркектер мен ұрғашылардың фертильділігіне ықпалы анықталған жоқ. Пациенттер мен жүкті болғысы келетін пациенттерге ұрпақ өрбіту мәселелері бойынша кеңес алу және Лонсурф® препаратымен емдеуді бастамас бұрын аналық жасушаны немесе шәуетті криоконсервациялау ұсынылады.

Дәрілік заттың автокөлік және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Лонсурф® көлік құралын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әлсіз әсер етеді. Емдеу кезінде қатты қажу, бас айналу немесе жалпы дімкәстік байқалуы мүмкін.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

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

Дозалау режимі

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

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

Доза ДБА-ға сәйкес есептеледі (1-кестені қараңыз). Бір реттік доза 80 мг-ден аспауы тиіс.

Егер дозаны қабылдауды өткізіп алса немесе кейінге қалдырылса, пациент өткізіп алған дозаны қабылдамауы тиіс.

1-кесте – Бастапқы дозаны ДБА байланысты есептеу

Дозаны таңдауға қатысты нұсқаулар

Бастапқы доза	ДБА (м^2)	Бір реттік доза, мг (тәулігіне 2 рет)	Әрбір бір реттік дозадағы таблеткалар саны (тәулігіне 2 рет)		Жалпы тәуліктік доза (мг)
			15 мг+6,14 мг	20 мг+8,19 мг	
35 мг/м^2	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	$\geq 2,30$	80	0	4	160

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

Дозаны тәулігіне 2 рет ДБА шаққанда ең төмен 20 мг/м^2 дейін 3 реттен асырмай төмендетуге жол беріледі. Дозаны төмендеткеннен кейін оны арттыруға жол берілмейді.

Гематологиялық және/немесе гематологиялық емес уыттылық құбылыстары дамыған жағдайда, емдеуді тоқтата тұру және қайта бастау,

сондай-ақ 2, 3 және 4-кестелерде көрсетілген дозаларды төмендету критерийлерін сақтай отырып, ем жүргізу керек.

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

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

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

3-кесте. Гематологиялық және гематологиялық емес жағымсыз реакциялар дамыған жағдайда Лонсурф® препаратының дозасына ұсынылатын өзгерту

Жағымсыз реакция	Дозаға ұсынылған өзгертулер
<ul style="list-style-type: none"> • Фебрильді нейтропения • СТСАЕ* жіктемесі бойынша 4 дәрежелі нейтропения ($< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$) немесе тромбоцитопения ($< 25 \times 10^9 / \text{л}$), ол келесі циклдің басталуының 1 аптадан көбірекке кідіруіне әкеледі • СТСАЕ* жіктемесі бойынша 3 немесе 4 дәрежелі гематологиялық емес жағымсыз реакция; құсуға қарсы немесе диареяға қарсы дәрілермен тиісінше бақыланатын жүректің айнуын және/немесе құсуды қоспағанда 	<ul style="list-style-type: none"> • Уыттылық құбылыстары 1 дәрежеге дейін азаймайынша немесе жағдай бастапқы деңгейге оралмайынша, емдеуді уақытша тоқтату • Емді қайта бастаған кезде бір реттік дозаны дозаның мұның алдындағы деңгейінен ДБА шаққанда $5 \text{ мг}/\text{м}^2$-ге төмендеткен жөн (4-кесте). • Бір реттік дозаны тәулігіне екі рет ДБА шаққанда ең төмен $20 \text{ мг}/\text{м}^2$ дозаға дейін төмендетуге жол беріледі (немесе ауыр дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі кезінде тәулігіне екі рет $15 \text{ мг}/\text{м}^2$ ДБА). • Дозаны төмендеткеннен кейін оны арттырмаған жөн.

* Жағымсыз құбылыстар үшін бірыңғай терминологиялық критерийлер

4-кесте. Дозаны ДБА-ға сәйкес төмендету

Төмендетілген дозасы	ДБА (м ²)	Бір реттік доза, мг (тәулігіне 2 рет)	Әрбір бір реттік дозадағы таблеткалар саны (тәулігіне 2 рет)		Жалпы тәуліктік доза (мг)
			15 мг+6,14 мг	20 мг+8,19 мг	
Дозаны төмендетудің 1-ші деңгейі: 35-тен 30 мг/м²-ге дейін					
30 мг/м²	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
Дозаны төмендетудің 2-ші деңгейі: 30-дан 25 мг/м²-ге дейін					
25 мг/м²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Дозаны төмендетудің 3-ші деңгейі: 25-тен 20 мг/м²-ге дейін					
20 мг/м²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a Тәуліктік 50 мг дозада пациенттер 20 мг+ 8,19 мг 1 таблетканы таңертең және 15 мг+6,14 мг 2 таблетканы кешке қабылдағандары жөн.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

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

Бүйректің жеңіл және орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес.

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

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

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

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

Төмендетілген доза	ДБА (м ²)	Мг-дегі бір реттік доза (тәулігіне 2 рет)	Әр бір реттік дозадағы таблеткалар саны (тәулігіне 2 рет)		Жалпы тәуліктік доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
Бастапқы доза					
20 мг/м²	< 1.14	20	0	1	40
	1.14 – 1.34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1.35 – 1.59	30	2	0	60
	1.60 – 1.94	35	1	1	70
	1.95 – 2.09	40	0	2	80
	2.10 – 2.34	45	3	0	90
	≥ 2.35	50	2	1	100
Дозаны төмендету: 20-дан 15 мг/м² дейін					
15 мг/м²	< 1.15	15	1	0	30
	1.15 – 1.49	20	0	1	40
	1.50 – 1.84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1.85 – 2.09	30	2	0	60
	2.10 – 2.34	35	1	1	70
	≥ 2.35	40	0	2	80

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

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

Бүйрек ауруының терминалды сатысы бар пациенттерге препаратты қолдану ұсынылмайды, өйткені бұл пациенттер үшін деректер жоқ.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауырдың жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі

Бауырдың жеңіл дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет етілмейді.

Бауырдың орташа және ауыр дәрежелі жеткіліксіздігі

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

Егде жастағы пациенттер

65 жастағы және одан үлкен пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес.

75 жастан асқан пациенттерде тиімділігі және қауіпсіздігі жөнінде деректер шектеулі.

Нәсілі

Пациенттің нәсіліне байланысты бастапқы дозаны түзету қажет емес. Қара нәсілді пациенттерде/афроамерикандықтарда Лонсурф® препаратын қолдану туралы деректер шектеулі, алайда пациенттердің осы қосалқы тобы мен жалпы популяция арасында қандай да бір айырмашылықтарды күтуге негіз жоқ.

Балалар

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

Қолдану тәсілі

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

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Клиникалық зерттеулер барысында Лонсурф®-тың ең жоғары дозасы тәулігіне ДБА шаққанда 180 мг/м^2 құрады.

Симптомдары

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

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

Емі

Лонсурф® препаратының артық дозалануын емдеу үшін антидоттар жоқ.

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

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкеріне кеңес алу үшін жүгіну жөніндегі ұсынымдар

ДІІ стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

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

Лонсурф® монотерапия ретінде

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

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

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

Лонсурф® бевацизумабпен біріктірілімде

Лонсурф® препаратының қауіпсіздік бейіні бевацизумабпен біріктірілімде ІІІ фазаның бақыланатын клиникалық зерттеуінде (SUNLIGHT) 246 мКРО пациенттерінің деректеріне негізделген.

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

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

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

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

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

Лонсурф® препаратын монотерапия ретінде қолданғанда немесе бевацизумабты қолданғанда дамуы мүмкін ЖР, егер мұндай реакциялар

біріктіріліген емнің клиникалық зерттеулерінде хабарланбаған болса да, осы дәрілік заттармен бірге емдеу кезінде дамуы мүмкін.

ЖР олардың жиілігіне сәйкес топтастырылған. Жиілік топтары келесідей анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$); жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$); жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10\ 000$, бірақ $< 1/1000$).

6-кесте - Лонсурф® препаратымен ем қабылдаған пациенттерде клиникалық зерттеулер барысында тіркелген ЖР

Жүйелік-ағзалық класс (MedDRA) ^a	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Монотерапия	Бевацизумабпен біріктірілім
Инфекциялар және инвазиялар	Төменгі тыныс алу жолының инфекциялары	Жиі	-
	Нейтропениясы бар пациенттер сепсис	Жиі емес	-
	Өт шығару жолының инфекциясы	Жиі емес	-
	Инфекция	Жиі емес	Жиі
	Несеп шығару жолының инфекциясы	Жиі емес	Жиі емес
	Бактериялық инфекция	Жиі емес	-
	Candida тектес зендерге байланысты инфекция	Жиі емес	-
	Конъюнктивит	Жиі емес	-
	Белдемелі герпес	Жиі емес	-
	Тұмау	Жиі емес	-
	Жоғарғы тыныс алу жолының инфекциялары	Жиі емес	-
	Инфекциялық энтерит	Сирек	-
	Сепсистік шок ^b	Сирек	-
	Гингивит	Сирек	Жиі емес
	Табанның дерматофитиясы	Сирек	-
Қатерсіз, қатерлі және нақтыланбаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	Обыр ауыруы	Жиі емес	-
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Анемия	Өте жиі	Өте жиі
	Нейтропения	Өте жиі	Өте жиі
	Лейкопения	Өте жиі	Жиі
	Тромбоцитопения	Өте жиі	Өте жиі
	Фебрильді нейтропения	Жиі	Жиі емес
	Лимфопения	Жиі	Жиі
	Панцитопения	Жиі емес	Жиі емес
	Эритропения	Жиі емес	-
	Лейкоцитоз	Жиі емес	-
	Моноцитопения	Жиі емес	-
	Моноцитоз	Жиі емес	-
	Гранулоцитопения	Сирек	-

Метаболизм және тамақтанудың бұзылулары	Тәбеттің төмендеуі	Өте жиі	Өте жиі
	Гипоальбуминемия	Жиі	Жиі емес
	Сусыздану	Жиі емес	-
	Гипергликемия	Жиі емес	Жиі емес
	Гиперкалиемия	Жиі емес	-
	Гипокальциемия	Жиі емес	-
	Гипокалиемия	Жиі емес	-
	Гипонатриемия	Жиі емес	-
	Гипофосфатемия	Жиі емес	-
	Подагра	Сирек	-
	Гипернатриемия	Сирек	-
Психикалық бұзылулар	Үрей сезімі	Жиі емес	-
	Ұйқысыздық	Жиі емес	-
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Дисгевзия	Жиі	Жиі
	Бас айналуы	Жиі емес	Жиі
	Бас ауыруы	Жиі емес	Жиі
	Шеткері нейропатия	Жиі емес	Жиі емес
	Парестезия	Жиі емес	Жиі емес
	Летаргия	Жиі емес	-
	Нейроуыттылық	Жиі емес	-
	Күйдіріп ашу сезімі	Сирек	-
	Дизестезия	Сирек	-
	Гиперестезия	Сирек	-
	Гипестезия	Сирек	-
	Синкопе	Сирек	-
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Катаракта	Сирек	-
	Диплопия	Сирек	-
	Құрғақ көз синдромы	Сирек	-
	Көрудің бұлыңғырлануы	Сирек	-
	Көру жітілігінің төмендеуі	Сирек	-
Есту ағзасы және лабиринт тарапынан бұзылулар	Вертиго	Жиі емес	-
	Құлақтағы жайсыздық	Сирек	-
Жүрек тарапынан бұзылулар	Стенокардия	Жиі емес	-
	Аритмия	Жиі емес	-
	Жүректің соғуы	Жиі емес	-
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	Гипертензия	Жиі емес	Жиі
	Қан тебу	Жиі емес	-
	Гипотензия	Жиі емес	-
	Эмболия	Сирек	-
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Ентігу	Жиі	Жиі
	Өкпе артериясының тромбоэмболиясы ^б	Жиі емес	-
	Дисфония	Жиі емес	Жиі емес
	Жөтел	Жиі емес	-
	Эпистаксис	Жиі емес	-
	Ринорея	Сирек	Жиі емес

	Ауыз-жұтқыншақтың ауыруы (орофарингеальді)	Сирек	-
	Плевральді жалқық	Сирек	-
Асқазан-ішек бұзылулары	Диарея	Өте жиі	Өте жиі
	Құсу	Өте жиі	Өте жиі
	Жүрек айнуы	Өте жиі	Өте жиі
	Іштің ауыруы	Жиі	Жиі
	Стоматит	Жиі	Өте жиі
	Іш қату	Жиі	Жиі
	Ішектің бітелуі	Жиі емес	-
	Асқазан-ішектен қан кету	Жиі емес	-
	Колит	Жиі емес	Жиі емес
	Ауыз қуысының ойық жаралануы	Жиі емес	Жиі
	Ауыз қуысы тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Жиі
	Іштің кебуі	Жиі емес	Жиі емес
	Артқы өтістің қабынуы	Жиі емес	Жиі емес
	Диспепсия	Жиі емес	Жиі емес
	Метеоризм	Жиі емес	Жиі емес
	Гастрит	Жиі емес	-
	Гастроэзофагеальді рефлюксті ауру	Жиі емес	-
	Глоссит	Жиі емес	-
	Асқазан ішіндегісінің бұзылған эвакуациясы	Жиі емес	-
	Құсқысы келу	Жиі емес	-
	Тіс тарапынан патология	Жиі емес	-
	Асцит	Сирек	-
	Панкреатит жедел	Сирек	-
	Ішектің ішінара бітелуі	Сирек	-
	Ауыздан иіс	Сирек	-
	Бет полипі	Сирек	-
	Геморрагиялық энтероколит	Сирек	-
Қызылиектің қанталауы	Сирек	-	
Эзофагит	Сирек	-	
Периодонт ауруы	Сирек	-	
Прокталгия	Сирек	-	
Рефлюкс-гастрит	Сирек	-	
Бауыр және өт шығару жолы тарапынан бұзылулар	Гипербилирубинемия	Жиі	Жиі
	Гепатоуыттылық	Жиі емес	-
	Өт шығару жолының дилатациясы	Сирек	-
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция	Жиі	Жиі
	Терінің құрғауы	Жиі	Жиі
	Қышыну	Жиі	Жиі емес
	Бөртпе	Жиі	Жиі емес
	Тырнақтардың зақымдануы	Жиі емес	Жиі емес
	Алақан-табан эритродизестезия синдромы ^в	Жиі емес	Жиі емес
	Безеу	Жиі емес	-
	Гипергидроз	Жиі емес	-

	Есекжем	Жиі емес	-
	Күлдіреуік	Сирек	-
	Эритема	Сирек	-
	Фотосезімталдық реакциялары	Сирек	-
	Терінің қабыршақтануы	Сирек	-
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Артралгия	Жиі емес	Жиі
	Миалгия	Жиі емес	Жиі
	Бұлшықет әлсіздігі	Жиі емес	Жиі емес
	Аяқ-қолдың ауыруы	Жиі емес	Жиі емес
	Сүйектің ауыруы	Жиі емес	-
	Аяқ-қолдағы жайсыздық	Жиі емес	-
	Бұлшықет түйілуі	Жиі емес	-
	Буын аймағының ісінуі	Сирек	-
Бүйрек және несеп шығару жолы тарапынан бұзылулар	Протеинурия	Жиі	Жиі емес
	Бүйрек жеткіліксіздігі	Жиі емес	-
	Гематурия	Жиі емес	-
	Несеп шығарудың бұзылуы	Жиі емес	-
	Инфекциялық емес цистит	Сирек	-
	Лейкоцитурия	Сирек	-
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Етеккірдің бұзылуы	Сирек	Жиі емес
Жалпы бұзылулар және енгізу орнындағы реакциялар	Жылдам қажу	Өте жиі	Өте жиі
	Пирексия	Жиі	Жиі емес
	Шырышты қабықтың қабынуы	Жиі	Жиі емес
	Дімкәстік	Жиі	-
	Ісінуі	Жиі	-
	Жалпы физикалық жай-күйдің нашарлауы	Жиі емес	-
	Ауыру	Жиі емес	Жиі емес
	Дене температурасының өзгеруін сезіну	Жиі емес	-
	Ксероз	Сирек	-
Зертханалық және аспаптық деректер	Дене салмағының төмендеуі	Жиі	Жиі
	Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы	Жиі	Жиі
	Қандағы сілтілі фосфатаза деңгейінің жоғарылауы	Жиі	Жиі емес
	Қандағы лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	С-реактивті ақуыз деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	Қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	Қандағы мочевиная деңгейінің жоғарылауы	Жиі емес	-
	Гематокрит көрсеткішінің төмендеуі	Жиі емес	-
	Халықаралық қалыптасқан қатынастың артуы	Жиі емес	-

	Ішінара белсендірілген тромбопластин уақытының ұзаруы	Сирек	-
	Электрокардиограммадағы QT аралығының ұзаруы	Сирек	-
	Жалпы ақуыз деңгейінің төмендеуі	Сирек	-

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

б. Өліммен аяқталған жағдайлар тіркелген.

в. Алақан-табан терілік реакциясы.

Егде жастағы пациенттер

Монотерапия ретінде Лонсурф® препаратын қабылдаған, 65 жастағы және одан үлкен пациенттерде 65 жастан жасырақ пациенттермен салыстырғанда, еммен байланысты келесі жағымсыз құбылыстардың ($\geq 5\%$) едәуір жоғары даму жиілігі байқалды: нейтропения (58,9% қарсы 48,2%), ауыр нейтропения (41,3% қарсы 27,9%), анемия (36,5% қарсы 25,2%), ауыр анемия (14,1% қарсы 8,9%), тәбеттің төмендеуі (22,6% қарсы 17,4%) және тромбоцитопения (21,4% қарсы 12,1%).

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

Инфекциялар

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

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

Протеинурия

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

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

Сәулемен емдеу

RECOURSE зерттеулерінде бұрын сәулемен ем қабылдаған пациенттерде, бұдан бұрын сәулемен ем қабылдамаған пациенттермен салыстырғанда, барлық гематологиялық ЖР және миелосупрессиямен байланысты

жағымсыз реакциялардың даму жиілігінің едәуір жоғары болатындығын байқалды (сәйкесінше, 49,2%-ға қарсы 54,6%). Фебрильді нейтропенияның жиілігі алдыңғы сәулелік емсіз пациенттерге қарағанда Лонсурф® препаратын сәулелік емнен кейін қабылдаған пациенттер тобында жоғары болғанын атап өткен жөн.

Бевацизумабпен біріктірілім үшін SUNLIGHT клиникалық зерттеуінде екі топтағы алдыңғы сәулелік емдеу жоқ пациенттермен салыстырғанда, бұрын сәулелік еммен емделген пациенттерде барлық гематологиялық және миелосупрессивті ЖР даму жиілігінің жоғарылауы байқалмады: бевацизумабпен Лонсурф® (73,7% қарсы 77,4%) және тек Лонсурф® препаратымен емделген пациенттерде (64,7% қарсы 67,7%).

Операция жасалмайтын таралған немесе қайталанатын колоректальді обыры бар пациенттерде препаратты тіркеуден кейін қолдану тәжірибесі Лонсурф® оны тіркегеннен кейін алған пациенттерде өкпенің интерстициялық ауруы жағдайлары сипатталған.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (эсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

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

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат құрамы

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

Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында

белсенді заттар - 15 мг трифлуридин

6,14 мг типирацил (гидрохлорид түрінде)

қосымша заттар - таблетканың ядросы: лактоза моногидраты, желатинделген крахмал (жүгері), стеарин қышқылы; *үлбірлі қабық:* гипромеллоза 2910, макрогол 8000, титанның қостотығы (E171), магний стеараты; *таңбалауға арналған С4 сұр сиясының құрамында:* шеллак, темірдің қызыл тотығы бояғышы (E172), темірдің сары тотығы бояғышы (E172), титанның қостотығы (E171), индигокармин алюминий лагы (E132), карнауб балауызы, тальк.

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

Үлбірлі қабықпен қапталған бір таблетканың құрамында

белсенді заттар - 20 мг трифлуридин

8,19 мг типирацил (гидрохлорид түрінде)

қосымша заттар - таблетканың ядросы: лактоза моногидраты, желатинделген крахмал (жүгері), стеарин қышқылы; *үлбірлі қабық:* гипромеллоза 2910, макрогол 8000, титанның қостотығы (E171), магний стеараты; *таңбалауға арналған С4 сұр сиясының құрамында:* шеллак, темірдің қызыл тотығы бояғышы (E172), темірдің сары тотығы бояғышы (E172), титанның қостотығы (E171), индигокармин алюминий лагы (E132), карнауб балауызы, тальк.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

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

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

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

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

Шығарылу түрі және қаптамасы

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

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

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Тайхо Фармасьютикал Ко., Лтд, Жапония

1-1, Iuchi, Takabo, Kitajima-cho, Itano-gun, Tokushima, 771-0206, Жапония.

Тел: +81886794527

h-takeuchi@taiho.co.jp

Қаптаушы

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция/

Les Laboratoires Servier Industrie, France

905, route de Saran, 45520 Gidy, Франция.

немесе

«Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд»/

Servier (Ireland) Industries Ltd

Co. Wicklow, Arklow, Gorey Road, Moneylands, Y14 E284, Ирландия.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Лаборатории Сервье, Франция/

Les Laboratoires Servier, France

50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Сервье Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы

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

Тел.: +7 (727) 386 76 62/63/64/70/71

kazadinfo@servier.com