

БЕКИТЕМ

Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
алдындагы Дары каражаттары жана
медициналык буюмдар департаментинин
директорунун орун басары

Абдиев М.К.

«15» *август* 2023-ж.

ДАРЫ КАРАЖАТЫН МЕДИЦИНАДА КОЛДОНУУ БОЮНЧА НУСКАМА

1. ДАРЫ ПРЕПАРАТЫНЫН АТАЛЫШЫ

Лонсурф® 15 мг +6,14 мг, жука чел кабык менен капталаган таблеткалар

Лонсурф® 20 мг +8,19 мг, жука чел кабык менен капталаган таблеткалар

2. САНДЫК ЖАНА САПАТТЫК КУРАМЫ

Таасир берүүчү заттар: трифлуридин + [типирацил]

Жука чел кабык менен капталаган ар бир 15 мг +6,14 мг таблетка 15 мг трифлуридинди жана 6,14 мг типирацилди камтыйт (7,065 мг типирацил гидрохлорид түрүндө).

Дары препаратынын курамындагы көмөкчү заттарды эске алуу керек: моногидрат лактозасы 90,735 мг (4.4 бөлүмүн карайбыз).

Жука чел кабык менен капталган ар бир 20 мг +8,19 мг таблетка 20 мг трифлуридинди жана 6,14 мг типирацилди камтыйт (9,420 мг типирацил гидрохлорид түрүндө).

Дары препаратынын курамындагы көмөкчү заттарды эске алуу керек: моногидрат лактозасы 120,980 мг (4.4 бөлүмүн карайбыз).

Көмөкчү заттардын толук тизмесин 6.1. бөлүмүнөн карайбыз.

3. ДАРЫНЫН ТҮРҮ

Жука чел кабык менен капталаган таблеткалар.

15 мг + 6,14 мг: тегерек эки тарабы дөмпөйгөн, ак түстөгү жука чел кабык менен капталган, бир тарабында «15» маркировкасы бар жана экинчи тарабында «102» жана «15mg» маркировкасы бар боз түстөгү таблеткалар.

20 мг + 8,19 мг: тегерек эки тарабы дөмпөйгөн, ачык-кызыл түстөгү жука кабык менен капталган, бир тарабында «20» маркировкасы бар жана экинчи тарабында «102» жана «20mg» маркировкасы бар боз түстөгү таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫК МААЛЫМАТТАР

4.1 Колдонууга көсөтмөлөр.

Колоректалдык рак

Лонсурф фторпиримидин, оксалиплатин жана иринотекан фонунда химиотерапия жүргүзүлгөн же стандарттык химиятерапия көрсөтүлбөгөн метастатикалык колоректалдык рагы бар бейтаптарга монотерапия катарында колдонууга көрсөтүлгөн, ошондой эле кан тамырлардын эндотелиясынын өсүү факторуна карата моноклоналдык антителалар менен болгон терапия (VEGF) жана өсүүнүн эпидермалдык факторунун рецепторуна болгон дарылоо (EGFR).

Ашказан рагы

Лонсурф метастатикалык колоректалдык рагы бар бейтаптарга монотерапия катарында колдонууга көрсөтүлгөн, оорунун акыркы стадиясында системалуу дарылоонун эки схемасы менен дарылоо жүргүзүлгөн аденокарциндик гастроэзофагеалдык өтүүнү кошкондо (5.1 бөлүмүн карайбыз).

4.2 Дозалоо режими жана колдонуу жолу.

Лонсурф дарысы шишимикке каршы дарылоону жүргүзүү боюнча тажрыйбасы бар дарыгер тарабынан дайындалышы керек.

Дозалоо режими

Лонсурф дарысынын чоңдор үчүн сунушталган баштапкы дозасы суткасына 2 жолу 1-күндөн 5-күнгө чейин кабыл алганда жана ар бир 28 күндүк циклдын 8-күнүнөн 12-күнүнө чейин кабыл алганда дененин үстүнкү катмарынын 35 мг/м^2 түзөт, жүргүзүлгөн дарылоодон пайда гана байкалган же токсиндүүлүк көрүнүштөрү курчуганга чейин (4.4 бөлүмүн карайбыз).

Доза дененин үстүнкү катмарына ылайык эсептелет (1-таблицаны карайбыз). Бир жолку доза 80 мг ашпаш керек.

Эгер дозаны кабыл алуу өтүп кеткен болсо же жокко чыгарылса, анда бейтап калып калган дозаны кабыл албашы керек.

1-таблица - Дене катмарынын үстүнкү аянтына ылайык баштапкы дозаны эсептөө (ППТ)

Баштапкы доза	ППТ (м ²)	Бир жолку доза мг (суткасына 2 жолу)	Ар бир дозанын саны (суткасына 2 жолу)		Жалпы суткалык доза (мг)
			15 мг	20 мг + 8,19 мг	
		на 2 жолу	6,14мг	+	

Баштапкы доза	ППТ (м ²)	Бир жолку доза мг (суткасына 2 жолу)	Ар бир дозанын саны (суткасына 2 жолу)		Жалпы суткалык доза (мг)
			15 мг + 6,14мг	20 мг + 8,19 мг	
35 мг/м ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Дозаны тандоо боюнча сунуштама

Жеке коопсуздукка жана дарылоону көтөрүүгө ылайык дозаны тандоо талап кылынышы мүмкүн.

Суткасына эки жолу ППТ 20 мг/м² минималдуу дозага чейин дозаны 3 жолудан ашык эмес азайтууга жол берилет. Гематологиялык же гематологиялык эмес токсиндүүлүк курчуган учурда үзүү жана дарылоону кайра калыбына келтирүү критерийлерин сактоо менен дарылоону жүргүзүү керек, ошондой эле 2-таблицада, 3-таблицада жана 4-таблицада көрсөтүлгөндөй дозаны азайтуу керек.

2-таблица - Миелосупрессия менен байланышкан гематологиялык токсиндүүлүк пайда болгон учурда дарылоону үзүү жана кайра калыбына келтирүү критерийлери

Көрсөткүч	Дарылоону үзүү критерийлери	Дарылоону кайра калыбына келтирүү критерийлери ^a
Нейтрофилдер	< 0,5 × 10 ⁹ /л	≥ 1,5 × 10 ⁹ /л
Тромбоциттер	< 50 × 10 ⁹ /л	≥ 75 × 10 ⁹ /л

^a Дарылоону үзүү критерийлерге жооп берген же бербегендигине карабастан бардык бейтаптар үчүн кийинки циклдын башталышына карата дарылоону кайра калыбына келтирүү критерийлери.

3 -таблица - Гематологиялык жана гематологиялык эмес жагымсыз реакциялар өрчүгөн учурда Лонсурф препаратынын дозасынын сунушталган өзгөрүшү

Жагымсыз реакция	Дозанын сунушталган өзгөрүшү
------------------	------------------------------

Жагымсыз реакция	Дозанын сунушталган өзгөрүшү
<ul style="list-style-type: none"> • Фебрилдик нейтропения • СТСАЕ* классификациясы боюнча 4-деңгээлдеги нейтропения ($<0,5 \times 10^9$ л) же кийинки циклдын башталышын 1 аптадан ашык кармалууга алып келүүчү тромбоцитопения ($<25 \times 10^9$/л). СТСАЕ* классификация боюнча 3-4-деңгээлдеги гематологиялык жагымсыз реакция; кусууга каршы же диареяга каршы каражаттар менен көзөмөлдөнүүчү 3-деңгээлдеги көңүл айнуу же кусууну кошпогондо. 	<ul style="list-style-type: none"> • Токсиндүү көрүнүш 1-деңгээлге чейин азаймайынча же абал баштапкы деңгээлге келгенче дарылоону токтотуу. • Дарылоону кайра калыбына келтиргенде бир жолку дозаны дозанын мурунку деңгээлинен 5 мг/м^2 ППТ га чейин азайтуу керек (4-таблица). • Суткасына эки жолу 20 мг/м^2 ППТ минималдык дозага чейин бир жолку дозаны төмөндөтүү керек (же оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгында суткасына эки жолу 15 мг/м^2 ППТ). • Доза азайгандан кийин аны жогорулатууга болбойт.

* Жагымсыз көрүнүштөр үчүн бирдиктүү терминологиялык критерийлер

4 -таблица – Дененин үстүнкү катмарына ылайык дозаны азайтуу

Азайтылган доза	ППТ (м^2)	Бир жолку доза мг (суткасына 2 жолу)	Бир жолку дозадагы саны		Жалпы суткалык доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
Дозаны азайтуудагы 1-деңгээл: 35 мг/м^2 дан 30 мг/м^2 га чейин					
30 мг/м^2	$< 1,09$	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	$\geq 2,29$	70	2	2	140
Дозаны азайтуудагы 2-деңгээл: 30 мг/м^2 дан 25 мг/м^2 га чейин					
25 мг/м^2	$< 1,10$	25^a	2^a	1^a	50^a
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110

	≥ 2,30	60	0	3	120
--	--------	----	---	---	-----

Дозаны азайтуудагы 3-дөңгээл: 25 мг/м ² дан 20 мг/м ² га чейин					
20 мг/м ²	< 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 50 мг суткалык дозада бейтаптар эртең менен 1 таблетканы 20 мг +8,19 мг жана кечинде 2 таблетканы 15 мг +6,14 мг кабыл алышы керек.

Бейтаптардын өзгөчө тобу

Бөйрөк алсыздыгы

- Жеңил деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы (креатинин клиренси (КК) 60 дан 89 мл/мин чейин) жана орточо деңгээлдеги (КК 30 дан 59 мл/мин чейин)

Жеңил же орточо бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарга баштапкы дозаны түздөө талап кылынбайт (4.4 жана 5.2 бөлүмдөрүн карайбыз).

- Оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы (КК 15 тен 29 мл/мин чейин)

Оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарга суткасына эки жолу 20 мг/м² ППТ баштапкы доза сунушталат (4.4 жана 5.2 бөлүмдөрүн карайбыз). Суткасына эки жолу 15 мг/м² минималдык дозага чейин дозаны бир жолу азайтуу жеке коопсуздукту жана көтөрүмдүүлүктү эске алуу менен болот (5-таблицаны карайбыз). Дозаны азайткандан кийин аны жогорулатууга болбойт. Гематологиялык же гематологиялык эмес токсиндүүлүк болгон учурда бейтаптар үзүү жана дарылоону кайра калыбына келтирүү критерийлерин сактоо керек жана 2-таблицада, 3-таблицада жана 5-таблицада көрсөтүлгөндөй дозаны азайтуу керек.

5 -таблица – Дененин үстүнкү катмарына ылайык оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптардагы баштапкы доза жана дозаны азайтуу

Азайтылган доза	ППТ (м ²)	Бир жолку доза мг (суткасына 2 жолу)	Бир жолку дозадагы таблеткалардын саны (суткасына 2 жолу)		Жалпы суткалык доза (мг)
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
Баштапкы доза					
20 мг/м ²	< 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

Азайтылган доза	ППТ (м ²)	Бир жолку доза мг (суткасына 2 жолу)	Бир жолку дозадагы саны		Жалпы суткалык доза (мг)
			таблеткалардын (суткасына 2 жолу)		
			15 мг + 6,14 мг	20 мг + 8,19 мг	
	2.10 – 2.34	45	3	0	90
	≥ 2.35	50	2	1	100
Дозаны азайтуу: 20 мг/м² дан 15 мг/м² га чейин					
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 суткалык дозада бейтаптар эртең менен 1 таблетканы 20 мг +8,19 мг жана кечинде 2 таблетканы 15 мг +6,14 мг кабыл алышы керек.

- *Бөйрөк оорусунун терминалдык стадиясы (КК 15 мл/мин төмөн же диализди талап кылат)*

Бөйрөк оорусунун терминалдык стадиясы бар бейтаптарга препаратты колдонуу сунушталбайт, анткени бул бейтаптар үчүн маалымат жок (4.4 бөлүмүн карайбыз).

Боор алсыздыгы

- *Жеңил деңгээлдеги боор алсыздыгы*

Жеңил деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарга

Баштапкы дозаны түздөө талап кылынбайт (5.2 бөлүмүн карайбыз).

Орточо же оор деңгээлдеги баштапкы боор алсыздыгы бар бейтаптарга дары каражатын колдонуу сунушталбайт (Рактын улуттук борборунун С жана D тобунун критерийлери [NCI], жалпы билирубиндин деңгээли катары аныкталган > 1,5 x ВГН), орточо деңгээлдеги баштапкы боор алсыздыгы бар бейтаптарда дарылоону баштоо учурунда 3 жана 4 деңгээлдеги гипербилирубинемиянын курчушунун жогорку жыштыгы байкалган, бирок бул жыйынтыктар өтө чектелүү маалыматтардын негизинде аныкталган (4.4 жана 5.2 бөлүмдөрүн карайбыз).

Улгайып калган курактагы бейтаптар

65 жаш жана андан жогорку курактагы бейтаптарга баштапкы дозаны түздөө талап кылынбайт (4.8, 5.1 жана 5.2 бөлүмдөрүн карайбыз).

75 жаштан жогорку курактагы бейтаптарда таасирдүүлүк жана коопсуздук боюнча маалыматтар чектелүү.

Раса

Расага карап баштапкы дозаны түздөө талап кылынбайт (5.1 жана 5.2 бөлүмдөрүн карайбыз). Лонсурф препаратын негроид расасындагы/афроамерикалыктарга колдонуу тууралуу чектелүү

маалыматтар бар, бирок бул бейтаптардын тобунда жана бейтаптардын жалпы популяциясынын ортосунда кандайдыр-бир айырмачылыктарды күтүүгө негиз жок.

Балдар

Балдар курагындагы бейтаптардагы метастатикалык колоректалдык рагы жана ашказандын метастатикалык рагынын көрсөткүчтөрү боюнча Лонсурф препараты колдонулбайт.

Колдонуу жолу

Лонсурф препараты пероралдуу кабыл алууга ылайыкталган. Таблеткаларды эртең мененки жана кечки тамактан кийин бир сааттын ичинде суу менен кабыл алуу керек.

4.3 Каршы көрсөтмөлөр.

Таасир берүүчү затка же 6.1. бөлүмүндө көрсөтүлгөн көмөкчү заттардын бардыгына жогорку сезимталдуулук.

4.4 Өзгөчө көрсөтмөлөр жана колдонуудагы алдын алуу сактык чаралары

Сөөктүн чучугунун функциясынын начарлашы

Лонсурф препаратын кабыл алганда миелосупрессиянын курчуу жыштыгы жогорулаган, анемия, нейтропения, лейкопения жана тромбоцитопенияны кошкондо.

Дарылоону баштоонун алдында кандын жалпы анализинин жыйынтыктарын алуу керек жана токсиндүүлүктү көзөмөлдөө үчүн анализдерди жүргүзүп туруу керек, бирок дарылоонун ар бир циклынын алдында. Нейтрофилдердин абсолюттук саны $1,5 \times 10^9/\text{л}$ азыраак болсо, эгер тромбоциттердин саны $75 \times 10^9/\text{л}$ азыраак болсо же дарылоодон кийин бейтаптарда 3 жана 4 деңгээлдеги гематологиялык эмес токсиндүүлүктүн клиникалык олуттуу көрүнүштөрү байкалса. Лонсурф препараты менен дарылагандан кийин олуттуу инфекциялардын өрчүшү тууралуу маалымдалган (4.8 бөлүмүн карайбыз). Алардын көпчүлүгү сөөк чучугунун функциясы начарлаганда байкалган, бейтаптын абалын кылдат байкап туруу керек жана антибиотиктерди жана гранулоцитардык колония жөндөөчү факторду белгилөө сыяктуу (Г-КСФ). RECOURSE жана TAGS изилдөөлөрүндө 9,4% жана 17,3% Лонсурф дарысы менен дарыланган бейтаптардын тобунда Г-КСФ кабыл алышкан, көбүнчө дарылык максатта.

Ашказан-ичеги жолуна болгон токсиндүү таасири

Лонсурф препаратын кабыл алганда ашказан-ичеги жолу тарабынан токсиндүү көрүнүштөрдүн өрчүү жыштыгы жогорулаган, кусуу, көңүл айнуу жана диареяны кошкондо. Кусуу, көңүл айнуу жана диареясы бар бейтаптар жана ашказан-жолу тарабынан токсиндүүлүктүн башка көрүнүштөрү бар бейтаптар кылдат байкоону талап кылат, ал эми клиникалык көрсөткүчтөр бар болсо кусууга каршы, диареяга каршы каражаттарды колдонуу керек жана суюктукту/электролиттерди жоготууну толтуруу сыяктуу чараларды колдонуу керек (дары каражатын колдонууну токтотуу керек же дозаны азайтуу керек) (4.2 бөлүмүн карайбыз).

Бөйрөк алсыздыгы

Лонсурф препаратын бөйрөктүн терминалдык стадиясы бар бейтаптарга колдонуу сунушталбайт (креатинин клиренс (КК) <15 мл/мин же гемодиализди талап кылган абалдар), анткени мындай бейтаптарда аны колдонуу изилденген эмес (5.2 бөлүмүн карайбыз).

Жагымсыз көрүнүштөрдүн өрчүшүнүн жалпы жыштыгы нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптарда (КК ≥ 90 мл/мин), жеңил деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда (КК 60 тан 89 мл/мин га чейин) же бөйрөк функциясы орточо бузулган бейтаптарда аналогдуу болот (КК 30 дан 59 мл/мин га чейин). Бирок олуттуу, оор жагымсыз көрүнүштөрдүн жана дозаны

өзгөртүүгө алып келе турган жагымсыз көрүнүштөрдүн өрчүү жыштыгы бөйрөк алсыздыгынын өрчүү деңгээли менен жогорулоо тенденциясына ээ. Андан тышкары бөйрөк функциясы орточо бузулган бейтаптарда трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин абдан жогорку экспозициясы байкалган, нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптар менен салыштырганда же орточо деңгээлдеги бөйрөк функциясы бар бейтаптар менен салыштырганда (5.2 бөлүмүн карайбыз).

Оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптар (КК 15 тен 29 мл/мин га чейин) жана суткасына эки жолу 20 мг/м² түздөлгөн баштапкы дозасы бар бейтаптар коопсуздук профилине ээ болушкан, нормалдуу бөйрөк функциясы бар же жеңил деңгээлдеги бөйрөк функциясы бар бейтаптардагы Лонсурф препаратынын коопсуздук профилине туура келген. Трифлуридиндин экспозициясы нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптардыкына окшош болгон, ал эми типирацил гидрохлориддин экспозициясы нормалдуу бөйрөк функциясы бар же жеңил жана орточо деңгээлдеги бөйрөк функциясы бар бейтаптарга салыштырганда жогору болгон (4.2. жана 5.2 бөлүмдөрүн карайбыз).

Бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарды Лонсурф препараты менен дарылап жатканда кылдат байкоо талап кылынат; орточо жана оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда гематологиялык токсиндүүлүктүн өрчүү коркунучтарынын жыштыгын байкап туруу керек.

Боор алсыздыгы

Орточо жана оор деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарга (Рактын улуттук борборунун С жана D тобунун критерийлери [NCI], жалпы билирубинадин деңгээли катары аныкталган > 1,5 x ВГН) Лонсурф препаратын колдонуу сунушталбайт, анткени орточо деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарда дарылоону баштоо учурунда 3 жана 4 деңгээлдеги гипербилирубинемиянын өрчүшүнүн жогору жыштыгы байкалган, бирок бул жыйынтыктар өтө чектелүү маалыматтардын негизинде аныкталган (5.2 бөлүмүн карайбыз).

Протеинурия

Дарылоо башталганга чейин жана дарылоо учурунда тест-сызыкты колдонуу менен заара анализин жүргүзүү сунушталат, протеинурияны аныктоо максатында (4.8 бөлүмүн карайбыз).

Лактозаны көтөрбөстүк

Лонсурф препараты лактозаны камтыйт. Сейрек кездешкен галактозаны тукум куума көтөрө албаган бейтаптарга, толук лактоздук жетишсиздиги бар бейтаптарга же глюко-галактоздук мальабсорбциясы бар бейтаптарга бул препаратты колдонууга болбойт.

4.5 Башка дары каражаттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирлердин башка түрлөрү.

In vitro изилдөөлөрү трифлуридин, типирацил гидрохлорид жана 5-[трифторметил] урацилдин (FTY) адамдын P450 цитохромунун изоформасынын активдүүлүгүн ингибирлебей тургандыгын көрсөткөн (CYP). *In vitro* баалары трифлуридин, типирацил гидрохлориддин жана FTY адамдын CYP изоформасына индукциондук таасирин тийгизбей тургандыгын көрсөткөн (5.2 бөлүмүн карайбыз).

In vitro изилдөөлөрү трифлуридиндин нуклеозиддик транспортерлордун CNT1, ENT1 жана ENT2 субстраты болуп санала тургандыгын көрсөткөн. Ошондуктан бул транспортерлор менен өз ара таасирлешкен дары каражаттарын колдонууда этияттыкты сактоо керек. Типирацил гидрохлорид OCT2 жана MATE1 субстраты болуп саналат, ошондуктан Лонсурф дарысын OCT2 же MATE1 ингибиторлору менен бир учурда кабыл алганда концентрация жогорулашы мүмкүн.

Адамда тимидинкиназа субстраты болуп саналган дары каражаттары менен колдонгондо этияттыкты сактоо керек, мисалы, зидовудин. Мындай дары каражаттарды Лонсурф препараты менен кошуп колдонгондо трифлуридин эффектору менен атаандашуусу мүмкүн, тимидинкиназанын активациясынын эсебинен. Ошондуктан адамда тимидинкиназа субстраты болуп саналаган вируска каршы дары препараттар менен колдонгондо вируска каршы дары препаратынын таасирдүүлүгүнүн төмөндөшүн эске алуу керек жана альтернативдик вируска каршы дары препаратына өтүүнү карап чыгуу керек, ал адамда тимидинкиназа субстраты болуп саналбайт, ламивудин, диданозин жана абакавир сыяктуу (5.1 бөлүмүн карайбыз).

Лонсурф препараты гормоналдык контрацептивдердин таасирдүүлүгүн төмөндөтө тургандыгы белгисиз. Ошондуктан гормоналдык контрацептивдерди колдонуп жаткан аялдар контрацепциянын барьердик ыкмасын колдонушу керек.

4.6 Фертилдүүлүк, кош бойлуулук жана эмчек эмизүү.

Бала төрөө потенциалы бар аялдар (аялдар жана эркектердеги контрацепция)

Жаныбарларга жүргүзүлгөн изилдөөлөрдөн алынган маалыматтардын негизинде кош бойлуу аялдар колдонгондо трифлуридин түйүлдүккө жагымсыз таасир тийгизе тургандыгын айтууга болот. Аялдар бул дары препараты менен дарыланып жаткан учурда кош бойлуу болуудан алыс болушу керек жана дарылоо аяктагандан кийин 6 ай ичинде. Бала төрөө потенциалы бар аялдар Лонсурф® препараты менен дарыланып жаткан учурда контрацепциянын жакшы ыкмаларын колдонушу керек жана дарылоо аяктагандан кийин 6 ай бою. Азыркы учурда Лонсурф препараты гормоналдык контрацептивдердин таасирдүүлүгүн төмөндөтө тургандыгы белгисиз, ошондуктан гормоналдык контрацептивдерди колдонуп жаткан аялдар контрацепциянын барьердик ыкмаларын колдонушу керек.

Бала төрөө потенциалы бар аялы бар эркек контрацепциянын жакшы ыкмаларын колдонушу керек жана дарылоо аяктагандан кийин 6 ай бою.

Кош бойлуулук

Лонсурф дары препаратын кош бойлуу аялдарга колдонуу тууралуу маалыматтар жок. Таасир берүү механизминин негизинде трифлуридин кош бойлуу мезгилинде колдонулса тубаса кемтиктерди пайда кыла тургандыгы жаныбарларга болгон изилдөөдө репродуктивдик токсиндүүлүк табылган (5.3 бөлүмүн карайбыз). Лонсурф препаратын кош бойлуу мезгилинде колдонууга болбойт, эгер аялдын клиникалык абалы дарылоону талап кылбаса.

Эмчек эмизүү

Адамда Лонсурф препаратынын бөлүнүп чыгышы тууралуу же эмчек сүтүндөгү анын метаболиттери тууралуу маалыматтар жок. Жаныбарлардан алынган фармакодинамикалык маалыматтар трифлуридин, типирацил гидрохлорид же алардын метаболиттеринин эмчек сүтүнө киришинен кабар берет (5.3 бөлүмүн карайбыз). Эмчек эмген ымыркайлар жана балдарга болгон коркунучту жокко чыгарууга болбойт. Лонсурф препараты менен дарыланып жаткан учурда эмчек эмизүүнү токтотуу керек.

Фертилдүүлүк

Лонсурф препаратынын адамдын фертилдүүлүгүнө тийгизген таасири тууралуу маалыматтар жок. Жаныбарларга жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн жыйынтыгы Лонсурф дарысынын жаныбарлардын эркек жана ургаачысынын фертилдүүлүгүнө таасирин тийгизбегендигин көрсөткөн (5.3 бөлүмүн карайбыз).

4.7 Унааны айдоо жана механизмдер менен иштөөгө тийгизген таасири.

Лонсурф препараты унааны айдоо жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө начар таасирин тийгизет. Дарылоо учурунда абдан чарчоо, баш айлануу же жалпы кыңкыстоо белгилениши мүмкүн (4.8 бөлүмүн карайбыз).

4.8 Жагымсыз реакциялар.

Коопсуздук профилинин резюмеси

Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда көп кездешкен жагымсыз реакциялар сөөк чучугунун функциясынын начарлашы жана ашказан-ичеги тарабынан токсиндүү көрүнүштөр болуп саналат (4.4 бөлүмүн карайбыз).

Жагымсыз реакциялар көбүнчө Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда байкалган ($\geq 30\%$), алар нейтропения (53% [$34\% \geq 3$ -деңгээл]), көңүл айнуу (34% [$1\% \geq 3$ -деңгээл]), абдан чарчоо (32% [$4\% \geq 3$ -деңгээл]), анемия (32% [$12\% \geq 3$ -деңгээл]).

Абдан көп кездешкен жагымсыз реакциялар Лонсурф дарысын кабыл алган бейтаптарда байкалган ($\geq 2\%$), алар токтотууга, кармалууга, дарылоону үзүүгө же дозаны төмөндөтүүгө алып келген, нейтропения, анемия, лейкопения, абдан чарчоо, тромбоцитопения, көңүл айнуу жана диарея болгон.

Жагымсыз реакциялардын таблицалык резюмеси

Метастатикалык колоректалдык рагы бар дарылоону кабыл алган бейтаптардын 533 бейтабында III фазадагы плацебо-көзөмөлдөөчү клиникалык изилдөөдө (RECOURSE) жана ашказандын метастатикалык рагы бар бейтаптардын 335 бейтабында III фазадагы плацебо-көзөмөлдөөчү клиникалык изилдөөдө (TAGS) жагымсыз реакциялар байкалган, алар 6-таблицада көрсөтүлгөн. Алар системалык-органдык класстар боюнча классификацияланган (СОК) жана жагымсыз реакцияларды, анын синонимдерин жана байланышкан абалдарын сүрөттөө үчүн медициналык сөздүктүн ылайыктуу терминдери колдонулат (MedDRA).

Жагымсыз дарылык реакциялар алардын жыштыгына ылайык топтолгон. Жыштык тобу кийинки түрдө аныкталат: абдан жыш ($\geq 1/10$); жыш ($\geq 1/100$, бирок $< 1/10$); жыш эмес ($\geq 1/1000$, бирок $< 1/100$), сейрек ($\geq 1/10\ 000$, бирок $< 1/1000$), абдан сейрек ($< 1/10000$).

Жагымсыз реакциялардын жыштыгы ар бир топтун ичинде олуттуулукту азайтуу тартибинде көрсөтүлгөн.

6-таблица - Лонсурф препараты менен дарыланган бейтаптардагы клиникалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө катталган жагымсыз дарылык реакциялар

Системалык- органдык (MedDRA) ^a	Абдан жыш	Жыш	Жыш эмес
--	-----------	-----	----------

Системалык-органдык класс (MedDRA) ^a	Абдан жыш	Жыш	Жыш эмес
Инфекциялар жана инвазиялар		Астынкы дем алуу жолдорунун инфекциялары	Септикалык шок ^б Инфекциялык энтерит Өпкө инфекциясы Өт чыгаруу жолдорунун инфекциясы Сасык тумоо Заара бөлүп чыгаруу жолдорунун инфекциясы Тиш бүйлөлөрдүн сезгенүүсү Курчаган герпес тамандын эпидермофитиясы Кандидоздук инфекция Бактериалдык инфекция Инфекция Нейтропениялык сепсис Үстүнкү дем алуу жолдорунун инфекциясы Конъюнктивит
Оң сапаттуу, залалдуу жана аныкталбаган жаңы пайда болуулар (киста жана полиптерди кошкондо)			Онкологиялык оорулар
Кан лимфатикалык системасы тарабынан бузулуулар	Нейтропения Лейкопения Анемия Тромбоцитопения	Фебрилдик нейтропения Лимфопения	Панцитопения Гранулоцитопения Моноцитопения Эритропения Лейкоцитоз Моноцитоз
Метаболизм жана тамактануу тарабынан бузулуулар	Табиттин төмөндөшү	Гипоальбуминемия	Суусуздануу Гипергликемия Гиперкалиемия Гипокалиемия Гипофосфатемия Гипернатриемия Гипонатриемия Гипокальциемия Подагра
Психикалык бузулуулар			Тынчсыздануу Уйкусуздук

Системалык-органдык класс (MedDRA) ^a	Абдан жыш	Жыш	Жыш эмес
Нерв системасы тарабынан бузулуулар		Дисгевзия Перифериялык нейропатия	Нейротоксиндүүлүк Дизестезия Гиперестезия Гипестезия Кулап жыгылуу Парестезия Ачышуу сезими Летаргия Баш айлануу Баш оору
Көрүү органдары тарабынан бузулуулар			Көрүү курчтугунун начарлашы Көрүүнүн так эместиги Диплопия Катаракта Көздөрдүн кургашы
Угуу органдары жана лабиринт тарабынан бузулуулар			Вертиго Кулактагы жагымсыздык
Жүрөк тарабынан бузулуулар			Стенокардия Аритмия Жүрөктүн согушу
Кан тамыр тарабынан бузулуулар			Тромбоэмболия Гипертензия Гипотензия Кан агуулар
Дем алуу системасы, төш клеткасы жана ортонку аралык тарабынан бузулуулар		Дем кысылуу	Өпкө эмболиясы Өпкө чедине суу толуу Ринорея Дисфония Кекиртект оорулары Мурун кан агуулары Жөтөл

Системалык-органдык класс (MedDRA) ^a	Абдан жыш	Жыш	Жыш эмес
Ашказан-ичеги бузулуулары	Диарея Көңүл айнуу кусуу	Ич оору Ич катуу Стоматит Ооз көңдөйү тарабынан бузулуулар	Геморрагиялык энтероколит Ашказан-ичеги кан агуусу Курч панкреатит Асцит Ичеги өткөрүмсүздүгү Анча-мынча ичеги өткөрүмсүздүгү Колит Гастрит Рефлюкс-гастрит Эзофагит Ашказандын бошонуунун бузулушу Ичтин көбүшү Анустун толуусу Ооз көңдөйүнүн жаралануусу Диспепсия Гастроэзофагеалдык рефлюкстук оору Түз ичеги оррулары Жаак полипи Тиш бүйлөлөрдүн канашы Глоссит Пародонтоз Тиштердин оорушу Кусуу Метеоризм Ооздон жыт чыгуу
Боор жана өт чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар		Гипербилирубине мия	Гепатотоксиндүүлүк Өт түтүктөрүнүн кеңейиши

Системалык-органдык класс (MedDRA) ^a	Абдан жыш	Жыш	Жыш эмес
Тери жана тери астындагы ткандар тарабынан бузулуулар		Алакан-таман эритродизестезия синдрому ^b Кызамык Алопеция Кычышуу Теринин кургашы	Теринин түлөшү Бөрү жатыш Фотосезимталдуулук реакциясы Эритема Акне Гипергидроз Ыйлаакчалар Тырмактардын жабыркашы

Системалык-органдык класс (MedDRA) ^a	Абдан жыш	Жыш	Жыш эмес
Булчуң, сөөк жана биригүү ткандары тарабынан бузулуулар			Муундардын шишүүсү Артралгия Сөөктөрдүн оорушу Миалгия Сөөк-булчуң оорулары Булчуң алсыздыгы Булчуң карышуусу Колу-буттардын оорушу
Бөйрөк жана заара бөлүп чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар		Протеинурия	Бөйрөк алсыздыгы Инфекциялык эмес цистит Заара чыгуунун бузулушу Гематурия Лейкоцитурия
Репродуктивдик системасы жана сүт бездери тарабынан бузулуулар			Айыз циклинин бузулушу
Жалпы бузулуулар жана куюу ордундагы реакциялар	Абдан чарчоо	Калтыроо Шишимиктер Былжыр челдердин жабыркашы Жалпы кыңкыстоо	Жалпы абалдын начарлашы Ооруксунуу Дене табынын өзгөрүшү Ксероз Жагымсыздык

Системалык-органдык класс (MedDRA) ^a	Абдан жыш	Жыш	Жыш эмес
Лабораториялык жана аспаптык малыматтар		«Боор» трансаминаз концентрациясын жогорулашы ЭКГда QT интервалынын узарышы Канда шакарүзү фосфатазасынын концентрациясын жогорулашы дене салмагынын төмөндөшү	Канда креатинин концентрациясынын жогорулашы ЭКГда QT интервалынын узарышы Эл аралык нормалдашкан байланыштын жогорулашы Активдешкен тромбопластин мезгилинин анча-мынча узарышы Канда мочевиная концентрациясынын жогорулашы Канда лактатдегидрогеназа концентрациясынын жогорулашы Жалпы белок деңгээлинин төмөндөшү С-реактивдик белок деңгээлинин жогорулашы Гематокриттин төмөндөшү

- а. MedDRA колдонуунун ар кандай терминдери, алар клиникалык жактын бирдей болуп кабыл алынган, бир жалгыз терминге бириккен.
- б. Өлүм менен коштолгон учурлар катталган.
- в. Алакан-таман тери реакциясы.

Улгайган бейтаптар

Лонсурф препаратын кабыл алган 65 жаш жана андан жогорку курактагы бейтаптарда кийинки көрүнүштөрдүн өрчүшүнүн абдан жогорку жыштыгы белгиленген, 65 жаштан төмөн курактагы бейтаптарга салыштырганда:

- метастатикалык колоректалдык рагы (RECOURSE): 3 жана 4 деңгээлдеги нейтропения (48%, 30% менен салыштырганда), 3 деңгээлдеги анемия (26%, 12% менен салыштырганда), 3 жана 4 деңгээлдеги лейкопения (26%, 18% менен салыштырганда) жана 3 менен 4 деңгээлдеги тромбоцитопения (9%, 2% менен салыштырганда),
- ашказандын метастатикалык рагы (TAGS): 3 жана 4 деңгээлдеги нейтрофилдердин санынын азайышы (17,0%, 6,6% менен салыштырганда), табиттин төмөндөшү (37,3%, 31,9% менен салыштырганда), астения (22,2%, 17,0% менен салыштырганда) жана стоматит (7,2%, 2,2% менен салыштырганда)

Инфекциялар

Клиникалык изилдөөлөрдө жүргүзүлгөн дарылоо менен байланышкан инфекциянын өрчүшүнүн III фазасында Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда көп кездешкен (5,8%), плацебону кабыл алган бейтаптарга салыштырганда (1,8%).

Протеинурия

Жүргүзүлгөн дарылоо менен байланышкан протеинуриянын өрчүшү Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда көп кездешкен (1,8%), плацебону кабыл алган бейтаптарга салыштырганда (0,9%); бардык учурлар 1 же 2 деңгээлдеги оордукта болгон (4.4 бөлүмүн карайбыз).

Нур менен дарылоо

RECOURSE изилдөөлөрүндө бардык гематологиялык жагымсыз реакциялардын жана миелосупрессия менен байланышкан жагымсыз реакциялардын өрчүшүнүн жогорку жыштыгы мурда нур менен адыраганган бейтаптарда белгиленген, нур менен дарыланбаган бейтаптарга салыштырганда (49,2% каршы 54,6%). Фебрилдик нейтропения жыштыгы Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда нур менен дарылоодон кийин жогору болгон, нур менен дарыланбаган бейтаптарга салыштырганда.

Операбелдик эмес же рецидивирлөөчү колоректалдык рагы бар бейтаптарга дары каражатын каттоодон кийин колдонуу тажрыйбасы

Лонсурф препаратын аны каттагандан кийин колдонгон бейтаптарда өпкөнүн интерстициалдык оорусу катталган.

Күмөн жараткан жагымсыз реакциялар тууралуу маалымат

Дары препаратын каттагандан кийин пайда жана коркунучтун үзгүлтүксүз мониторингин камсыз кылуу үчүн күмөн жараткан жагымсыз реакциялар тууралуу маалымдап туруу маанилүү болуп саналат.

Медицина кызматкерлерине дары каражатынын жагымсыз реакциялары тууралуу маалыматтын улуттук системасы аркылуу маалымдап туруу сунушталат.

Казакстан Республикасы

010000, Нур-Султан ш., Алматы району, пр.Бауыржан Момышулы, 2/3

ЧИУна РМИ Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин Медициналык жана фармацевтикалык көзөмөл комитетинин «Дары каражаттарын жана медициналык буюмдарды экспертизалоонун улуттук борбору»

Казакстан Республикасынын саламаттык сактоо министрлиги

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Кыргыз Республикасы

720044, Бишкек, 3-линия көч., 25 Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин алдындагы Дары каражаттары жана медициналык буюмдар департаменти

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. дареги: dlomt@pharm.kg

<http://pharm.kg>

Армения Республикасы

0051, Ереван ш., Комитас пр. 49/4

«Академик Е.Габриелян атындагы дарыларды жана медициналык технологияларды экспертизалоо илимий борбору» ЖТАК.

Тел.: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96

Факс: +374 (60) 83 00 73

Дарылардын коопсуздугуна мониторинг жүргүзүү

бөлүмүнүн тез байланыш телефону: +374 (10) 20 05 05, +374 (96) 22 05 05

Электрондук дареги: admin@pharm.am,

vigilance@pharm.am

<http://www.pharm.am>

Беларусия Республикасы

220037, Минск, Товарищеский тар көчөсү, үй 2а.

«Саламаттыкты сактоо тармагында эспертиза жана сыноо борбору» УИ

Тел.: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Фармакологиялык көзөмөл бөлүмүнүн телефону:

+375 (17) 242 00 29

Эл. дареги: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Россия Федерациясы

109074, Москва ш., Славян аянты, 4-үй,

1-курулуш.

Фармакологиялык көзөмөлдөө боюнча саламаттыкты сактоо тармагындагы федералдык кызмат(Росздравнадзор)

Тел: +7 (495) 578 06 70, +7 (499) 587 02 20

Факс: +7 (495) 698 15 73

Электрондук дареги: npr@roszdravnadzor.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Ашыкча дозалоо

Лонсурф препаратынын абдан жогорку дозасы клиникалык изилдөөлөрдүн жүрүшүндө сукасына 180 мг/м² ППТ түзгөн.

Ашыкча дозалоодо катталган жагымсыз реакциялар дарынын коопсуздугунун аныкталган профилине туура келген.

Ашыкча дозалоонун негизги күтүлгөн татаалдануулары болуп сөөк чучугунун функциясынын начарлашы саналат.

Лонсурф препаратын ашыкча дозалоону дарылоо үчүн антидот жок.

Ашыкча дозалоону дарылоо байкалган клиникалык көрүнүштөрдү түздөөгө багытталган жана алардын татаалданууларын жок кылууга багытталган салттык дарылык жана колдоочу медициналык иштерди камтыш керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК ТААСИРИ

5.1 Фармакодинамикалык таасири.

Фармадарылык тобу: Антинеопластикалык дарылар. Антиметаболиттер. Пиримидин аналогдору. Башка дарылар менен аралаш трифлуридин.

АТХ коду L01BC59

5.1.1. Таасир берүү механизми

Лонсурф тимидин, трифлуридин жана тимидинфосфоорилаза ингибитору (ТФаза), типирацил гидрохлориддин негизиндеги нуклеозиддин шишимикке каршы аналогуна турат, 1:0,5 молярдык мааниде (массалык маани 1:0,471).

Рак клеткаларына киргенден кийин трифлуридин тимидинкиназа менен фосфорлонот, андан ары клеткаларда субстрат дезоксирибонуклеин кислотасына чейин метаболизмге учурайт (ДНК) жана түздөн-түз ДНКга кошулат, ДНК функциясын бузат жана клеткалардын пролиферациясын жок кылат.

Бирок пероралдуу кабыл алгандан кийин трифлуридин тез эле ТФазасынын таасири астында жок болот жана боор аркылуу биринчи өтүүдө бат эле метаболизмге учурайт; ошондуктан дарынын курамына типирацил гидрохлориддин ТФазасынын ингибитору камтылган.

Клиникага чейинки изилдөөлөрдүн жүрүшүндө типирацил гидрохлорид/трифлуридин дары каражаты колоректалдык рактын клеткаларынын линияларына сезгич жана резистенттүү 5-фторурацилге карата (5-ФУ) шишимикке каршы таасирди көрсөткөн.

Типирацил гидрохлорид/трифлуридин дары каражатынын цитотоксиндүү таасири адамдагы ксенотрансплантаттык шишимиктин кээ бирлерине карата олуттуу деңгээлде ДНКга кошулган трифлуридиндин саны менен корреляцияланган. Бул нерсе таасир берүүнүн бул механизми дары каражаты үчүн негизги болуп саналгандыгынан кабар берет.

5.1.2. Фармакодинамикалык таасирлер

Ачык клиникалык изилдөөлөрдүн жыйынтыктары боюнча акыркы стадиядагы солиддик шишимиктери бар бейтаптарда Лонсурф дарысы QT/QTc интервалынын узарышына олуттуу деле таасирин тийгизген эмес, плацебо менен салыштырганда.

5.1.3. Клиникалык таасирдүүлүк жана коопсуздук

Метастатикалык колоректалдык рагы

Лонсурф препаратынын клиникалык таасирдүүлүгү жана коопсуздугу эл аралык, рандомизирленген, эки жабык, III фазадагы (RECOURSE) плацебо-көзөмөлдөөчү клиникалык изилдөөдө метастатикалык колоректалдык рагы менен мурда дарыланган бейтаптарда бааланган. Таасирдүүлүктүн биринчи акыркы чекити жалпы жашап кетүү болгон, ал эми таасирдүүлүктүн кошумча акыркы чекиттери оорунун өрчүшү жок эле жашап кетүү болгон, жооптун жалпы жыштыгы жана ооруну көзөмөлдөө жыштыгы.

Жалпысынан 800 бейтап Лонсурф препаратын кабыл алуу үчүн (n=534) 2:1 карата рандомизирленген жана оптималдуу колдоочу дарылоо же плацебо (n=266). Лонсурф препаратынын дозасын тандоо 35 мг/м^2 ППТ баштапкы бир жолку доза менен ППТга негизделген. Изилдене турган дары каражаты эртең мененки жана кечки тамактануудан кийин суткасына эки жолу эки жума бою кабыл алынган (2-күндүк интервал менен жумасына 5 күн), андан 14-күндүк интервал менен, бул циклды ар бир 4 жумада кайталоо менен. Бейтаптар дарылоону оору өрчүп кеткенге чейин же токсиндүүлүк өрчүгөнгө чейин улантышкан (4.2 бөлүмүн карайбыз).

Клиникалык изилдөөдө рандомизирленген 800 бейтаптын ичинен 61% эркектер болгон, 58% ак жумал европалыктар болгон, 35% азиат/чыгыш элдеринен болушкан жана 1% кара /афроамериканецтер болгон, жаш курак медианасы 63 жашты түзгөн жана бардык бейтапта жалпы абалдын баштапкы деңгээли АКШнын бириккен чыгыш онкологиялык тобунун классификациясы боюнча 0 же 1 түзгөн. Оорунун биринчи локализациясы болуп жоон ичеги (62%) же түз ичеги (38%) саналган. KRAS статусу (KRAS-протоонкоген генинин мутациондук статусу, белоктордун өкүлү клиникалык изилдөө башталган учурга чейин жапайы типте болгон (49%) же мутанттык типте болгон (51%). Метастатикалык ооруларды дарылоо линиясынын санынын медианасы үчтү түзгөн. Лонсурф тобундагы бейтаптардын 18% дарылоонун 2-курсуна ээ болушкан, 22% - 3-курска, 60% - 4 –курска жана андан ашык. Бардык бейтаптар мурда фторпиримидин, оксалиплатин жана иринотекан негизинде химиятерапия алышкан. Бир бейтаптан башкасынын бардыгы бевацизумабды алышкан, KRAS жапайы типтеги шишимиги бар эки бейтаптан башкасынын бардыгы панитумумаб же цетуксимабды алышкан. Дарылоонун эки тобу демографиялык мүнөздөмөгө жана оорунун баштапкы мүнөздөмөсүнө дал келген.

Клиникалык изилдөөдөгү ОВ анализи учурлардын 72%да (N = 574) клиникалык жана статистикалык маанилүү артыкчылыкты көрсөткөн, Лонсурф плюс ОПТ дарысынын тобу үчүн болгон жашап кетүүдө, плацебо плюс ОПТ менен салыштырганда (коркунучу мааниси: 0,68, 95% ишенимдүү интервал [ДИ] [0,58-0,81]; $p < 0,0001$) ОВ 7,1 айлык медиана менен, 5,3 ай менен салыштырганда; бир жылдык жашап кетүү менен 26,6% жана 17,6%. ВБП Лонсурф плюс ОПТ дарысын кабыл алган бейтаптарда олуттуу жогорулаган (коркунуч мааниси: 0,48, 95% ДИ [0,41 - 0,57], $p < 0,0001$ (7-таблицаны карайбыз, 1-сүрөт жана 2-сүрөт).

7 -таблица – Метастатикалык колоректалдык рагы бар бейтаптардагы (RECOURSE) III фазадагы клиникалык изилдөө маалыматтары боюнча таасирдүүлүктүн жыйынтыктары

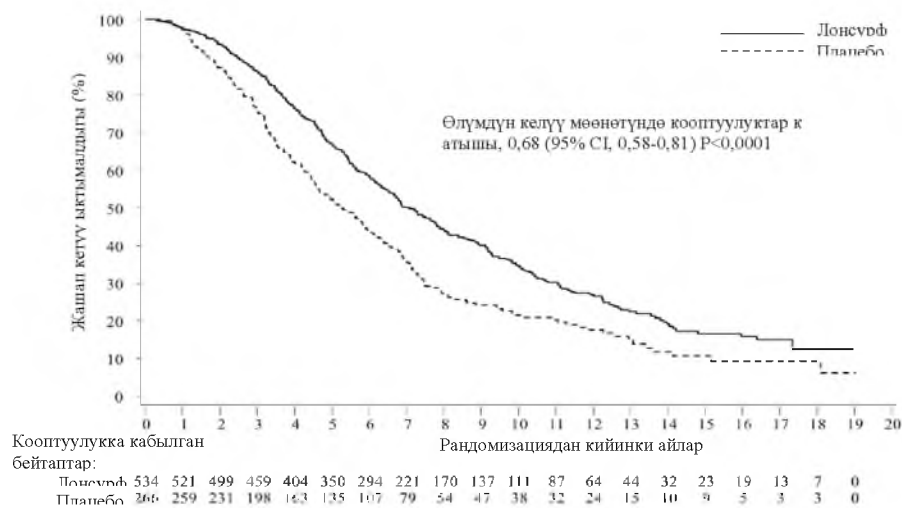
	Лонсурф плюс ОПТ (N=534)	Плацебо плюс ОПТ (N=266)
Жалпы жашап кетүү		
Өлүм жыйынтыгынын саны N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
ОВ медианасы (айлар) ^a [95% ДИ] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]
Тиешелүү коркунуч [95% ДИ]	0,68 [0,58, 0,81]	
p^b мааниси	<0,0001 (1 тараптуу жана 2 тараптуу критерийлер)	
Оору күчөбөстөн жашап кетүү		
Оору күчөгөн учурлардын саны же өлүм, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
ВБП медианасы (айлар) ^a [95% ДИ] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Тиешелүү коркунуч [95% ДИ]	0,48 [0,41, 0,57]	
p^b мааниси	<0,0001 (1 тараптуу жана 2 тараптуу критерийлер)	

^a Каплан-Мейер ыкмасы боюнча эсептер

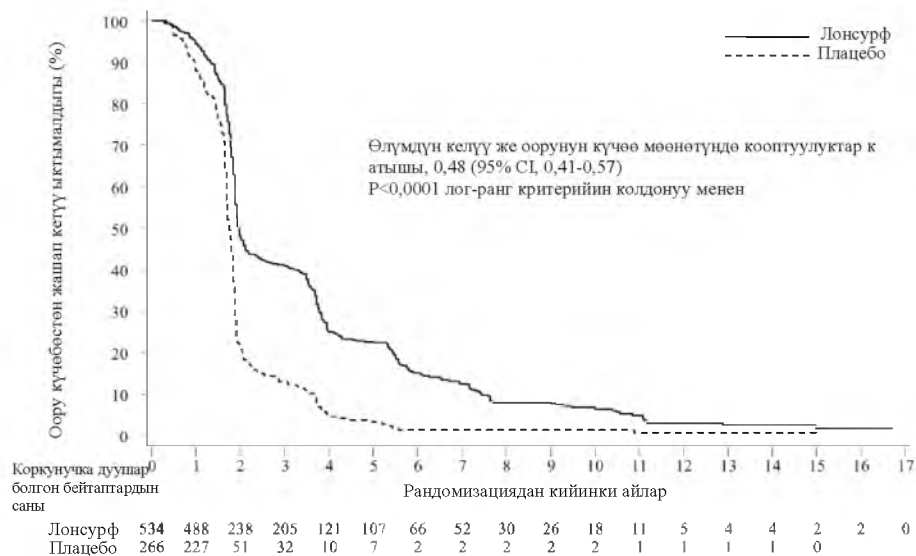
^b Букмеер жана Кроули ыкмасы

^B Стратифицирленген log-рангдык тест (страта: статус KRAS, биринчи метастаз пайда болгон учурдан башталган убакыт, локализация)

1- сүрөт Ийри Каплан-Мейер метастатикалык колоректалдык рагы бар бейтаптардагы жалпы жашап кетүү



2-сүрөт – Ийри Каплан-Мейер метастатикалык колоректалдык рагы бар бейтаптардагы оору күчөбөй туруп жашап кетүү



Жалпы жашап кетүү анализинин жаңы жыйынтыктары 89% учурда аткарылган (n=712), Лонсурф плюс ОПТ дарысын кабыл алууда жашап кетүүнүн клиникалык жана статистикалык маанилүү артыкчылыгын аныкташкан, плацебо плюс ОПТ менен салыштырганда (коркунуч мааниси: 0,69; 95% ДИ (0,59 дан 0,81 чейин); p<0,0001) ОВ 7,2 ай медианасы менен, 5,2 айга салыштырганда; бир жылдык жашап кетүү менен 27,1% жана 16,6%.

Жалпы жашап кетүү жана оорунун өрчүшү жок жашап кетүүгө карата болгон артыкчылык бейтаптардын бардык топторунда байкалган, раса, географиялык регион, жаш курак (<65; ≥65), жыныс боюнча топторду кошкондо, ECOG классификациясы боюнча ден соолуктун абалынын статусу боюнча, KRAS статусу боюнча, биринчи метастаздын пайда болгон учуру боюнча, метастатикалык борборлордун саны боюнча жана биринчи шишимиктердин локализациясы боюнча. Лонсурф препаратын кабыл алуудагы жашап кетүүгө болгон артыкчылык бардык маанилүү болгон түздөөдөн кийин сакталган, прогностикалык факторлорду эске алуу менен, тагыраак алганда: ECOG классификациясы боюнча ден соолуктун абалынын статусу боюнча, KRAS статусу боюнча, биринчи метастаздын пайда болгон учуру боюнча жана метастатикалык борборлордун саны боюнча (тиешелүү коркунуч 0,69, 95% ДИ [0,58-0,81]).

Бардык рандомизирленген бейтаптардын 61% (61%, n=485) фторпиримидинди рандомизациянын алдында акыркы режимдин бөлүгү катары кабыл алышкан, алардын ичинен 455 (94%) рандомизация учурунда фторпиримидинге рефрактердүү болушкан. Бул бейтаптардын арасында ичинде Лонсурф препаратын кабыл алганда ОВга карата болгон артыкчылык сакталган (коркунуч мааниси: 0,75, 95% ДИ [0,59-0,94]).

Бардык рандомизирленген бейтаптардын 18% (61%, n=144) регорафенибди рандомизацияга чейин кабыл алышкан. Бул бейтаптардын арасында ичинде Лонсурф препаратын кабыл

алганда ОВга карата болгон артыкчылык сакталган (коркунуч мааниси: 0,69, 95% ДИ [0,45-1,05]).

Таасир мурда регорафенибди кабыл албаган бейтаптарда сакталган (коркунуч мааниси 0,69 95% ДИ [0,57-0,83]).

Ооруну көзөмөлдөө жыштыгы (толук жооп, анча-мынча жооп же туруктуу оору) Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда жогору болгон (44%, 16% менен салыштырганда, $p < 0,0001$).

Лонсурф плюс ОПТ препараты менен дарылоо ECOG классификациясы боюнча (ОС) < 2 ден соолуктун жалпы абалынын статусунун узактыгын статистикалык олуттуу жогорулоого алып келген, плацебо плюс ОПТ менен дарылаганга салыштырганда. $ОС \geq 2$ каттоого чейинки убакыт медианасы Лонсурф препаратынын тобу үчүн жана плацебо тобу үчүн 5,7 айды түзгөн жана 0,66 тиешелүү коркунучу менен 4,0 айды түзгөн (95% ДИ: [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Ашказандын метастатикалык рагы

Лонсурф препаратынын клиникалык таасирдүүлүгү жана коопсуздугу эл аралык, рандомизирленген, эки жабык, III фазадагы (RECURSE) плацебо-көзөмөлдөөчү клиникалык изилдөөдө метастатикалык колоректалдык рагы менен мурда дарыланган бейтаптарда бааланган (гастроэзофагеалдык өтүүнүн аденокарциномасын кошкондо), ооруну акыркы стадиясын системалуу дарылоонун мурдагы эки схемасы боюнча, фторпиримидин негизиндеги химиотерапияны кошкондо, платина жана таксанды кошкондо, же иринотеканды, ошондой эле адамдын боюнун өсүшүнүн эпидермалдык факторунун 2-типтеги рецепторуна болгон таргеттик терапияны кошкондо (HER2).

Таасирдүүлүктүн биринчи акыркы чекити жалпы жашап кетүү болгон (ЖЖ), ал эми таасирдүүлүктүн кошумча акыркы чекити болуп оорунун өрчүшү жок жашап кетүү болгон (ОӨЖ), жооптун жалпы жыштыгы (ОЧО), ооруну көзөмөлдөө жыштыгы (ЧКЗ), ECOG ≥ 2 функционалдык статусунун начарлаганга чейинки убактысы жана жашоо сапаты 1.1 версиясы боюнча олиддик шишимиктердин жообунун баасынын критерийлерине ылайык баа (RECIST) ар бир 8 жумада бейтаптын жайгашкан орду боюнча изилдөөчү/ рентгенолог тарабынан жүргүзүлгөн.

Лонсурф ($n=337$) плюс оптималдуу колдоочу терапия (ОПТ) же плацебо ($n=170$) плюс ОПТ дарысын кабыл алуу үчүн 507 бейтап 2:1 карата рандомизирленген. Лонсурф дарысынын дозасын тандоо 35 мг/м^2 ППТ баштапкы бир жолку доза менен ППТ га негизделген. Изилдене турган дары каражаты эртең мененки жана кечки тамактануудан кийин суткасына эки жолу эки апта бою кабыл алынган (2-күндүк интервал менен аптасына 5 күн), андан 14-күндүк интервал менен, бул циклды ар бир 4 жумада кайталоо менен. Бейтаптар дарылоону оору өрчүп кеткенге чейин же токсиндүүлүк өрчүгөнгө чейин улантышкан (4.2 бөлүмүн карайбыз).

Клиникалык изилдөөдө рандомизирленген 507 бейтаптын ичинен 73% эркектер болгон, 70% ак жуумал болгон, 16% азиат элдеринен болушкан жана $< 1\%$ кара /афроамериканецтер болгон, жаш курак медианасы 63 жашты түзгөн жана бардык бейтапта функционалдык статустун баштапкы деңгээли АКШнын бириккен чыгыш онкологиялык тобунун классификациясы боюнча 0 же 1 түзгөн.

Оорунун биринчи локализациясы ашказан болгон (71,0 %) же гастроэзофагеалдык өтүү (28,6%) же эки локализация тең болгон (0,4%). Ооруну дарылоо схемасынын санынын медианасы үчтү түзгөн. Бейтаптардын дээрлик бардыгы (99,8%) фторпиримидин негизинде мурда химиятерапияны алышкан, 100% платина менен дарылангышкан жана 90,5% таксан менен дарылангышкан. Болжол менен бейтаптардын жарымы (55,4%) мурда иринотеканды алышкан,

33,3% мурда рамуцирумабды алышкан жана 16,6% мурда HER2-таргеттик терапияны алышкан. Дарылоонун эки тобу демографиялык мүнөздөмөгө жана оорунун баштапкы мүнөздөмөсүнө дал келген.

Клиникалык изилдөөдөгү жалпы жашап кетүү анализи учурлардын 76%да (N = 574) клиникалык жана статистикалык маанилүү артыкчылыкты көрсөткөн, Лонсурф плюс ОПТ дарысынын тобу үчүн болгон жашап кетүүдө, плацебо плюс ОПТ менен салыштырганда коркунуч мааниси: 0,69, 95% ишенимдүү интервал [ДИ] 0,56-0,85; 1- жана 2- тараптуу жыйынтыктар 0,0003 жана 0,0006 болгон), Лонсурф тобунда өлүм коркунучун 31% төмөндөткөн. ОВ медианасы Лонсурф тобу үчүн 5,7 айды түзгөн (95% ДИ: 4,8, 6,2), плацебо тобу үчүн болгон 3,6 ай менен салыштырганда (95% ДИ: 3,1, 4,1); 1-жылдык жашап кетүү менен 21,2% жана 13,0% жашап кетүү менен.

Лонсурф плюс ОПТ препаратын кабыл алган бейтаптарда ОӨЖ олуттуу жогорулаган, плацебо плюс ОПТ менен салыштырганда (ОР 0,57; 95% ДИ [0,47-0,70]; $p < 0,0001$ (8-таблицаны карайбыз, 3 жана 4 сүрөттөр).

8-таблица – Ашказандын метастатикалык рагы бар бейтаптардагы III фазадагы (TAGS) клиникалык изилдөөлөр боюнча таасирдүүлүк жыйынтыктары

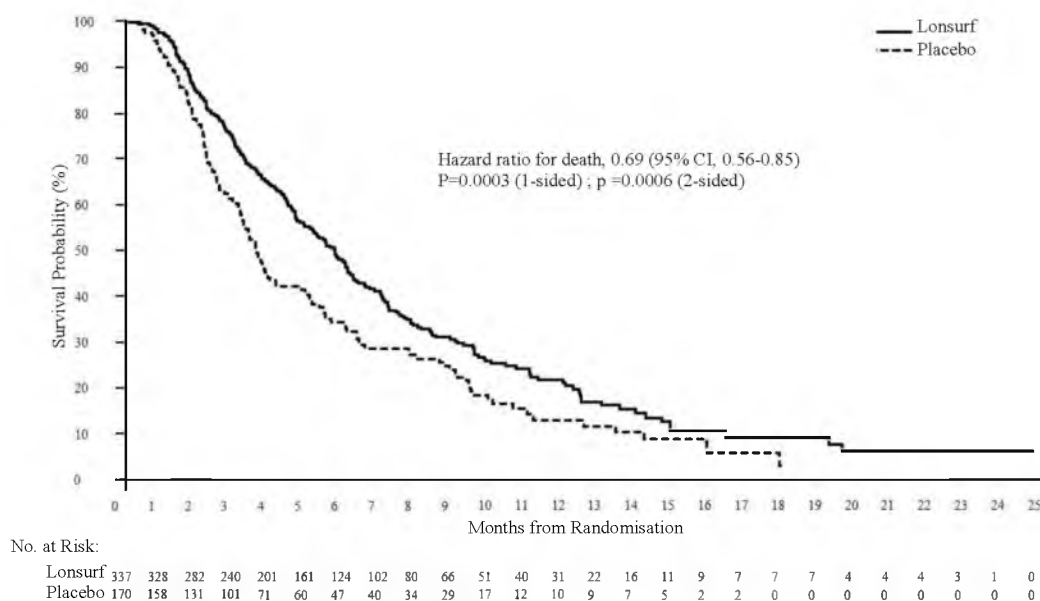
	Лонсурф плюс ОПТ (N=337)	Плацебо плюс ОПТ (N=170)
Жалпы жашап кетүү		
Өлүм жыйынтыгынын саны, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Жалпы жашап кетүү медианасы (айлар) ^a [95% ДИ] ^b	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Коркунуч мааниси [95% ДИ]	0,69 [0,56, 0,85]	
p^b мааниси	0,0003 (1-тараптуу критерий), 0,0006 (2-тараптуу критерий)	
Оору күчөбөстөн жашап кетүү		
Оору күчөгөн учурлардын саны же өлүм, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
ВВП медианасы (айлар) ^a [95% ДИ] ^b	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Коркунуч мааниси [95% ДИ]	0,57 [0,47, 0,70]	
p^b мааниси	<0,0001 (1-тараптуу жана 2-тараптуу критерий)	

^a Каплан-Мейер ыкмасы боюнча эсептер

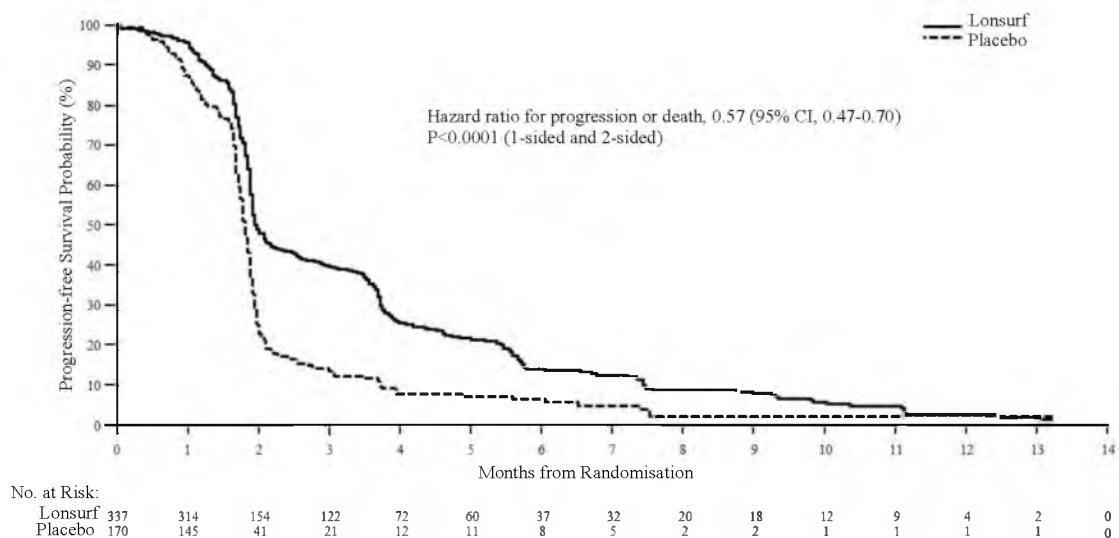
^b Букмеер жана Кроули ыкмасы

^B Стратифицирленген log-ранговдук тест (страта: регион, ECOG шкаласы боюна баштапкы статус, рамуцирумаб менен дарылоодогу)

3 – сүрөт Ийри Каплан-Мейер метастатикалык ашказан рагы бар бейтаптарда оорунун өрчүүсү жок жашап кетүү



4 - Ийри Каплан-Мейер метастатикалык ашказан рагы бар бейтаптарда оорунун өрчүүсү жок жашап кетүү



Жалпы жашап кетүү жана оорунун өрчүшү жок жашап кетүүгө карата болгон артыкчылык бардык страттарда байкалган жана көпчүлүгү алдын-ала аныкталган топтордо аныкталган, жыныс, жаш куракты кошкондо (<65; ≥65 жаш), этникалык пайда болуу, ФС ECOG, рамуцирумабды дарылоо, иринотекан менен дарылоо, схемалардын саны (2; 3; ≥ 4), ашказандын резекциясы, биринчи шишимиктин жайгашкан орду (ашказан; гастрозофагеалдык өтүү) жана HER2 статусу.

ОЧО көрсөткүчү (толук жооп + анча-мынча жооп) Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда жогору болгон (4,5%, 2,1%, $p=0,2833$ мааниси менен салыштырганда), бирок ЧКЗ көрсөткүчү (толук жооп + анча-мынча жооп же туруктуу оор) Лонсурф препаратын кабыл алган бейтаптарда жогору болгон (14,5% каршы 44,1%, $p < 0,0001$).

ФС ЕСОГ чейинки начарлоонун орточо убактысы ≥ 2 га чейин Лонсурф тобу үчүн 4,3 айды түзгөн, плацебо тобу үчүн болгон 2,3 ай менен салыштырганда ОР 0,69 (95% ДИ: 0,562, 0,854), р мааниси= 0,0005.

5.1.4. Балдар

Дары каражаттары боюнча Европалык агентствонун ыйгарымдуу органдары (ЕМА) рефрактердик метастатикалык колоректалдык рагы бар жана ашказандын рефрактердик метастатикалык рагы бар бейтаптардын бардык тобунда Лонсурф дарысын колдонуу менен жүргүзүлгөн изилдөөлөрдүн жыйынтыктарын көрсөтүүнү жокко чыгарышкан (балдарга колдонуу тууралуу маалыматты 4.2 бөлүмүнөн карайбыз).

5.1.5. Улгайган курактагы бейтаптар

RECOURSE жана TAGS клиникалык изилдөөлөрдүн бириккен маалыматтарында Лонсурф препаратын кабыл алган 75 жаш жана андан жогорку курактагы бейтаптар боюнча чектелүү маалыматтар бар (87 бейтап (10%), алардын ичинен эки бейтап 85 жашта жана андан жогорку куракта болушкан. Лонсурф дары каражатынын жалпы жашап кетүүгө болгон таасири 65 жаштан төмөн курактагы бейтаптарга жана 65 жаштагы же андан жогорку курактагы бейтаптарга окшош болгон.

5.2 Фармакокинетикалык таасири.

5.2.1. Абсорбция

Лонсурф препаратын трифлуридин, белгиленген радиоактивдүү углерод [^{14}C] менен пероралдуу кабыл алгандан кийин кабыл алынган трифлуридиндин 57% сиңирилген жана ичип кабыл алынган дозанын 3% гана заң менен бөлүнүп чыккан. Лонсурф дарысын типирацил гидрохлорид менен, мечендик [^{14}C] менен пероралдуу кабыл алгандан кийин кабыл алынган типирацил гидрохлориддин 27% сиңирилген жана дозанын жалпы радиоактивдүүлүгүнөн 50% заңда табылган, ал типирацил гидрохлориддин ашказан-ичеги жолунда орточо деңгээлде сиңе тургандыгынан кабар берет.

Лонсурф препаратынын бир жолку дозасын кабыл алгандан кийин (35 мг/м² ППТ) акыркы стадиядагы солиддик шишимиктери бар бейтаптарда кан плазмасында максималдуу концентрацияга жетүүнүн орточо мезгили (T_{max}) трифлуридин жана типирацил гидрохлорид үчүн 2 сааттын жана 3 сааттын айланасын түзгөн.

Фармакокинетикалык изилдөөлөрдүн жыйынтыктары боюнча Лонсурф препаратын көп жолу кабыл алгандан кийин (35 мг/м² ППТ дозада суткасына эки жолу эки апта бою (2-күндүк үзгүлтүк менен аптасына 5 күн) кийинки 14-күндүк интервал менен, бул циклды ар бир 4 аптада кайталоо менен) «концентрация-убакыт» кыйшаюу астындагы аянты 0 чекитинен баштап акыркы аныкталган концентрацияга чейин (AUC_{0-last}) трифлуридин үчүн болжол менен үч эсе жогору болгон, ал эми максималдуу концентрация (C_{max}) болжол менен Лонсурф препаратын көп жолу кабыл алгандан кийин (1 циклдын 12-күнү) эки эсе жогору болгон, бир жолку дозаны кабыл алганга караганда (1 циклдын 1-күнү).

Бирок типирацил гидрохлориддин топтолуусу байкалган эмес, Лонсурф препаратын кабыл алуунун кийинки циклдарында дагы трифлуридиндин топтолуусу байкалган эмес (2 жана 3 циклдардын 12-күнү). Лонсурф препаратын көп жолу кабыл алгандан кийин (суткасына эки жолу 35 мг/м² ППТ) акыркы стадиядагы солиддик шишимиктери бар бейтаптарда кан плазмасында максималдуу концентрацияларга жетүүнүн орточо мезгили (T_{max}) трифлуридин жана типирацил гидрохлорид үчүн 2 сааттын жана 3 сааттын айланасын түзгөн.

Типирацил гидрохлориддин таасири

Лонсурф препаратын бир жолу кабыл алганда (35 мг/м² ППТ) трифлуридин AUC_{0-last} орточо мааниси 37 эсе жогорулаган, ал эми C_{max} - вариабелдүүлүктү азайтууда 22 эсе жогорулаган, трифлуридинди изолирленген түрдө кабыл алганга караганда (35 мг/м² ППТ).

Тамак аштын таасири

Лонсурф препаратын бир жолку 35 мг/м² ППТ дозада кабыл алганда солиддик шишимиги бар 14 бейтапта майлуу жана жогорку калорийлүү тамак ашты кабыл алгандан кийин AUC кыйшаюу астындагы аянты трифлуридин үчүн өзгөргөн эмес, бирок C_{max} трифлуридин жана C_{max} жана AUC типирацил гидрохлорид болжол менен 40% төмөндөгөн, препаратты ушул дары каражаттары менен ачкарын кабыл алганга караганда. Клиникалык изилдөөлөрдө Лонсурф препараты эртең мененки жана кечки тамактан кийин 1 сааттын ичинде кабыл алынган (4.2 бөлүмүн карайбыз).

5.2.2. Бөлүштүрүү

Адамда трифлуридиндин 96% кан плазмасынын белоктору менен кошулат, көбүнчө кан сары суусунун альбуминдери менен. Типирацил гидрохлориддин кан плазмасынын белоктору менен кошулуусу 8% азыраак болгон. Лонсурф дары препаратынын бир жолку дозасын (35 мг/м² ППТ) кабыл алгандан кийин акыркы стадиядагы солиддик шишимиги бар бейтаптарда бөлүштүрүү көлөмү (Vd/F) трифлуридин жана типирацил гидрохлорид үчүн 21 л жана 333 л түзгөн.

5.2.3. Биотрансформация

Трифлуридин көбүнчө FTY активдүү эмес метаболитти пайда кылуу менен TФазасы менен метаболизмге учурайт. Сингенден кийин трифлуридин FTY изомерлери жана трифлуридин глюкуронид түрүндө заара менен бөлүнүп чыгат. Башка негизги эмес метаболиттер дагы табылган - 5-карбоксивурацил жана 5-карбоксивурацил-2'-дезоксивурацил, бирок кан плазмасында жана заарада алардын концентрациясы төмөн болгон.

Типирацил гидрохлорид адамдын S9 боор фракциясында метаболизмге учурабайт же адамдын криоконсервирленген гепатоциттеринде. Типирацил гидрохлорид негизги компонент болуп саналат, ал эми 6-гидроксиметилурацил - негизги метаболит болуп саналат, ал кан плазмасында, заарада жана заңда өзгөрүлбөстөн табылат.

5.2.4. Элиминация

Лонсурф препаратын сунушталган дозада көп жолу кабыл алгандан кийин жана дозалоонун стандарттык режиминде жарым-жартылай бөлүнүп чыгуунун орточо убактысы (T_{1/2}) трифлуридин үчүн 1-циклдын биринчи күнү жана 1-циклдын 12-күнү 1,4 саатты жана 2,1 саатты түзгөн. Типирацил гидрохлорид үчүн орточо мааниси T_{1/2} 1-циклдын 1-күнү жана 1-циклдын 12-күнү 1 2,1 саатты жана 2,4 саатты түзгөн.

Лонсурф препаратынын бир жолку дозасын кабыл алгандан кийин (35 мг/м² ППТ) акыркы стадиядагы солиддик шишимиги бар бейтаптарда пероралдуу кабыл алгандагы клиренс (CL/F) трифлуридин жана типирацил гидрохлорид үчүн 10,5 л/с жана 109 л/с, түзгөн.

Лонсурф препаратынын бир жолку пероралдуу дозасын трифлуридин, белгиси менен [¹⁴C] кабыл алгандан кийин радиоактивдүүлүктүн жалпы бөлүнүп чыгышы кабыл алынган дозанын 60% түзгөн. Бөлүнүп чыккан радиоактивдүүлүктүн көп бөлүгү заара менен (кабыл алынган дозанын 55%) 24 сааттын ичинде, ал эми заң менен жана дем алынган аба менен 3% азыраак болгон. Лонсурф препаратынын бир жолку пероралдуу дозасын типирацил гидрохлорид менен, белгиси менен [¹⁴C] кабыл алгандан кийин бөлүнүп чыккан радиоактивдүүлүк кабыл алынган дозанын 77% түзгөн, анын 27% заара менен 50% - заң менен бөлүнүп чыккан.

5.2.5. Линеилүүлүк (линейлүүлүк эмес)

Дозаны тандоо боюнча изилдөөдө (суткасына эки жолу 15 тен 35 мг/м² га чейин ППТ) 0 дөн 10 саатка чейин (AUC₀₋₁₀) трифлуридиндин AUC 0 дөн 10 саатка чейин жогорулоо тенденциясына ээ болгон, дозаны көбөйтүүгө карабастан; бирок клиренс пероралдуу кабыл алганда (CL/F) жана трифлуридиндин бөлүштүрүү көлөмү (Vd/F) 20 дан 35 мг/м² чейинки диапазондо туруктуу болгон. Трифлуридин жана типирацил гидрохлорид экспозициясынын башка параметрлери дозанын көлөмүнө барабар болгон.

Бейтаптардын өзгөчө тобундагы фармакокинетика

Жаш курак, жыныс, раса

Популяциялык фармакокинетикалык (ФК) анализдин жыйынтыктарынын негизинде, жаш курактын, жыныс жана расанын клиникалык маанилүү таасири трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин фармакокинетикалык параметрлерине карата жок.

Бөйрөк алсыздыгы

RECOURSE клиникалык изилдөөдө Лонсурф препаратын кабыл алган 533 бейтаптын ичинен 306 бейтапта (57 %) бөйрөк функциясы нормалдуу болгон (КК ≥90 мл/мин), 178 бейтапта (33%) жеңил деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы белгиленген (КК 60 дан 89 мл/мин чейин), ал эми 47 бейтапта (9 %) орточо деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы белгиленген (КК 30 дан 59 мл/мин чейин) жана эки бейтап үчүн маалымат жок болгон. Оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптар клиникалык изилдөөгө катышкан эмес.

Популяциялык ФК анализдин жыйынтыктарынын негизинде, Лонсурф препаратынын экспозициясы жеңил деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда (КК = 60-89 мл/мин) нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптардыкына окшош болгон (КК ≥90 мл/мин). Лонсурф препаратынын абдан жогорку экспозициясы орточо деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда байкалган (КК = 30-59 мл/мин). Эсептик КК трифлуридин жана типирацилдин клиренси үчүн трифлуридин жана типирацил гидрохлорид үчүн акыркы моделдердин экөөсүндө тең маанилүү параметр болуп саналган. Жеңил (n=38) жана орточо (n=16) деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптардагы AUCнын орточо байланышы нормалдуу бөйрөк функциясы (n=84) бар бейтаптардын AUC карата трифлуридин үчүн 1,31 жана 1,43 түзгөн, типирацил гидрохлорид үчүн 1,34 жана 1,65 түзгөн.

Атайын изилдөөдө трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин фармакокинетикасы нормалдуу бөйрөк функциясы бар онкологиялык оорулууларда бааланган (КК >90 мл/мин, n = 12), жеңил деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда бааланган (КК = 60 дан 89 мл/мин чейин, n = 12), орточо деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда бааланган (КК = 30–59 мл/мин, n = 11) же оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда бааланган (КК = 15–29 мл/мин, n = 8). Оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптар суткасына эки жолу 20 мг/м² түздөлгөн баштапкы дозаны кабыл алышкан (жеке коопсуздук профилине жана көтөрүмдүүлүк профилине карабастан суткасына эки жолу 15 мг/м² чейин азайтылган дозаны). Бөйрөк алсыздыгынын таасири кайталап куйганда трифлуридиндин жалпы экспозициясы нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптарга караганда орточо жана оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда 1,6 жана 1,4 эсе жогорулаган. Типирацил гидрохлориддин жалпы экспозициясы нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптарга караганда орточо жана оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда кайталап куйгандан кийин 2,3 жана 4,1 эсе жогору болгон; бул бөйрөк алсыздыгы жогорулагандагы өтө төмөн клиренс менен байланышкан. Трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин

ФКсы бөйрөктүн терминалдык стадиясындагы бейтаптарда изилденген эмес (КК <15 мл/мин же диализ талап кылынат) (4.2 жана 4.4 бөлүмдөрүн карайбыз).

Боор алсыздыгы

Боор функциясынын параметрлеринин популяциялык ФКнын жыйынтыктарынын негизинде, шакардуу фосфатаза деңгээлин кошкондо (ШФ, 36-2322 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ, 11-197 Ед/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, 5-182 Ед/л) жана жалпы билирубин (0,17-3,20 мг/дл) деңгээлин кошкондо трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин ФКнын параметрлери үчүн олуттуу ковариат болуп саналган эмес. Сары суу альбумини терс корреляциясы бар трифлуридиндин клиренсине олуттуу таасирин тийгизет. Альбуминдин 2,2 ден 3,5 г дл га чейинки төмөн маанилери үчүн клиренс мааниси 4,2 ден 3,1 л/саатка чейин болот.

Атайын клиникалык изилдөөдө трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин ФКсы жеңил жана орточо деңгээлдеги боор алсыздыгы бар онкологиялык оорулууларда бааланган (рактын улуттук институтунун [NCI] критерийлери боюнча В жана С топтору) жана нормалдуу боор функциясы бар бейтаптарда бааланган. Нормалдуу боор функциясы бар бейтаптардагы фармакокинетика параметрлериндеги статистикалык маанилүү айырмачылыктардын олуттуу вариабелдүүлүгү бар чектелүү маалыматтардын негизинде, жеңил жана орточо деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарга салыштырганда байкалган эмес. Трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин ФК параметрлеринин жана кандагы АСТ же жалпы билирубин деңгээлдеринин ортосундагы корреляция байкалган эмес. Жарым-жартылай бөлүнүп чыгуу мезгили ($T_{1/2}$) жана трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин топтолуу коэффициенти жеңил жана орточо боор алсыздыгы бар бейтаптарда жана нормалдуу боор функциясы бар бейтаптарда окшош болгон. Жеңил деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарга баштапкы дозаны түздөө талап кылынбайт (4.2 бөлүмүн карайбыз).

Гастроэктомия

Гастроэктомиянын ФК параметрлерине болгон таасирин изилдөө популяциялык ФК-анализде мүмкүн болгон эмес, гастроэктомияны башынан өткөргөн бейтаптардын саны аз болгондуктан (жалпы сандын 1%).

In vitro өз ара таасирин изилдөө

Трифлуридин ТФазасынын субстраты болуп саналат, бирок цитохром ферменттери менен метаболизмге учурабайт P450 (CYP). Типирацил гидрохлорид адамдын S9 боор фракциясында дагы метаболизмге учурабайт, криоконсервирленген гепатоциттерде дагы метаболизмге учурабайт.

In vitro изилдөөлөрү трифлуридин, типирацил гидрохлориддин жана FTY (трифлуридиндин активдүү эмес метаболити) изилденип жаткан изоформаларды CYP ингибирлебегендигин көрсөткөн (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 жана CYP3A4/5). *In vitro* баасы трифлуридин, типирацил гидрохлориддин жана FTY адамдын CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4/5 ферменттерине индуктивдик таасир тийгизбегендигин көрсөткөн. Демек трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин олуттуу CYP га дуушар боло тургандыгы күтүлбөйт.

Трифлуридин жана типирацил гидрохлориддин *in vitro* баасы адамдын курчоо транспортерлорун колдонуу менен жана эффлюкстук транспортерлорун колдонуу менен жүргүзүлгөн (трифлуридин MDR1, OATP1B1, OATP1B3 жана BCRP менен; типирацил гидрохлорид OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 жана BCRP менен). *In vitro* изилдөөлөрүнүн жыйынтыктарынын негизинде трифлуридин дагы, типирацил гидрохлорид дагы адамдын курчоо транспортерлору үчүн жана эффлюкстук транспортерлору үчүн

ингибитор же субстрат болуп саналган эмес, ОСТ2 жана МАТЕ1 эске албаганда. Типирацил гидрохлорид *in vitro* ОСТ2 жана МАТЕ1 ингибитору болуп саналган, бирок тең салмак абалдагы адамдын кан плазмасындагы C_{max} га караганда концентрацияларда олуттуу жогору болот. Демек сунушталган дозаларда колдонгондо ОСТ2 жана МАТЕ1 ингибирлендиктен башка дары каражаттары менен болгон өз ара таасирди пайда кылат. ОСТ2 жана МАТЕ1 тарабынан пайда болгон типирацил гидрохлорид транспорту Лонсурф препаратын ОСТ2 жана МАТЕ1 ингибиторлору менен бир учурда кабыл алганда өзгөрүшү мүмкүн.

5.2.6. Фармакокинетикалык-фармакодинамикалык көз карандылык

Лонсурф препаратын метастатикалык колоректалдык рагында колдонуунун таасирдүүлүгү жана коопсуздугу жогорку экспозициясы бар экспозицией (медианадан жогору) жана төмөн экспозициясы бар (медиана жана төмөн) топтордун ортосунда салыштырылган, трифлуридин үчүн АUC медианасынын негизинде. Жалпы жашап кетүүсү жогору болгон АUC бар бейтаптарда жогору болгон, төмөн АUC бар бейтаптарга караганда (ОВ медианасы 8,1 айга каршы 9,3 айды түзгөн). Жогоруда көрсөтүлгөн бардык АUC топтор кийинки байкоонун бардык мезгилинде жакшы көрсөткүчтү көрсөткөн, плацебо тобуна караганда. ≥ 3 деңгээлдеги нейтропениянын өрчүү жыштыгы жогорку АUC мааниси бар (47,8%) трифлуридин тобунда жогору болгон, төмөн АUC мааниси бар (30,4%) трифлуридин тобу менен салыштырганда.

5.3 Клиникага чейинки коопсуздук маалыматы

Көп жолу куйгандагы токсиндүүлүк

Трифлуридин/типипирацил гидрохлориддин токсиндүүлүк баасы келемиштерде, иттерде жана маймылдарда жүргүзүлгөн. Орган-буталар менен пайда болгондор лимфатикалык жана кан жаратуу системасы жана ашказан-ичеги жолу болгон. Бардык өзгөрүүлөр, ал эми лейкопения, анемия, баш-мээ гипоплазиясы, лимфатикалык жана кан жаратуу ткандардагы жана ашказан-ичеги жолундагы атрофикалык өзгөрүүлөр дары каражатын алып салгандан кийин 9 жуманын ичинде кайра калыбына келген. Трифлуридин/типипирацил гидрохлоридди кабыл алган келемиштердин тишери ак түскө боелуп калганы, сынып калганы жана туура эмес отургандыгы байкалган; бул көрүнүштөр кемирүүчүлөр үчүн спецификалык болуп саналат жана адамга тиешеси жок.

Канцерогенез жана мутагенез

Жаныбарларда трифлуридин/типипирацил гидрохлориддин канцерогендик потенциалын баалай турган узакка созулган изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Сүт эмүүчүлөрдүн культивирлөөчү клеткаларындагы хромосомалык абберрациясын изилдөөдө жана чычкандардагы микроядрону изилдөөдө трифлуридин бактериялардын мутацияларында генотоксиндүү болуп саналган. Ошондуктан Лонсурф препаратын потенциалдык канцероген препараты катарында карап чыгуу керек.

Репродуктивдүү токсиндүүлүк

Жаныбарларга жүргүзүлгөн изилдөөлөр трифлуридин жана типипирацил гидрохлориддин келемиштердин эркеги жана ургаачысынын фертилдүүлүгүнө карата таасирин көрсөткөн эмес. Дары каражатын жогорку дозаларда кабыл алган келемиштердин эркектериндеги сары денелердин санынын жана имплантацияланган эмбриондордун санынын көбөйүшү жагымсыз көрүнүш болуп саналган эмес (4.6 бөлүмүн карайбыз). Кош бойлуу келемиштерде Лонсурф препараты эмбриондордун жана түйүлдүктүн өлүмүнө алып келген жана клиникалык дозалардан төмөн дозаларда куйганда эмбриондор жана түйүлдүккө карата

токсіндүү таасир көрсөткөн. Пери/постнаталдык өрчүүгө карата токсіндүүлүк изилдөөлөрү жүргүзүлгөн эмес.

6. ФАРМАДАРЫЛЫК МААЛЫМАТТАР

6.1 Көмөкчү заттардын тизмеси.

Таблеткалардын ядросу

Моногидрат лактозасы

Желимделген крахмал (жүгөрү)

Стеарин кислотасы

Жука чел кабык

Лонсурф 15 мг + 6,14 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

Гипромеллоза 2910

Макрогол 8000

Титан диоксиди

Магний стеараты

Лонсурф 20 мг + 8,19 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

Гипромеллоза 2910

Макрогол 8000

Титан диоксиди (E171)

Кызыл темир оксид боегучу (E172)

Магний стеараты

Таблеткалардын маркировкасы

Шеллак

Кызыл темир оксид боегучу (E172)

Сары темир оксид боегучу (E172)

Титан диоксиди (E171)

Индигокармин алюминий лагы (E132)

Карнауб мому

Тальк

6.2 Дал келбестик.

Колдонулган эмес.

6.3 Жарактуулук мөөнөтү.

3 жыл

6.4 Сактоодогу өзгөчө алдын алуу сактык чарлары

30 °C дан жогору эмес аба табында сактоо керек.

6.5 Биринчи таңгактын мүнөзү жана курамы

Нымдуулукту жутуучу ламинацияланган (кальций оксиди) катмары бар алюминий фольгасынан жасалган контурлуу уячалуу таңгакта 10 таблеткадан болот, 2, 4 же 6 контурлуу уячалуу таңгак медицинада колдонуу боюнча нускамасы (кошумча баракча) менен картон кутуга салынат. Биринчи ачуу үчүн стикери болушу мүмкүн. Сатуу үчүн бардык эле көлөмдөр жеткиликтүү боло бербейт.

6.6 Дары препаратын кабыл алгандан кийинки колдонулбай калган дары препаратын же калдыктарын жок кылуудагы өзгөчө сактык чаралары

Таблеткаларды кармагандан кийин колдорду жууш керек.

Бардык калып калган дары каражатын же калдыктарды атайын тартипте жок кылуу керек. Дары каражатын ар кандай калдыктар менен чогуу канализацияга таштоого болбойт. Дары каражаттарын жок кылуу үчүн атайын системаларды колдонуу керек.

7. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН КАРМООЧУСУ

Франция/France

«Сервье лабораториялары» 50, Карно көч., 92284 Сюрен Седекс/
Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex

7.1. Каттоо күбөлүгүнүн кармоочусунун өкүлү.

Колдонуучулардын арыз-доолорун кийинки даректерге жиберүү керек:

Казакстан Республикасы жана Кыргыз Республикасы

«Сервье Казакстан» ЖЧШ

Дареги: 050020, Алмата ш., пр. Достык 310Г

Телефон: +7 (727) 386 76 62

Эл. дареги: kazadinfo@servier.com

Армения Республикасы

«Лаборатории Сервье» өкүлү

Дареги: 0001, Ереван ш., Түндүк проспектиси 1, Бизнес борбору «Норд»

Тел.: +374 (10) 505074

Эл. дареги: mariam.antonyan@servier.com

Беларусия Республикасы

Беларусия Республикасында УАК “Les Laboratoires Servier” (Франция Республикасы) өкүлү

Дареги: 220030, Минск ш., Мясникова көч., 70,

303-кеңсе

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. дареги: officeBY@servier.com

Россия Федерациясы

АК «Сервье» өкүлү

Дареги: 125196, Москва ш., Лесная көч., 7-үй,

кабат 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. дареги: servier.russia@servier.com

8. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН НОМЕРИ

9. БИРИНЧИ КАТТОО КҮНҮ (КАТТООНУ, КАЙРА КАТТООНУ ТАСТЫКТОО)

Биринчи каттоо датасы: 12 август 2019-жыл

10. ТЕКСТИ КАЙРА КАРАП ЧЫГУУ КҮНҮ

Лонсурф препаратынын жалпы мүнөздөмөсү Евразия экономикалык биримдигинин маалыматтык порталындагы «Интернет» маалыматтык-коммуникациялык сайтында жеткиликтүү <http://www.eurasiancommission.org>