

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**11.05.2018 № 906**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/16712/01/01**  
**№ UA/16712/01/02**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**20.04.2021 № 773**

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**Лансурф® 15 мг/6,14 мг (Lonsurf® 15 mg/6.14 mg)**

**Лансурф® 20 мг/8,19 мг (Lonsurf® 20 mg/8.19 mg)**

### **Склад:**

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

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

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

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

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

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, антиметаболіти. Код АТХ L01BC59.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

метаболізується в клітинах у субстрат дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та вбудовується безпосередньо в ДНК, таким чином порушує функцію ДНК та запобігає проліферації клітин. Проте, після перорального застосування трифлуридин швидко розпадається під дією тимідинфосфорилази та швидко метаболізується. Через це до складу препарату було включено інгібітор тимідинфосфорилази, типірацилу гідрохлорид. У ході доклінічних досліджень комбінація трифлуридину та типірацилу гідрохлориду продемонструвала протипухлинну дію по відношенню до клітинних ліній колоректального раку, як чутливих до 5-фторурацилу (5-FU), так і стійких до нього. Цитотоксична дія комбінації трифлуридину та типірацилу гідрохлориду відносно до декількох ксенотрансплантатів пухлини людини має високий рівень кореляції із кількістю трифлуридину, вбудованого у ДНК. Це дозволяє зробити висновок, що це і є основний механізм дії.

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

Клінічна ефективність і безпека.

*Метастатичний колоректальний рак*

Клінічна ефективність і профіль безпеки Лансурфу оцінювалися в ході міжнародного, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження III фази (RECOURSE) за участю 800 пацієнтів із метастатичним колоректальним раком, які раніше отримували лікування цього захворювання. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (OS), а вторинними кінцевими точками були виживаність без прогресування захворювання (PFS), показник загальної відповіді (ORR) та показник контролю захворювання (DCR). Пацієнти продовжували лікування до появи прогресії захворювання або виникнення неприйнятної токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Вихідний функціональний статус (PS) за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) всіх пацієнтів був 0 або 1. Первинним осередком захворювання були товста кишка (62 %) або пряма кишка (38 %). На момент включення до дослідження статус гена KRAS був або диким (49 %), або мутантним (51 %). Середнє число попередніх ліній терапії метастатичного захворювання становило 3. Усім пацієнтам попередньо проводилася хіміотерапія на основі фторпіримідину, оксаліплатину або іринотекану. Усі, за винятком 1 пацієнта, отримували бевацизумаб, а також усі, окрім 2 пацієнтів із пухлинами із диким типом гена KRAS, отримували панітумумаб або цетуксимаб. За результатами аналізу даних загальної виживаності (OS), отриманих в ході дослідження, (72 % випадків (574 пацієнти)) було доведено клінічно значущу та статистично достовірну перевагу Лансурфу в комбінації з оптимальною підтримуючою терапією (ОПТ) щодо виживаності пацієнтів порівняно до плацебо в комбінації з оптимальною підтримуючою терапією (відносний ризик (HR): 0,68; довірчий інтервал (CI) 95 % [ДІ] [від 0,58 до 0,81];  $p < 0,0001$ ) та медіана загальної виживаності становила 7,1 місяців порівняно з 5,3 місяців, відповідно, а показники 1-річної виживаності становили відповідно 26,6 % та 17,6 %. У пацієнтів, які отримували Лансурф і оптимальну підтримуючу терапію, показники виживаності без прогресування захворювання були достовірно кращими (відносний ризик: 0,48; 95 % ДІ [від 0,41 до 0,57];  $p < 0,0001$  (див. таблицю 1).

**Таблиця 1: Результати оцінки ефективності за результатами клінічного дослідження III фази (RECOURSE) у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком**

	Лансурф + ОПТ (N = 534)	Плацебо + ОПТ (N = 266)
<b>Загальна виживаність (OS)</b>		
Кількість летальних випадків, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Медіана OS (місяців) <sup>a</sup> [95 % ДІ] <sup>b</sup>	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Відносний ризик [95% ДІ]	0,68 [0,58, 0,81]	

	Лансурф + ОПТ (N = 534)	Плацебо + ОПТ (N = 266)
P-значення <sup>b</sup>	< 0,0001 (1-стороннє та 2-стороннє)	
<b>Вживаність без прогресування захворювання (PFS)</b>		
Кількість випадків прогресування або летальних випадків, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Медіана PFS (місяців) <sup>a</sup> [95 % ДІ] <sup>b</sup>	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Відносний ризик [95 % ДІ]	0,48 [0,41, 0,57]	
P-значення <sup>b</sup>	<0,0001 (1-стороннє та 2-стороннє)	

<sup>a</sup> Оцінка методом Каплана-Мейєра

<sup>b</sup> Методологія Брукмейєра та Краулі

<sup>b</sup> Стратифікований лог-ранговий тест (страти: статус гена KRAS, час від діагностування першого метастазу, регіон)

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

#### *Метастатичний рак шлунку*

Клінічна ефективність і профіль безпеки Лансурфу оцінювалися в ході міжнародного, рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження III фази (TAGS) за участю 507 пацієнтів із попередньо лікованим метастатичним раком шлунку (в тому числі пацієнтів з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу), які мали прогресування захворювання та попередньо пройшли щонайменше два режими системної терапії, включаючи хіміотерапію на базі фторпіримідину, платини та або таксану, або іринотекану, та, за необхідністю, HER2 (рецептор 2 епідермальний фактор росту) таргетну терапію. Первинною кінцевою точкою була загальна виживаність (OS), а вторинними кінцевими точками були

виживаність без прогресування захворювання (PFS), показник загальної відповіді (ORR), показник контролю захворювання (DCR), час погіршення показника функціонального статусу за шкалою ECOG  $\geq 2$  та якість життя (QoL). Оцінка пухлин, відповідно до критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST), версія 1.1, проводилася кожні 8 тижнів дослідником/місцевим радіологом.

Пацієнти продовжували лікування до появи прогресії захворювання або виникнення неприйнятної токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вихідний функціональний статус (PS) за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) всіх пацієнтів становив 0 або 1. Первинним раком був рак шлунку (71,0%) або рак гастроєзофагеального переходу (28,6%), або обидва (0,4%). Середнє число попередніх режимів терапії метастатичного захворювання становило 3. Майже всі (99,8 %) пацієнти попередньо отримували фторпіримідин, 100 % пацієнтів попередньо отримували терапію платиною та 90,5 % – терапію таксаном. Приблизно половина пацієнтів (55,4%) попередньо отримували іринотекан, 33,3% попередньо отримували рамуцірумаб, а 16,6% попередньо отримували HER2-таргетну терапію.

Результати аналізу даних загальної виживаності (OS), проведені за даними 76 % (384 пацієнти) випадків, продемонстрували, що Лансурф в комбінації з оптимальною підтримуючою терапією (ОПТ) призвів до статистично достовірного поліпшення загальної виживаності порівняно з плацебо в комбінації з оптимальною підтримуючою терапією (ОПТ) з відносним ризиком (HR) 0,69 (95 % ДІ: 0,56, 0,85; 1- і 2-сторонні тести р-значення становили 0,0003 та 0,0006 відповідно), що відповідає зниженню ризику смерті на 31 % у групі Лансурфа. Медіана загальної виживаності становила 5,7 місяців (95% ДІ: 4,8, 6,2) в групі Лансурфа порівняно з 3,6 місяців (95% ДІ: 3,1, 4,1) в групі плацебо; а показники 1 річної виживаності становили відповідно 21,2 % та 13,0 %. У пацієнтів, які отримували Лансурф і оптимальну підтримуючу терапію, показники виживаності без прогресування захворювання були достовірно кращими (відносний ризик (HR): 0,57; 95 % ДІ [від 0,47 до 0,70];  $p < 0,0001$  (див. таблицю 2).

**Таблиця 2: Результати оцінки ефективності за результатами клінічного дослідження III фази (TAGS) у пацієнтів з метастатичним раком шлунку**

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

<sup>a</sup> Оцінка методом Каплана-Мейера

<sup>b</sup> Методологія Брукмейєра та Краулі

<sup>b</sup> Стратифікований тест лог-ранка (групи: регіон, вихідний статус за шкалою ECOG, попередня терапія рамуцірумабом)

Аналіз даних продемонстрував переваги Лансурфу за показниками загальної виживаності та виживаності без прогресування захворювання в усіх групах рандомізації та у більшості попередньо визначених підгрупах, у тому числі за статтю, віком (< 65;  $\geq 65$  років), етнічним походженням, показником функціонального статусу за шкалою ECOG, з попередньою терапією рамуцірумабом, з попередньою терапією іринотеканом, з кількістю

попередніх режимів (2; 3;  $\geq 4$ ), з попередньою гастректомією, за первинною локалізацією пухлини (шлунковий; гастроєзофагеальний перехід) та HER2 статусом. Показник загальної відповіді (ORR) (повна відповідь + часткова відповідь) не був достовірно вищим у пацієнтів, які отримували Лансурф (4,5 % порівняно з 2,1 %, р-значення = 0,2833), але показник контролю захворювання (DCR) (повна відповідь або часткова відповідь або стабільне захворювання) був достовірно вищий у пацієнтів, які отримували Лансурф (44,1 % порівняно з 14,5 %, р < 0,0001). Медіана часу погіршення показника функціонального статусу за шкалою ECOG до  $\geq 2$  становила 4,3 місяці для групи Лансурфа порівняно з 2,3 місяці для групи плацебо з відносним ризиком (HR) 0,69 (95 % ДІ: 0,562, 0,854), р-значення = 0,0005.

Пацієнти літнього віку. Дані щодо пацієнтів віком від 75 років, які отримували Лансурф, є обмеженими (87 пацієнтів (10 %) у сукупних даних досліджень RE COURSE та TAGS, з яких 2 пацієнта були віком 85 років або старше). У пацієнтів віком < 65 років і  $\geq 65$  років ефект Лансурфу на показники загальної виживаності був подібним.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування. При пероральному застосуванні Лансурфу із [ $^{14}\text{C}$ ]-трифлуридином абсорбувалося щонайменше 57 % введеного трифлуридину, і тільки 3 % прийнятої дози виводилося через фекалії. При пероральному застосуванні Лансурфу із [ $^{14}\text{C}$ ]-типірацилу гідрохлоридом абсорбувалося щонайменше 27 % введеного типірацилу гідрохлориду, і 50 % загальної радіоактивної дози було виявлено у фекаліях, з чого можна зробити висновок, що абсорбція типірацилу гідрохлориду в шлунково-кишковому тракті є помірною. Після однократного прийому Лансурфу (в дозі 35 мг/м<sup>2</sup>) у пацієнтів із поширеними солідними пухлинами середні показники часу до пікової концентрації в плазмі ( $t_{\text{max}}$ ) трифлуридину та типірацилу гідрохлориду становили приблизно 2 та 3 години відповідно. За результатами фармакокінетичного (ФК) аналізу даних, отриманих після багаторазового застосування Лансурфу (35 мг/м<sup>2</sup>/дозу, двічі на добу протягом 5 днів на тиждень із 2-денною перервою упродовж 2 тижнів, після яких наступала перерва у лікуванні тривалістю 14 днів; така схема лікування застосовувалась кожні 4 тижні), площа під кривою «концентрація – час» від 0 до останньої вимірюваної концентрації ( $\text{AUC}_{0\text{-last}}$ ) для трифлуридину була приблизно втричі більшою і максимальна концентрація ( $C_{\text{max}}$ ) була приблизно вдвічі більшою після багаторазового застосування Лансурфу (День 12 Курсу 1), ніж після однократного прийому (День 1 Курсу 1). Однак, при послідовних курсах застосування Лансурфу (День 12 Курсів 2 та 3) не відзначалося акумуляції типірацилу гідрохлориду, а також подальшої акумуляції трифлуридину. Після багаторазового застосування Лансурфу (в дозі 35 мг/м<sup>2</sup>/дозу двічі на добу) у пацієнтів із поширеними солідними пухлинами середні показники часу до пікової концентрації в плазмі ( $t_{\text{max}}$ ) трифлуридину та типірацилу гідрохлориду становили приблизно 2 години та 3 години відповідно.

Вплив типірацилу гідрохлориду. При однократному застосуванні Лансурфу (35 мг/м<sup>2</sup>/дозу) середній показник  $\text{AUC}_{0\text{-last}}$  і  $C_{\text{max}}$  для трифлуридину збільшилися у 37 та 22 рази відповідно зі зменшеною варіабельністю порівняно до застосування трифлуридину у монотерапії (35 мг/м<sup>2</sup>/дозу).

Вплив їжі. При однократному застосуванні Лансурфу в дозі 35 мг/м<sup>2</sup> 14 пацієнтам із солідними пухлинами після стандартного прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів, площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для трифлуридину не змінилася, а показники  $C_{\text{max}}$  трифлуридину,  $C_{\text{max}}$  та AUC для типірацилу гідрохлориду знизилися приблизно на 40 % порівняно з показниками, отриманими при застосуванні препарату натще. У ході клінічних досліджень прийом Лансурфу відбувався через 1 годину після завершення ранкового та вечірнього прийомів їжі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл. Зв'язування трифлуридину з білками плазми людини становило понад 96 %, при цьому трифлуридин зв'язувався головним чином із альбуміном сироватки крові людини. Зв'язування типірацилу гідрохлориду з білками плазми становило менше 8 %. Після

однократного застосування Лансурфу ( $35 \text{ мг/м}^2$ ) в пацієнтів із поширеними солідними пухлинами, уявний об'єм розподілу ( $V_d/F$ ) трифлуридину і типірацилу гідрохлориду становив 21 л та 333 л відповідно.

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

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

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

Фармакокінетика в особливих категоріях пацієнтів

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

Порушення функції нирок. За результатами популяційного ФК аналізу було встановлено, що концентрація Лансурфу у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня ( $CrCl = 60\text{--}89 \text{ мл/хв.}$ ) була подібною до концентрації у пацієнтів з нормальною функцією нирок ( $CrCl \geq 90 \text{ мл/хв.}$ ). У пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня ( $CrCl = 30\text{--}59 \text{ мл/хв.}$ ) концентрація Лансурфу була більшою. Теоретично розрахований показник ( $CrCl$ ) мав високу коваріабельність для перорального кліренса  $CL/F$  в обох кінцевих моделях трифлуридину та типірацилу гідрохлориду. Середнє відношення показників  $AUC$  у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (38 учасників) і порушенням функції нирок помірного ступеня (16 учасників) порівняно до показників пацієнтів із нормальною функцією нирок (84 учасники) становило відповідно 1,31 та 1,43 для трифлуридину, і 1,34 та 1,65 для типірацилу гідрохлориду. У ході спеціального дослідження фармакокінетику трифлуридину та типірацилу гідрохлориду оцінювали у онкологічних пацієнтів з нормальною функцією нирок ( $CrCl \geq 90 \text{ мл/хв.}$ ,  $N=12$ ), з порушеннями функції нирок легкого ступеня ( $CrCl 60\text{--}89 \text{ мл/хв.}$ ,  $N=12$ ), помірного ( $CrCl$

30–59 мл/хв, N=11) або тяжкого ступеня (CrCl 15–29 мл/хв, N=8). Пацієнти з порушенням функції нирок тяжкого ступеня отримували відкориговану початкову дозу 20 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу (зменшену до 15 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу залежно від індивідуальної безпеки та переносимості). Результатом ниркової недостатності після повторного застосування було 1,6- та 1,4-кратне збільшення загальної концентрації трифлуридину у пацієнтів з порушеннями функції нирок помірного та тяжкого ступенів, відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок; C<sub>max</sub> залишався подібним. Загальна концентрація типірацилу гідрохлориду у пацієнтів з нирковою недостатністю помірного та тяжкого ступенів після повторного застосування була в 2,3 та 4,1 рази вище, відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок; це пов'язано із зниженням кліренсу при збільшенні ступеня тяжкості ниркової недостатності. Фармакокінетика трифлуридину та типірацилу гідрохлориду не вивчалася у пацієнтів з нирковою недостатністю в кінцевій стадії (CrCl <15 мл/хв або необхідно проведення діалізу) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

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

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

Дослідження лікарської взаємодії in vitro. Трифлуридин є субстратом тимідинфосфорилази, але він не метаболізується цитохромом P450 людини (CYP). Типірацилу гідрохлорид не метаболізується ані фракцією S9 печінки людини, ані замороженими гепатоцитами. Результати досліджень *in vitro* свідчать про те, що трифлуридин, типірацилу гідрохлорид та 5-[трифторометил] урацил (неактивний метаболіт трифлуридину) не інгібує ізоформи цитохрому CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4/5). Дослідження *in vitro* показали, що трифлуридин, типірацилу гідрохлорид і 5-[трифторометил] урацил не чинили індукційної дії на ізоформи цитохрому CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4/5 людини. Тому не очікується, що трифлуридин та типірацилу гідрохлорид можуть спричинити або вступити у суттєву лікарську взаємодію, опосередковану ізоформами цитохрому CYP. За даними дослідження *in vitro*, ані трифлуридин, ані типірацилу гідрохлорид не були інгібіторами абсорбції або субстратами для ефлюкських транспортерів, за винятком транспортерів OAT2 і MATE1. В умовах *in vitro* типірацилу гідрохлорид інгібував транспортери OAT2 і MATE1, але при концентраціях, значно вищих за концентрацію в плазмі крові людини C<sub>max</sub> в рівноважному стані. Тому, малоімовірно, що ця речовина може спричинити взаємодію з іншими лікарськими засобами при застосуванні в рекомендованих дозах через інгібування транспортерів OAT2 і MATE1. Перенесення типірацилу гідрохлориду транспортерами OAT2 і MATE1 може бути порушено при одночасному застосуванні Лансурфу з інгібіторами транспортерів OAT2 і MATE1.

Зв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою. Ефективність і профіль безпеки Лансурфу при метастатичному колоректальному раку порівнювали між групами з високою (> медіани) та з низькою (≤ медіани) концентрацією на підставі середніх значень AUC для трифлуридину. Показник загальної виживаності виявився кращим в групі з більшою величиною AUC порівняно до групи з меншою величиною AUC (середні показники загальної виживаності становили 9,3 та 8,1 місяців, відповідно). На етапі подальшого спостереження показники були кращими в усіх групах AUC порівняно з групою плацебо. Нейтропенія ≥ 3 ступеня виникала частіше у групі з більшою величиною

AUC трифлуридину (47,8 %), порівняно з групою з меншою величиною AUC трифлуридину (30,4 %).

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Колоректальний рак

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

Рак шлунку

Лансурф показаний в якості монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з метастатичним раком шлунку, в тому числі пацієнтів з аденокарциномою гастроєзофагеального переходу, які попередньо пройшли щонайменше два режими системної терапії, при прогресуванні захворювання.

#### **Протипоказання.**

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

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

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

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

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

#### **Особливості застосування.**

Пригнічення функції кісткового мозку. Лансурф спричиняв підвищення частоти виникнення мієлосупресії, у тому числі анемії, нейтропенії, лейкопенії та тромбоцитопенії. Повний аналіз крові слід проводити до початку лікування та, у разі необхідності, з метою контролю токсичності, але не рідше ніж перед початком кожного курсу лікування. Не слід розпочинати лікування, якщо абсолютне число нейтрофілів становить  $< 1,5 \times 10^9$  /л, кількість тромбоцитів –  $< 75 \times 10^9$  /л або якщо після проведення попередніх курсів лікування у пацієнта зберігається негематологічна клінічно значуща токсичність 3 або 4 ступеня тяжкості. Після лікування Лансурфом повідомлялося про випадки виникнення серйозних інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»). Враховуючи те,



що більшість із них відзначалися на фоні пригнічення функції кісткового мозку, слід вести ретельний нагляд за станом пацієнта та вживати відповідних заходів згідно з клінічними показаннями, таких як застосування антимікробних лікарських засобів та гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ). У ході досліджень RECOURSE та TAGS 9,4 % та 17,3 % пацієнтів у групі лікування Лансурфом відповідно застосовували препарати Г-КСФ головним чином у терапевтичних цілях.

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

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

Порушення функції печінки. Не рекомендується застосовувати Лансурф у пацієнтів з наявним перед початком лікування порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня (групи C і D відповідно до критеріїв Національного інституту раку, США) (див. розділ «Фармакокінетика»).

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

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

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Жінки репродуктивного віку/контрацепція для жінок та чоловіків. На підставі даних, отриманих за результатами досліджень на тваринах, вважається, що трифлуридин може чинити шкідливу дію на плід при застосуванні у вагітних жінок. Жінкам слід запобігати

вагітності протягом лікування Лансурфом й упродовж 6 місяців по закінченні лікування. Тому, жінки репродуктивного віку повинні використовувати високоефективні засоби контрацепції під час лікування Лансурфом і упродовж 6 місяців після припинення лікування. Наразі невідомо, чи здатний Лансурф знижувати ефективність гормональних контрацептивів, і тому, жінкам, які застосовують гормональні контрацептиви, необхідно додатково користуватися бар'єрними засобами контрацепції. Чоловіки з партнерками репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні засоби контрацепції протягом лікування і упродовж 6 місяців після його припинення.

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

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

**Фертильність.** Дані щодо впливу Лансурфу на фертильність людини відсутні. Результати досліджень на тваринах не вказують на здатність Лансурфу впливати на фертильність чоловіків або жінок.

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

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

***Спосіб застосування та дози.***

Лансурф повинен призначатися лікарями, які мають досвід проведення протипухлинної терапії.

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

**Дозування.** Рекомендована початкова доза препарату Лансурф для перорального застосування у дорослих пацієнтів становить 35 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу у дні з 1-го по 5-ий і з 8-го по 12-ий кожного 28-денного курсу, доки відзначається користь від лікування або до виникнення неприйнятної токсичності (див. розділ «Особливості застосування»). Доза препарату визначається з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ) (див. таблицю 3). Доза препарату не повинна перевищувати 80 мг/дозу. Якщо прийом препарату було пропущено або затримано, пацієнту не слід компенсувати пропущені дози.

**Таблиця 3: Визначення початкової дози препарату з урахуванням площі поверхні тіла (ППТ)**

Початкова доза	ППТ (м <sup>2</sup> )	Доза в мг (двічі на добу)	Кількість таблеток на дозу (двічі на добу)		Загальна добова доза (мг)
			15 мг/6,14 мг	20 мг/8,19 мг	
35 мг/м <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110

	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

*Рекомендації з корекції дозування.* Враховуючи індивідуальну переносимість та профіль безпеки препарату, може виникнути необхідність у корекції дози. Дозволяється виконувати не більше 3 знижень дози до мінімальної дози 20 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу. Не дозволяється підвищувати дозу препарату після її зниження. У разі виникнення гематологічної та/або негематологічної токсичності пацієнтам слід дотримуватися критеріїв переривання та відновлення лікування і зниження дози препарату, зазначених у таблицях 4, 5 та 6.

**Таблиця 4: Критерії переривання та відновлення лікування у разі виникнення гематологічної токсичності, пов'язаної з мієлосупресією**

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

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

**Таблиця 5: Рекомендації щодо зміни дозування Лансурфу у разі розвитку гематологічних та негематологічних побічних реакцій**

Побічна реакція	Рекомендації щодо зміни дозування
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фебрильна нейтропенія</li> <li>• Нейтропенія (&lt; 0,5 × 10<sup>9</sup> /л) або тромбоцитопенія (&lt; 25 × 10<sup>9</sup> /л) 4 ступеня за класифікацією СТСАЕ*, що призвела до затримки початку наступного курсу лікування більш ніж на 1 тиждень</li> <li>• Негематологічна побічна реакція 3 або 4 ступеня за класифікацією СТСАЕ; за винятком нудоти та/або блювання 3 ступеня, що піддаються контролю протиблювотними засобами, або діарея, що контролюється протидіарейними лікарськими засобами</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перервати застосування препарату до зниження токсичної реакції до 1 ступеня або вихідних показників</li> <li>• При відновленні лікування знизьте дозу препарату на 5 мг/м<sup>2</sup>/дозу від попередньої величини (таблиця 6)</li> <li>• Допускається зниження дози до мінімальної дози 20 мг/м<sup>2</sup>/дозу двічі на добу (або 15 мг/м<sup>2</sup>/дозу двічі на добу при порушенні функції нирок тяжкого ступеня).</li> <li>• Не підвищуйте дозу препарату після її зниження</li> </ul>

\* Загальні критерії термінології побічних явищ

**Таблиця 6: Зниження дози препарату з урахуванням площі поверхні тіла (ПШТ)**

Знижена доза	ПШТ (м <sup>2</sup> )	Доза в мг (двічі на добу)	Кількість таблеток на дозу (двічі на добу)		Загальна добова доза (мг)
			15 мг/6,14 мг	20 мг/8,19 мг	
<b>1-ий рівень зниження дози: з 35 мг/м<sup>2</sup> до 30 мг/м<sup>2</sup></b>					
<b>30 мг/м<sup>2</sup></b>	< 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
<b>2-ий рівень зниження дози: з 30 мг/м<sup>2</sup> до 25 мг/м<sup>2</sup></b>					
<b>25 мг/м<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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
<b>3-ій рівень зниження дози: з 25 мг/м<sup>2</sup> до 20 мг/м<sup>2</sup></b>					
<b>20 мг/м<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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

<sup>a</sup> При загальній добовій дозі 50 мг пацієнту слід прийняти 1 таблетку по 20 мг/8,19 мг вранці та 2 таблетки по 15 мг/6,14 мг ввечері.

#### Особливі категорії пацієнтів

Порушення функції нирок. Легкого (CrCl 60–89 мл/хв.) або помірного (CrCl 30–59 мл/хв.) ступеня. У пацієнтів з порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня коригувати початкову дозу не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Тяжкого ступеня (CrCl 15–29 мл/хв.). Для пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня рекомендована початкова доза становить 20 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Допускається одноразове зниження дози до мінімальної дози 15 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу з урахуванням індивідуальної безпеки та переносимості (див. таблицю 7). Підвищення дози не допускається після її зниження. В разі гематологічної та/або негематологічної токсичності пацієнтам слід дотримуватися критеріїв переривання дози, відновлення та зменшення, зазначених у таблицях 4, 5 та 7.

**Таблиця 7: Початкова доза та зниження дози препарату у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня з урахуванням площі поверхні тіла (ПШТ)**

Знижена доза	ПШТ (м <sup>2</sup> )	Доза в мг (двічі на добу)	Кількість таблеток на дозу (двічі на добу)		Загальна добова доза (мг)
			15 мг/6,14 мг	20 мг/8,19 мг	
<b>Початкова доза</b>					
<b>20 мг/м<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	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
<b>Зниження дози: з 20 мг/м<sup>2</sup> до 15 мг/м<sup>2</sup></b>					
<b>15 мг/м<sup>2</sup></b>	< 1,15	15	1	0	30

	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

<sup>a</sup> При загальній добовій дозі 50 мг пацієнту слід прийняти 1 таблетку по 20 мг/8,19 мг вранці та 2 таблетки по 15 мг/6,14 мг ввечері

**Кінцева стадія ниркової недостатності (CrCl нижче 15 мл/хв або необхідно проведення діалізу).** Застосовувати препарат у пацієнтів з нирковою недостатністю в кінцевій стадії не рекомендується, оскільки дані для цієї категорії пацієнтів відсутні (див. розділ «Особливості застосування»).

**Порушення функції печінки. Легкого ступеня.** У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня коригувати початкову дозу не рекомендується (див. розділ «Фармакокінетика»). **Помірного або тяжкого ступеня.** Застосовувати препарат у пацієнтів з наявним перед початком лікування порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

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

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

### **Діти.**

Препарат Лансурф не застосовувався у дітей та підлітків за показаннями: метастатичний колоректальний рак та метастатичний рак шлунку.

### **Передозування.**

Найвища доза, в якій Лансурф застосовувався під час клінічних досліджень, становила 180 мг/м<sup>2</sup> на добу. Побічні реакції на препарат, про які повідомлялося у зв'язку з передозуванням, відповідали встановленому профілю безпеки лікарського засобу. Основним передбачуваним ускладненням у результаті передозування препаратом є пригнічення функції кісткового мозку. Не існує відомих антидотів на випадок передозування препаратом Лансурф. Лікування передозування повинно включати стандартну терапевтичну та підтримуючу медичну допомогу, спрямовану на коригування наявних клінічних проявів і запобігання їхніх потенційних ускладнень.

### **Побічні реакції.**

До найбільш серйозних побічних реакцій на лікарський засіб, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували Лансурф, належать пригнічення функції кісткового мозку та токсичні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»). При застосуванні Лансурфу у пацієнтів найчастіше (≥ 30 %) спостерігалися такі побічні реакції, як нейтропенія (53 % [34% ≥ 3 ступеня]), нудота (34% [1 % ≥ 3 ступеня]), втома (32 % [4 % ≥ 3 ступеня]), анемія (32 % [12 % ≥ 3 ступеня]).

Найбільш поширеними побічними реакціями (≥ 2 %) при застосуванні лікарського засобу Лансурф, що призвели до припинення лікування, зниження дози препарату, відстрочки прийому препарату або тимчасового переривання лікування, були нейтропенія, анемія,

лейкопенія, втома, тромбоцитопенія, нудота та діарея. Нижче наведено перелік побічних реакцій на лікарський засіб, що спостерігалися у ході плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази (RECOURSE) за участю 533 пацієнтів групи Лансурф із метастатичним колоректальним раком та плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази (TAGS) за участю 335 пацієнтів групи Лансурф із метастатичним раком шлунку. Реакції класифіковано за класами систем органів (SOC) з використанням термінології Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA)<sup>1</sup> для опису певної реакції на лікарський засіб, її синонімів та пов'язаних із нею станів.

Побічні реакції на лікарський засіб розподілені в групи за частотою їх виникнення. Частота визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) та нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ). В межах кожної групи побічні реакції представлені в порядку зменшення їх серйозності.

Інфекції та інвазії: часто: інфекція нижніх дихальних шляхів; нечасто: септичний шок<sup>2</sup>, інфекційний ентерит, легенева інфекція, інфекція жовчних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гінгівіт, оперізуючий лишай, грибокве ураження шкіри стоп, кандидозна інфекція, бактеріальна інфекція, інфекція, нейтропенічний сепсис, інфекція верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивіт.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи): нечасто: онкологічний біль.

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже часто: нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія; часто: фебрильна нейтропенія, лімфопенія; нечасто: панцитопенія, гранулоцитопенія, моноцитопенія, еритропенія, лейкоцитоз, моноцитоз.

З боку обміну речовин і метаболізму: дуже часто: зниження апетиту; часто: гіпоальбумінемія; нечасто: зневоднення, гіперглікемія, гіперкаліємія, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіпернатріємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія, подагра.

З боку психіки: нечасто: тривога, безсоння.

З боку нервової системи: часто: дисгевзія, периферична нейропатія; нечасто: нейротоксичність, дизестезія, гіперестезія, гіпоестезія, непритомність, парестезія, відчуття печіння, летаргія, запаморочення, головний біль.

З боку органів зору: нечасто: зниження гостроти зору, нечіткість зору, диплопія, катаракта, сухість очей.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто: вертиго, відчуття дискомфорту у вухах.

З боку серця: нечасто: стенокардія, аритмія, прискорене серцебиття.

З боку судин: нечасто: емболія, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, приливи крові (почервоніння шкіри).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: задишка; нечасто: легенева емболія<sup>2</sup>, плевральний випіт, ринорея, дисфонія, біль у носоглотці, носова кровотеча, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто: діарея, нудота, блювання; часто: біль в абдомінальній ділянці, запор, стоматит, ураження ротової порожнини; нечасто: геморагічний ентероколіт, шлунково-кишкова кровотеча, гострий панкреатит, асцит, кишкова непрохідність, часткова кишкова непрохідність, коліт, гастрит, рефлюксний гастрит, езофагіт, порушення випорожнення шлунка, здуття живота, запалення анального отвору, виразки в ротовій порожнині, диспепсія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, прокталгія, поліп щоки, кровоточивість ясен, глосит, періодонтит, ураження зубів, потяг до блювання, метеоризм, запах із рота.

З боку гепатобіліарної системи: часто: гіпербілірубінемія; нечасто: гепатотоксичність, розширення жовчних протоків.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: часто: синдром долонно-підшовної еритродізестезії<sup>3</sup>, висипання, алопеція, свербіж, сухість шкіри; нечасто: ексфоціація шкіри, кропив'янка, реакція фоточутливості, еритема, акне, гіпергідроз, пухирі, ураження нігтів.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто: набряк суглобів, артралгія, біль у кістках, міалгія, кістково-м'язовий біль, м'язова слабкість, м'язові спазми, біль у кінцівках.

З боку сечовидільної системи: часто: протеїнурія; нечасто: ниркова недостатність, неінфекційний цистит, порушення сечовипускання, гематурія, лейкоцитурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто: порушення менструального циклу.

Загальні розлади та реакції в місці введення: дуже часто: втома; часто: пірексія, набряк, запалення слизової оболонки, нездужання; нечасто: загальне погіршення стану здоров'я, біль, відчуття зміни температури тіла, ксероз, дискомфорт.

Результати лабораторних досліджень: часто: підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, зниження маси тіла; нечасто: підвищення рівня креатиніну в крові, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення, збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу, підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, зниження рівня загального білка, підвищення рівня С-реактивного білка, зменшення величини гематокриту.

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

<sup>2</sup> Повідомлялося про летальні випадки.

<sup>3</sup> Долонно-підшовний синдром.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів віком від 65 років порівняно до пацієнтів молодше 65 років частіше виникали наступні реакції:

*метастатичний колоректальний рак (RECOURSE):* нейтропенія 3 або 4 ступеня (48 % порівняно з 30 %), анемія 3 ступеня (26 % порівняно з 12 %), лейкопенія 3 або 4 ступеня (26 % порівняно з 18 %) та тромбоцитопенія 3 або 4 ступеня (9 % порівняно з 2 %),

*метастатичний рак шлунку (TAGS):* зниження числа нейтрофілів 3 або 4 ступеня (17 % порівняно з 6,6 %), зниження апетиту (37,3 % порівняно з 31,9 %), астенія (22,2 % порівняно з 17 %) та стоматит (7,2 % порівняно з 2,2 %).

Інфекції. У ході клінічних досліджень III фази інфекції, що виникали на фоні лікування, частіше відзначалися у пацієнтів, які застосовували Лансурф (5,8 %), порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (1,8 %).

Протеїнурія. У пацієнтів, які застосовували Лансурф, частіше (1,8 %) виникала пов'язана з лікуванням протеїнурія 1 або 2 ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (0,9 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Променева терапія. У ході дослідження RECOURSE у пацієнтів, які раніше проходили променеву терапію, дещо частіше виникали загальні гематологічні побічні реакції та побічні реакції, пов'язані з пригніченням функції кісткового мозку, порівняно з пацієнтами, які раніше не отримували радіотерапії (54,6 % порівняно з 49,2 %, відповідно). Варто зауважити, що серед пацієнтів, які приймали Лансурф, фебрильна нейтропенія частіше розвивалася у пацієнтів, які раніше проходили променеву терапію, порівняно з пацієнтами, які не отримували такого лікування.

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

Звіт про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційному періоді лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему звітності про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

**Термін придатності.** 36 місяців.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

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

**Заявник.**

Ле Лаборатуар Серв'є/Les Laboratoires Servier.

**Місцезнаходження заявника.**

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

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

**Дата останнього перегляду.** 20.04.2021.