



使用 LONSURF进行治疗

在治疗过程中帮助患者和护理者的指南

适应症

LONSURF 是一种处方药，用于：

- 单独治疗或与贝伐珠单抗联合治疗患有结直肠癌的成人患者：
- 已扩散至身体其他部位的，**并且**
- 已接受某些化疗药物治疗的
- 单独治疗患有一种称为胃癌（包括胃食管连接部腺癌）的成人患者：
- 已扩散至身体其他部位的，**并且**
- 已接受至少 2 种包括某些药物的治疗

尚不清楚 LONSURF 在儿童中的安全性和有效性。

重要安全信息 LONSURF 可能引起严重副作用，包括：

- **血细胞计数低。**低血细胞计数在使用 LONSURF 时常见，有时可能严重且危及生命。LONSURF 可能导致白细胞、红细胞和血小板减少。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

关于本指南

听到治疗不再起作用的消息绝非易事——但 LONSURF®（曲氟尿苷和替匹嘧啶）片剂 [LON-serf] 是一种处方药，可能提供另一种治疗您的结肠癌、直肠癌或胃癌的选择。

无论您是否被开具 LONSURF 还是只是想了解更多信息，本手册适合您。它包含了有关的信息：

- 什么是 LONSURF 以及它如何可能对您有帮助
- LONSURF 的常见副作用
- 帮助管理这些副作用的方法
- 如何服用 LONSURF
- 为在医疗保健提供者处进行访视做更好准备的方法

本手册中的信息不能替代您的医疗保健提供者的建议。对于关于 LONSURF 和结肠癌、直肠癌或胃癌的任何问题，请始终询问您的医疗保健提供者。

您可以在 [LONSURF.com](https://www.lonsurf.com) 上了解更多信息。

重要安全信息

- **血细胞计数低（续）。**低白细胞计数可能使您更容易患上严重的感染，这可能导致死亡。您的医疗保健提供者应在您接受 LONSURF 治疗前、治疗第 15 天以及必要时进行血液检查，以检测您的血细胞计数。如果您的白细胞或血小板计数低，您的医疗保健提供者可能会降低您的 LONSURF 剂量或停止 LONSURF 治疗。

关于 LONSURF

LONSURF 单独或与贝伐珠单抗一起用于 FDA 批准的患者：

- 患有已扩散至身体其他部位的**结肠癌或直肠癌**患者。
- 之前已经接受过或无法接受某些化疗药物治疗的患者
- 现在可能需要另一种选择

LONSURF 单独使用也获得了 FDA 批准，适用于：

- 患有已扩散至身体其他部位的**胃癌**的患者。
- 之前已经接受过或无法接受某些化疗药物治疗的患者
- 现在可能需要另一种选择

LONSURF 的两种药物包含在同一药片中



- **曲氟尿苷**可能通过干扰肿瘤的 DNA 来帮助阻止肿瘤生长
- **吡嘧啶**帮助三氟胸苷更长时间地发挥作用



如果您患有结肠或直肠癌，LONSURF 可能会与贝伐珠单抗一起使用（也称为 Avastin[®]），这可能有助于减缓或阻止肿瘤的血液供应。您可能之前已经在早期治疗中接受过贝伐珠单抗。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

LONSURF[®] (曲氟尿苷和替匹嘧啶) 片剂的作用

SUNLIGHT 临床试验是一项对 492 名患者进行的研究，考察了 LONSURF 联合贝伐珠单抗与单独使用 LONSURF 的效果和安全性，适用于已经接受至少 2 种治疗的晚期结直肠癌患者。主要目标是总生存期。一些关键的次要目标是无进展生存期和东部肿瘤协作组 (ECOG PS) 体能状态的恶化时间。

中位总生存期



总生存期是从患者开始治疗到去世的时间。接受 LONSURF 与贝伐珠单抗联合治疗的患者的中位总生存期为 **10.8 个月**，而单独使用 LONSURF 的患者的中位总生存期为 **7.5 个月**，即 **3.3 个月的提升**。这意味着在接受 LONSURF 与贝伐珠单抗联合治疗的组中，一半的患者生存时间少于 10.8 个月，但另一半患者生存时间更长。



了解更多关于
LONSURF 与贝伐珠单抗
如何产生不同的作用。

中位无进展生存期 (PFS)



无进展生存期是指患者在癌症开始生长前接受治疗的时间。接受 LONSURF 与贝伐珠单抗联合治疗的患者的中位无进展生存期为 **5.6 个月**，而单独使用 LONSURF 的患者为 **2.4 个月**，即 **3.2 个月的提升**。



您也可能被开具单独使用 LONSURF。LONSURF 最初基于 **RECOURSE 临床试验**的结果获得批准，该试验研究了 800 名患者，结果显示 LONSURF 的中位总生存期为 **7.2 个月**，而安慰剂组患者为 **5.2 个月**。

重要安全信息

如果在使用 LONSURF 治疗期间出现感染症状，如发热、寒战或身体疼痛，请立即告知您的医疗保健提供者。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

测量日常功能

ECOG 体能状态评分是一种测量患者在日常生活中的功能状态的方法，包括照顾自己、走动或工作等。在这个量表上，0 表示完全活跃且没有任何限制，而 5 表示已经去世。所以，您的 ECOG 体能状态评分越低越好。

得分	ECOG 体能状态
0	完全活跃
1	能走动并能进行轻微工作，但在剧烈活动中有限制
2	在清醒时间内卧床少于 50%，并能进行自我照顾
3	在清醒时间内卧床超过 50%，并能进行有限的自我照顾
4	完全卧床，完全丧失自我照顾能力
5	去世

ECOG PS 评分增加至 2 或以上的中位时间



在 LONSURF[®]（曲氟尿苷和替匹嘧啶）片剂 + 贝伐珠单抗组中，从 ECOG 体能状态评分从 0 或 1 变为 2 或更高的中位时间为 **9.3 个月**。LONSURF 单药组的中位时间为 **6.3 个月**。因此，接受 LONSURF+ 贝伐珠单抗治疗的患者在较低、更好的 ECOG 体能状态下保持的时间比仅接受 LONSURF 治疗的患者更长。

6 请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。



您可以通过这些组织了解更多关于
结肠癌或直肠癌的信息

Colontown

访问 colontown.org
或致电 1-410-881-3160

Colorectal Cancer Alliance

访问 ccalliance.org
或致电 1-877-422-2030

Fight Colorectal Cancer

访问 fightcolorectalcancer.org
或致电 1-877-427-2111

GI Cancers Alliance

访问 gicancersalliance.org
或致电 1-646-598-2001

The Raymond Foundation

访问 TheRaymondFoundation.org
或致电 1-646-598-2001

CancerCare®

访问 cancercares.org
或致电 1-800-813-HOPE (4673)

Cancer Support Community

访问 cancersupportcommunity.org
或致电 1-888-793-9355

重要安全信息

在服用 LONSURF 之前，请告知您的医疗保健提供者所有的健康状况，包括是否：

- 有肾脏或肝脏问题
- 已怀孕或计划怀孕。LONSURF 可能伤害您的未出生婴儿

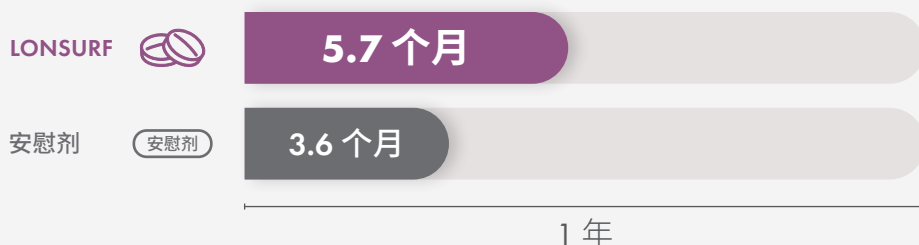
请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf®
(trifluridine and tipiracil) tablets

LONSURF[®]（曲氟尿苷和替匹嘧啶）片剂的作用

TAGS 临床试验是一项对 507 名患者进行的研究，调查了 LONSURF 与安慰剂相比在已经接受至少 2 种治疗的晚期胃癌患者中的效果和安全性。主要目标是总生存期。一些关键的次要目标是无进展生存期（PFS）和东部合作肿瘤组（ECOG PS）体能状态的恶化时间。

中位总生存期



总生存期是从患者开始治疗到去世的时间。接受 LONSURF 治疗的患者的中位总生存期为 **5.7 个月**，而仅接受安慰剂的患者为 **3.6 个月**。这意味着在接受 LONSURF 治疗的组中，一半的患者生存时间少于 5.7 个月，但另一半患者生存时间更长。

中位无进展生存期（PFS）

无进展生存期是指患者在癌症开始生长前接受治疗的时间。接受 LONSURF 治疗的患者的中位无进展生存期为 **2.0 个月**，而仅接受安慰剂的患者为 **1.8 个月**。

ECOG PS 评分增加至 2 或以上的中位时间

接受 LONSURF 治疗的患者 ECOG PS 评分从 0 或 1 变为 2 或更高的时间为 **4.3 个月**，而仅接受安慰剂的患者为 **2.3 个月**。请参见第 6 页，以了解更多关于 ECOG PS 的信息。



您可以通过这些组织了解更多
关于胃癌的信息

Debbie's Dream Foundation

访问 debbiesdream.org
或致电 1-855-475-1200

Gastric Cancer Foundation

访问 gastriccancer.org

GI Cancers Alliance

访问 gicancersalliance.org
或致电 1-646-598-2001

Hope for Stomach Cancer

访问 stocan.org
或致电 1-424-239-9943

No Stomach for Cancer

访问 nostomachforcancer.org
或致电 1-608-692-5141

The Raymond Foundation

访问 TheRaymondFoundation.org
或致电 1-646-598-2001

CancerCare[®]

访问 cancercares.org
或致电 1-800-813-HOPE (4673)

Cancer Support Community

访问 cancersupportcommunity.org
或致电 1-888-793-9355

重要安全信息

- **能怀孕的女性：**在开始 LONSURF 治疗前，您的医疗保健提供者会进行妊娠试验。在 LONSURF 治疗期间和最后一剂治疗后的 6 个月内，您应使用有效的避孕措施。如果您怀孕，请立即告知您的医疗保健提供者。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

如何服用 LONSURF® (曲氟尿苷和替匹嘧啶) 片剂

无论是单独开处方还是与贝伐珠单抗一起开处方，LONSURF 药片都是整片吞服（不压碎、不分开、不咀嚼）：

2x 每天随餐服用两次



食物类型无关紧要

LONSURF 有 2 种剂量：15 毫克和 20 毫克药片。

 15 毫克药片

 20 毫克药片

药片未按实际大小显示。

15 毫克剂量的药片实际尺寸为 7 毫米，
20 毫克剂量的药片实际尺寸为 8 毫米。

LONSURF 28 天给药表

- 您将每天服用 LONSURF 两次（早餐和晚餐时服用），连续 5 天，然后休息 2 天。这样持续 2 周。然后您将在 2 周 (14 天) 内无需服用 LONSURF。这完成了 28 天的 LONSURF 治疗周期
- 按照您的医疗保健提供者的指示，重复此操作。始终仔细遵循您的医疗保健提供者的所有指示



对于大多数结直肠癌患者，LONSURF 可能会与贝伐珠单抗一起开具使用。贝伐珠单抗每 2 周（在 LONSURF 治疗周期的第 1 天和第 15 天）由医生或护士输液一次。



扫描二维码了解更多关于如何服用 LONSURF 的信息，
或访问 LONSURF.com/taking-lonsurf/how-to-take-lonsurf

跟踪您的 LONSURF 治疗



每日早晨剂量



每日晚上剂量



贝伐珠单抗的输液剂量
(如果有开具)

第 1 天： 输液剂量 早晨剂量 晚上剂量	第 2 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 3 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 4 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 5 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 6 天： 中断 LONSURF 治疗	第 7 天： 中断 LONSURF 治疗
第 8 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 9 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 10 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 11 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 12 天： 早晨剂量 晚上剂量	第 13 天： 中断 LONSURF 治疗	第 14 天： 中断 LONSURF 治疗
第 15 天： 中断 LONSURF 治疗 输液剂量	第 16 天： 中断 LONSURF 治疗	第 17 天： 中断 LONSURF 治疗	第 18 天： 中断 LONSURF 治疗	第 19 天： 中断 LONSURF 治疗	第 20 天： 中断 LONSURF 治疗	第 21 天： 中断 LONSURF 治疗
第 22 天： 中断 LONSURF 治疗	第 23 天： 中断 LONSURF 治疗	第 24 天： 中断 LONSURF 治疗	第 25 天： 中断 LONSURF 治疗	第 26 天： 中断 LONSURF 治疗	第 27 天： 中断 LONSURF 治疗	第 28 天： 中断 LONSURF 治疗

您的医疗保健提供者可能会开具一个早晨和晚上服用 LONSURF 的每日剂量，这需要您同时服用 15 毫克和 20 毫克的药片。

使用数字日历在 LONSURF.com/mycalendar 上辅助您跟踪治疗。您的医疗保健提供者也可能给您一个治疗日历。

重要安全信息

- **男性**，在治疗期间和最后一剂 LONSURF 后的 3 个月内，您应在与能怀孕的女性伴侣性交时使用避孕套。如果您的伴侣在您服用 LONSURF 期间怀孕，请立即告知您的医疗保健提供者。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。



其他关于服用 LONSURF® (曲氟尿苷和替匹嘧啶) 片剂的注意事项

- 在处理 LONSURF 后洗手。尽管它是药片，但仍然是化疗药物
- 将 LONSURF 储存在室温下 68°F 至 77°F (20°C 至 25°C) 之间
- 确保您的照顾者在处理 LONSURF 时戴上手套
- 不要将 LONSURF 与其他药物一起储存。将 LONSURF 存放在其原始容器中
- 请注意，瓶子内有一个有助于吸收水分的干燥剂。不要吞咽此物质
- 如果您将药片存放在原始容器之外，任何未使用的 LONSURF 药片应在 30 天后弃置
- 将 LONSURF 放在儿童接触不到的地方

如果发生以下情况，请联系您的医疗保健提供者：



- **您漏服了一剂。**不要为了弥补漏服的一剂而服用额外剂量。请致电您的医疗保健提供者，了解关于漏服剂量的指示
- **您有剩余的药片。**您的医疗保健提供者或药剂师会告诉您如何正确处理它们

重要安全信息

在服用 LONSURF 之前，请告知您的医疗保健提供者所有的健康状况，包括是否：

- 正在哺乳或计划哺乳。尚不清楚 LONSURF 是否会通过乳汁传递。在使用 LONSURF 治疗期间和最后一剂 LONSURF 后的 1 天内，请勿哺乳。

告知您的医疗保健提供者您服用的所有处方药和非处方药、维生素和草药补充剂。

最常见的副作用是什么？

当与贝伐珠单抗联合使用时，LONSURF 的最常见副作用包括：

- 血细胞计数低
- 疲倦和虚弱
- 恶心
- 某些异常的肝功能血液检测结果
- 血液中的盐（钠）减少
- 腹泻
- 腹部（胃部）疼痛
- 食欲减退

当单独使用时，LONSURF 的最常见副作用包括：

- 血细胞计数低
- 疲倦和虚弱
- 恶心
- 食欲减退
- 腹泻
- 呕吐
- 腹部（胃部）疼痛
- 发热

如果您有恶心、呕吐或腹泻加重或持续，请告知您的医疗保健提供者。这并不是 LONSURF 的所有可能副作用。

您可以使用温度计测量体温。在第 20 页开始的笔记部分记录您的体温以及任何副作用。确保在下次预约时与您的医疗保健提供者讨论此信息。



您还可以致电 Taiho Oncology 24/7 热线，咨询关于 LONSURF 副作用的问题或报告副作用，电话为 **1-844-US-TAIHO (1-844-878-2446)**。您可以拨打 **1-800-FDA-1088** 向 FDA 报告副作用。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

如何管理副作用

您的医疗保健提供者可能有方法帮助您控制一些治疗的副作用。这可能包括通过改变 LONSURF®（曲氟尿苷和替匹嘧啶）片剂的剂量或停止治疗来调整您的治疗计划。在讨论任何副作用后，您的医疗保健提供者可能会开处方药或推荐某些有帮助的生活方式改变或非处方药物。

以下信息可能有助于您了解您在医疗保健提供者的照顾下单独使用 LONSURF 或与贝伐珠单抗联合使用时可能出现的一些副作用。

这些信息并不是要取代您的医疗保健提供者的建议。始终与您的医疗保健提供者讨论任何副作用。



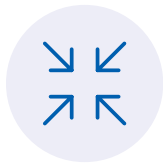
腹部疼痛

- 定期锻炼 *
- 避免产生气体的食物
- 尽量多吃富含纤维的食物，如水果和蔬菜
- 尝试深呼吸、瑜伽或其他放松方式。这有助于缓解肌肉紧张、焦虑和疼痛

* 在开始任何锻炼计划之前，您应咨询医生。

重要安全信息

当单独使用时，LONSURF 的最常见副作用包括血细胞计数低、疲倦和虚弱、恶心、食欲下降、腹泻、呕吐、腹部（胃部）疼痛和发热。



食欲减退

- 如果您不想吃固体食物，可以尝试吃汤，或喝奶昔、冰沙和果汁
- 选择高热量和 / 或高蛋白的食物
- 进行锻炼活动可能会让您感到更饿。尝试步行 15 分钟、做伸展运动、游泳或骑自行车 *



腹泻

- 尝试吃或喝富含钠和钾的食物，如香蕉、橙子、桃子和杏子汁，以及煮熟或捣碎的土豆
- 每天缓慢饮用 8 到 12 杯清澈的室温液体
- 尝试吃或喝低纤维食物，包括嫩肉、豆腐、鸡蛋、鱼、白面包、白米饭和果蔬汁

* 在开始任何锻炼计划之前，您应咨询医生。

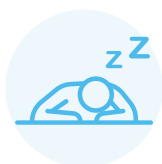
请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets



恶心和呕吐

- 如果吃过油腻、煎炸、甜食或辛辣的食物后感觉不舒服，请尽量避免食用
- 尝试每天吃 5 到 6 次小餐，而不是 3 次大餐（这不会改变您的给药计划）
- 食物和饮料应温热或凉，而不是热或冷
- 尝试含冰块或小口吃冰棍或水果冰（如果冷温度让您不适则停止）



疲倦（疲劳 / 虚弱）

- 每天先做最重要的事情。不要过度劳累
- 尝试每天保持活动。散步 15 分钟，练习瑜伽或骑健身自行车 *
- 请家人和朋友帮助做家务、开车去预约、购物和做饭
- 每天花时间休息并小睡
- 尝试在睡前添加洗澡、阅读、听音乐或冥想以帮助更加放松

* 在开始任何锻炼计划之前，您应咨询医生。

重要安全信息

当与贝伐珠单抗联合使用时，LONSURF®（曲氟尿苷和替匹嘧啶）片剂的最常见副作用包括血细胞计数低、疲倦和虚弱、恶心、某些异常肝功能血液检测结果、血液中盐（钠）减少、腹泻、腹部（胃部）疼痛和食欲下降。

以下问题旨在帮助您从与医疗保健提供者的约诊中获得最大收益。

- 1 自上次约诊以来，您的感觉如何？
 - 您的症状有变化吗？
 - 您的症状何时开始，持续了多久？
- 2 您是否出现与治疗相关的副作用（例如，恶心、呕吐、腹泻或其他）？
 - 这些是新的副作用还是加重的副作用？
 - 它们何时开始，持续了多久？
- 3 自上次预约以来，您的病史有变化吗？
 - 您是否从其他医疗保健提供者那里得到了新的诊断？
 - 您目前服用的其他药物有变化吗，包括何时、频率和剂量？
- 4 您在生活中是否遇到了什么挑战，或者您是否正在为即将发生的生活事件做准备？
 - 这些挑战或事件是什么？
 - 您对症状或治疗在这些事件期间对您的影响有任何疑问或担忧吗？

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

Taiho Oncology Patient Support™

Taiho Oncology Patient Support 提供个性化服务，帮助患者、照顾者和医疗保健提供者获取 Taiho Oncology 产品。这包括确定保险覆盖范围和帮助药物支付。



个性化支持

- 利益调查、事前授权协助及如有需要的上诉协助
- 与药房协调处方
- 患者注册时可选择的护士一对一教育支持



患者支付帮助

- 符合条件的商业保险患者可注册 \$0 共付额计划
- 为无保险或保险不足的符合条件的患者而设计的患者援助计划提供免费药物
- 转介至 Medicare Part D 低收入补贴 (LIS) / 额外补助计划
- 根据资格和额外标准转介至第三方基金会进行共付额或其他援助

符合条件的患者每个治疗周期支付 \$0

共付援助计划

潜在
\$0 共付额*

如果您符合条件，Taiho Oncology 共付额计划
可能会帮助减少您的共付额责任至 \$0

 TAIHO ONCOLOGY

 TAIHO ONCOLOGY
PATIENT SUPPORT
Supporting your treatment journey

患者可能符合条件，如果他们：

- 有商业处方保险
- 使用专业药房
- 使用医院门诊药房
- 从医生办公室获得药物

患者可能不符合条件，如果他们：

- 在 Medicaid、Medicare 药物福利计划、TRICARE 或其他州或联邦计划下获得报销
- 居住在美国、波多黎各或美国领土之外



要了解更多关于 Taiho Oncology 患者支持计划的信息，请咨询您的医疗保健提供者，致电 **1-844-TAIHO-4U** (1-844-824-4648)，或访问 TaihoPatientSupport.com。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf®
(trifluridine and tipiracil) tablets

[illegible]

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

日記

使用 LONSURF 进行治疗



欲了解更多信息，请咨询您的医疗保健提供者或访问 LONSURF.com

重要安全信息

如果您有严重或持续的恶心、呕吐或腹泻，请告知您的医疗保健提供者。

这并不是 LONSURF 的所有可能副作用。欲了解更多信息，请咨询您的医疗保健提供者。如需关于副作用的医疗建议，请致电您的医生。您可以拨打 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。

请查看全文中的其他重要安全信息和完整[处方信息](#)。

LONSURF 是 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 的注册商标，由 Taiho Oncology, Inc. 许可使用。



© TAIHO ONCOLOGY, INC.

09/2024

版权所有。

LON-PM-US-1857

Lonsurf[®]
(trifluridine and tipiracil) tablets

患者药物使用说明
LONSURF® (LON-serf)
(曲氟尿苷和替匹嘧啶) 片剂

关于 LONSURF，有哪些最重要的须知信息？

您的医疗护理服务提供者应在您接受 LONSURF 治疗之前、使用 LONSURF 治疗期间的第 15 天以及在需要时进行血液检查，以检查您的血细胞计数。

LONSURF 可能会引起严重的副作用，包括：

血细胞计数低。血细胞计数低是使用 LONSURF 后的常见副作用，有时可能很严重甚至危及生命。LONSURF 可导致白细胞、红细胞和血小板减少。白细胞计数低会使您更容易患上可致死亡的严重感染。您的医疗护理服务提供者可能会：

- 在您出现白细胞或血小板计数低的问题时，缩减您的 LONSURF 剂量或停用 LONSURF。

若您在使用 LONSURF 治疗期间出现以下任何感染迹象和症状，请立即告知您的医疗护理服务提供者：

- 发烧
- 发冷
- 身体疼痛

参阅“**LONSURF 可能产生哪些副作用？**”，了解有关副作用的更多信息。

LONSURF 是什么？

LONSURF 是一种处方药，用法如下：

- 单独使用或与贝伐单抗联合使用，治疗属于以下情况的结直肠癌成年患者：
 - 已扩散至身体其他部位，以及
 - 既往接受过某些化疗药物治疗
- 单独使用，治疗属于以下情况的患有胃癌（包括食管胃结合部腺癌）的成年患者：
 - 已扩散至身体其他部位，以及
 - 既往接受过至少两种治疗（包括某些药物治疗）。

目前尚不明确 LONSURF 对儿童是否安全有效。

在您服用 LONSURF 之前，请将您的所有医疗病史告知您的医疗护理服务提供者，包括您是否：

- 患有肾脏或肝脏病症
- 怀孕或备孕。LONSURF 可能会伤害到未出生的婴儿。

有可能怀孕的女性：

- 您的医疗护理服务提供者会在您开始使用 LONSURF 治疗前对您进行妊娠检测。
- 您应在使用 LONSURF 治疗期间以及最后一次服用 LONSURF 后至少 6 个月周内采取有效的避孕措施。（与医疗护理服务提供者讨论在此期间可以使用的避孕方法）
- 如果您怀孕，请立即告知您的医疗护理服务提供者。

对于男性：

- 在使用 LONSURF 治疗期间以及最后一次服用 LONSURF 后 3 个月内，若您与有可能怀孕的女性伴侣发生性关系，则应使用避孕套。如果您的伴侣在您服用 LONSURF 期间怀孕，请立即告知您的医疗护理服务提供者。
- 正在母乳喂养或计划母乳喂养。目前尚不明确 LONSURF 是否会进入母乳。在使用 LONSURF 治疗期间和最后一次服用 LONSURF 后 1 天内不要母乳喂养。

将您所服用的所有药物告知您的医疗护理服务提供者，包括处方药和非处方药、维生素和草本补充剂。

我该如何服用 LONSURF？

- 完全按照您医疗护理服务提供者所建议的方式来服用 LONSURF。
LONSURF 有两种规格。您的医疗护理服务提供者可能会为您开出两种规格的处方剂量。
- 每天 2 次，餐后服用 LONSURF。
- 将 LONSURF 片剂整片吞下。
- 您的看护人员在接触 LONSURF 片剂时应戴手套。
- 若您在服用一剂后立即呕吐或漏服了一剂 LONSURF，请勿补服吐出或漏服的剂量。请致电您的医疗护理服务提供者，以获取有关如何应对漏服剂量的指导说明。
- 接触 LONSURF 片剂后请洗手。

LONSURF 可能有哪些副作用？

LONSURF 可能会引起严重的副作用，包括：

- 参阅“关于 LONSURF，有哪些最重要的须知信息？”

LONSURF 单独使用时最常见的副作用包括：

- 血细胞计数低/腹泻
- 疲劳和虚弱/呕吐
- 恶心
- 胃部（腹部）疼痛
- 食欲减退
- 发烧

LONSURF 与贝伐单抗联合使用时最常见的副作用包括：

- 血细胞计数低
- 疲劳和虚弱
- 恶心
- 某些肝功能血液检测结果异常
- 血液中盐（钠）含量减少
- 腹泻
- 胃部（腹部）疼痛
- 食欲减退

若您出现严重或持续的恶心、呕吐或腹泻症状，请告知您的医疗护理服务提供者。此处并未详尽列出 LONSURF 治疗的所有可能的副作用。有关更多信息，请咨询您的医疗护理服务提供者。致电您的医生以获取有关副作用的医疗建议。您可以拨打 1-800-FDA-1088 向 FDA（美国食品及药物管理局）报告副作用。

如何储存 LONSURF？

- LONSURF 存放在室温 68°F 至 77°F（20°C 至 25°C）之间。
- 若您未使用原装瓶存放 LONSURF，请在 30 天后丢弃（处置）所有未使用的 LONSURF 片剂。
- 请向您的医疗护理服务提供者咨询如何安全处置 LONSURF。

将 LONSURF 及所有药物放置在儿童无法触及之处。

关于安全有效使用 LONSURF 的一般信息。

有时，针对药物所开具的处方用途不同于患者药物使用说明单中所列的用途。请勿将 LONSURF 用于处方中未列之病症。请勿将 LONSURF 给他人服用，即使他们与您有同样的症状。这一药物可能会给他们带来伤害。若您想了解更多信息，请咨询您的医疗护理服务提供者。您可以向您的药剂师或医疗护理服务提供者索要为医疗护理专业人员编写的 LONSURF 信息。

LONSURF 中有哪些成分？

有效成分：曲氟尿苷和盐酸替匹嘧啶

其他成分：乳糖一水合物、预胶化淀粉、硬脂酸、羟丙甲纤维素、聚乙二醇、二氧化钛、氧化铁、硬脂酸镁

印刷油墨：虫胶、氧化铁红、氧化铁黄、二氧化钛、FD&C 蓝色 2 号铝色淀、巴西棕榈蜡和滑石粉。

生产商：日本 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 委托制造方：Taiho Oncology, Inc., Princeton, NJ 08540 USA

LONSURF 是 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 的注册商标，由 Taiho Oncology, Inc. 授权使用。

欲了解更多信息，请前往 www.Lonsurf.com 或致电 1-844-878-2446。

本患者药物使用说明已通过美国食品及药物管理局批准。

修订日期：2023 年 8 月

处方信息重点

这些重点并未详尽列出安全有效地使用 LONSURF 所需的所有信息。请参阅 LONSURF 的完整处方信息。

口服 LONSURF（曲氟尿苷和替匹嘧啶）片剂
美国首次批准：2015

近期重大变更

适应症和用法 (1.1)	2023 年 8 月
剂量和给药 (2)	2023 年 8 月
警告和注意事项 (5.1)	2023 年 8 月

适应症和用法

LONSURF 是核苷代谢抑制剂曲氟尿苷和胸苷磷酸化酶抑制剂替匹嘧啶的组合，用于治疗患有以下疾病的成人患者：

- 转移性结直肠癌，作为单药治疗或与贝伐单抗联用，用于治疗既往接受过以氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗的患者，这是一种抗 VEGF 生物疗法，如果是 RAS 野生型，则采用抗 EGFR 疗法。(1.1)
- 转移性胃癌或食管胃结合部腺癌，既往至少接受过两种化疗方案，包括氟嘧啶、铂、紫杉醇或伊立替康，以及（如果合适）HER2/neu 靶向疗法。(1.2)

剂量和给药

- 推荐剂量：**以 28 天为一周期，第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天，每日口服两次，每次 35 mg/m²（餐后服用）。(2.1)

剂型和规格

片剂：

- 15 mg 曲氟尿苷/6.14 mg 替匹嘧啶 (3)
- 20 mg 曲氟尿苷/8.19 mg 替匹嘧啶 (3)

禁忌证

无。(4)

警告和注意事项

- 严重骨髓抑制：**在每个周期之前以及第 15 天，获得全血细胞计数。根据建议暂停并以较低的 LONSURF 剂量恢复服药。(2.1, 5.1)
- 胚胎-胎儿毒性：**可对胎儿造成伤害。告知具有生殖潜能的女性该药物对胎儿的潜在风险，并采取有效的避孕措施。(5.2, 8.1, 8.3)

不良反应

单药 LONSURF (≥10%) 最常见的不良反应或实验室检测结果异常是中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、疲劳、恶心、食欲不振、腹泻、呕吐、腹痛和发热。(6.1)

LONSURF 与贝伐单抗联用的最常见不良反应或实验室检测结果异常 (20%) 是中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、疲劳、恶心、AST 升高、ALT 升高、碱性磷酸酶升高、钠减少、腹泻、腹痛和食欲不振。(6.1)

如需报告可疑不良反应，请致电 1-844-878-2446 联系 Taiho Oncology Inc. 或致电 1-800-FDA-1088 联系 FDA（美国食品及药物管理局）或登录 www.fda.gov/medwatch。

在特定人群中的使用

- 哺乳：**建议不要母乳喂养。(8.2)
- 老年人使用：**对于 LONSURF 单药治疗，65 岁或以上的患者更常发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症、3 级贫血症和 3 级或 4 级血小板减少症。(8.5) 对于 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗，65 岁或以上的患者更常发生 3 级或 4 级中性粒细胞减少症和 3 级或 4 级血小板减少症。(8.5)
- 肝功能损害：**请勿对基线中度或重度肝功能损害的患者启用 LONSURF。(8.7)
- 肾功能损害：**对于严重肾功能损害的患者，应缩减 LONSURF 剂量。(8.6)

参阅 17 获取有关患者咨询信息和 FDA 批准的患者药物说明书
修订日期：2023 年 8 月

完整处方信息：目录*

1 适应症和用法

- 1.1 转移性结直肠癌
- 1.2 转移性胃癌

2 剂量和给药

- 2.1 推荐剂量
- 2.2 不良反应后的剂量调整
- 2.3 肾功能损害的推荐剂量

3 剂型和规格

4 禁忌证

5 警告和注意事项

- 5.1 严重骨髓抑制
- 5.2 胚胎-胎儿毒性

6 不良反应

- 6.1 临床试验经验

8 在特定人群中的使用

- 8.1 怀孕
- 8.2 哺乳
- 8.3 具有生殖潜能的女性和男性
- 8.4 儿科使用

8.5 老年人使用

- 8.6 肾功能损害
- 8.7 肝功能损害

11 描述

12 临床药理学

- 12.1 作用机制
- 12.2 药效学
- 12.3 药代动力学

13 非临床毒理学

- 13.1 致癌作用、诱变作用、损害生育能力

14 临床研究

- 14.1 转移性结直肠癌
- 14.2 转移性胃癌

15 参考

16 如何提供/存放和处理

17 患者咨询信息

*未列出完整处方信息中省略的部分或小节。

完整处方信息

1 适应症和用法

1.1 转移性结直肠癌

LONSURF，作为单药治疗或与贝伐单抗联用，用于治疗既往接受过以氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗的转移性结直肠癌成人患者，这是一种抗 VEGF 生物疗法，如果是 RAS 野生型，则采用抗 EGFR 疗法。

1.2 转移性胃癌

LONSURF 可用于既往至少接受过两种化疗方案（包括氟嘧啶、铂、紫杉烷或伊立替康）以及（如果合适）HER2/neu 靶向疗法的转移性胃癌或食管胃结合部腺癌成人患者。

2 剂量和给药

2.1 推荐剂量

LONSURF 单药治疗或与贝伐单抗联用的推荐剂量为 35 mg/m²，最高剂量为每剂 80 mg（以曲氟尿苷成分为基础），以 28 天为一周期，第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天，口服，每日两次，餐后服用，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。允许以 5 mg 增量逐步增长剂量。

请参阅处方信息，获取有关贝伐单抗的剂量信息。

指导患者整片吞下 LONSURF。

指导患者请勿因服药后呕出或漏服而重新服用 LONSURF，而需按照时间安排服用下一剂药物。

LONSURF 是一种具有细胞毒性的药物。请遵循适用的特殊处理和处置程序。¹

表 1 显示了基于体表面积 (BSA) 所计算的初始日剂量。

表 1: 基于体表面积 (BSA) 所推荐的剂量

BSA (m ²)	日总剂量 (mg)	给药剂量 (mg), 每日两次	每剂片数	
			15 mg	20 mg
<1.07	70	35	1	1
1.07 - 1.22	80	40	0	2
1.23 - 1.37	90	45	3	0
1.38 - 1.52	100	50	2	1
1.53 - 1.68	110	55	1	2
1.69 - 1.83	120	60	0	3
1.84 - 1.98	130	65	3	1
1.99 - 2.14	140	70	2	2
2.15 - 2.29	150	75	1	3
≥2.30	160	80	0	4

2.2 不良反应后的剂量调整

在每个周期之前以及第 15 天，获得全血细胞计数 [参阅警告和注意事项 (5.1)]。

在身体达到以下状态之前，请勿启动 LONSURF 治疗周期：

- 绝对中性粒细胞计数 (ANC) 高于或等于 1,500/mm³ 或发热性中性粒细胞减少症已缓解
- 血小板值高于或等于 75,000/mm³
- 3 级或 4 级非血液学不良反应已缓解至 0 级或 1 级

在一个治疗周期内，若出现以下情况，则需暂停 LONSURF 治疗：

- 绝对中性粒细胞计数 (ANC) 低于 500/mm³ 或出现发热性中性粒细胞减少症
- 血小板值低于 50,000/mm³
- 出现 3 级或 4 级非血液学不良反应

康复后，若出现以下情况，根据之前的剂量每剂缩减 5 mg/m²，重新开始服用 LONSURF：

- 出现发热性中性粒细胞减少症
- 出现无并发症的 4 级中性粒细胞减少症（已缓解至高于或等于 1,500/mm³）或血小板减少症（已缓解至高于或等于 75,000/mm³），导致下一治疗周期开始时间延迟超过 1 周
- 非血液学 3 级或 4 级不良反应，除可通过止吐疗法控制的 3 级恶心和/或呕吐或可通过止泻药控制的 3 级腹泻外

允许最多减少 3 剂。若患者无法耐受每日口服两次 20 mg/m² 的剂量，则永久停用 LONSURF。缩减剂量后，请勿增加 LONSURF 剂量。

有关与贝伐单抗相关的不良反应的剂量调整，请参阅贝伐单抗处方信息。

2.3 肾功能损害的推荐剂量

严重肾功能损害

对于严重肾功能损害患者 [根据 Cockcroft-Gault 公式测定的肌酐清除率 (CLcr) 为 15 至 29 mL/min]，推荐剂量为 20 mg/m²（以曲氟尿苷成分为基础），以 28 天为一周期，第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天，口服，每日两次，餐后服用（表 2）[参阅在特定人群中的使用 (8.6) 和 临床药理学 (12.3)]。对于无法耐受每日两次 20 mg/m² 剂量的严重肾功能损害患者，应将剂量减至 15 mg/m²，每日两次（表 2）。若患者无法耐受每日口服两次 15 mg/m² 的剂量，则永久停用 LONSURF。

表 2: 根据 BSA，严重肾功能损害患者的推荐剂量

BSA (m ²)	日总剂量 (mg)	给药剂量 (mg), 每日两次	每剂片数	
			15 mg	20 mg
对于每日两次，每剂 20 mg/m ² :				
< 1.14	40	20	0	1
1.14 - 1.34	50	25*	晚 2 片*	早 1 片*
1.35 - 1.59	60	30	2	0
1.60 - 1.94	70	35	1	1
1.95 - 2.09	80	40	0	2
2.10 - 2.34	90	45	3	0
≥ 2.35	100	50	2	1
对于每日两次，每剂 15 mg/m ² :				
< 1.15	30	15	1	0
1.15 - 1.49	40	20	0	1
1.50 - 1.84	50	25*	晚 2 片*	早 1 片*
1.85 - 2.09	60	30	2	0
2.10 - 2.34	70	35	1	1
≥ 2.35	80	40	0	2

* 当每日总剂量为 50 mg 时,指导患者早晨服用一片 20 mg 片剂，晚上服用两片 15 mg 片剂。

3 剂型和规格

片剂:

- 15 mg 曲氟尿苷/6.14 mg 替匹嘧啶：白色、双凸、圆形、薄膜包衣，采用灰色墨水，一面印有“15”，另一面印有“102”和“15 mg”。
- 20 mg 曲氟尿苷/8.19 mg 替匹嘧啶：淡红色、双凸、圆形、薄膜包衣，采用灰色墨水，一面印有“20”，另一面印有“102”和“20 mg”。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 严重骨髓抑制

在 1114 名接受 LONSURF 单药治疗的患者中，LONSURF 引起了严重或危及生命的骨髓抑制（3-4 级），包括中性粒细胞减少症 (38%)、贫血 (17%)、血小板减少症 (4%) 和发热性中性粒细胞减少症 (3%)。三名患者 (0.3%) 死于中性粒细胞减少性感染/败血症；另有四名患者 (0.5%) 死于感染性休克。共有 14% 的患者接受了粒细胞集落刺激因子治疗。

在 246 名接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗的患者中，LONSURF 引起了严重或危及生命的骨髓抑制（3-4 级），包括中性粒细胞减少症 (52%)、贫血 (5%)、血小板减少症 (4%) 和发热性中性粒细胞减少症 (0.4%)。一名患者 (0.4%) 死于腹腔脓毒症；另有两名患者 (0.8%) 死于感染性休克。共有 29% 的患者接受了粒细胞集落刺激因子治疗。在每个 LONSURF 治疗周期之前以及第 15 天获得全血细胞计数，并根据临床指征更频繁地获取全血细胞计数。若出现严重骨髓抑制，请停用 LONSURF 并以更低的剂量重新开始服药 [参阅剂量和给药 (2.2)]。

5.2 胚胎-胎儿毒性

根据动物研究及其作用机制，孕妇服用 LONSURF 时可能会对胎儿造成伤害。在妊娠期间以低于推荐剂量（35 mg/m²，每日两次）的暴露量经口给予曲氟尿苷/替匹嘧啶会导致怀孕大鼠的胚胎-胎儿死亡和胚胎-胎儿中毒。告知孕妇该药物对胎儿的潜在风险。建议具有生殖潜能的女性在使用 LONSURF 治疗期间以及最后一次服药后至少 6 个月内采取有效的避孕措施 [参阅在特定人群中的使用 (8.1, 8.3)]。

6 不良反应

药物说明书其他部分描述了以下具有临床意义的不良反应：

- 严重骨髓抑制 [参阅警告和注意事项 (5.1)]

6.1 临床试验经验

由于临床试验是在各种不同的条件下进行的，一种药物临床试验中所观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验中的不良反应率进行比较，也可能不能反映实践中观察到的不良反应率。

“警告和注意事项”部分及下文中描述的数据反映了 RECOURSE 研究中 533 名转移性结直肠癌患者、SUNLIGHT 研究中 246 名以 LONSURF 为单药治疗的转移性结直肠癌患者以及 TAGS 研究中 335 名转移性胃癌患者接受推荐剂量的 LONSURF 的暴露情况。在接受 LONSURF 单药治疗的 1114 名患者中，12% 的患者的暴露时间长达 6 个月或更长时间，1% 的患者暴露时间长达 12 个月或更长时间。最常见的不良反应或实验室检测结果异常 (≥10%) 是中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、疲劳、恶心、食欲不振、腹泻、呕吐、腹痛和发热。

在 SUNLIGHT 研究中，在接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗的 246 名转移性结直肠癌患者中，39% 的患者的暴露时间长达 6 个月或更长时间，14% 的患者暴露时间长达 12 个月或更长时间。最常见不良反应或实验室检测结果异常 (20%) 是中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、疲劳、恶心、AST 升高、ALT 升高、碱性磷酸酶升高、钠减少、腹泻、腹痛和食欲不振。

转移性结直肠癌

LONSURF 单药治疗

RECOURSE 是一项针对既往接受过治疗的转移性结直肠癌患者的随机 (2:1)、双盲、安慰剂对照试验，对 LONSURF 的安全性进行了评估 [参阅临床研究(14.1)]。患者以 28 天为一周期，在第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天，每日两次服用 LONSURF (35 mg/m²/每剂) (n=533) 或安慰剂 (n=265)。在 RECOURSE 研究中，12% 的患者接受 LONSURF 治疗超过 6 个月，1% 的患者接受 LONSURF 治疗超过 1 年。

研究人群特征为：年龄中位数为 63 岁；61% 为男性；57% 为白人、35% 为亚洲人、1% 为黑人。

在接受 LONSURF 治疗的患者中，最常见的不良反应或实验室检测结果异常（发生率 ≥10%）是贫血、中性粒细胞减少症、乏力/疲劳、恶心、血小板减少症、食欲不振、腹泻、呕吐、腹痛和发热，且发生率超过接受安慰剂的患者。

在 RECOURSE 研究中，3.6% 的患者因不良反应停止使用 LONSURF，14% 的患者需要缩减剂量。导致剂量缩减的最常见不良反应或实验室检测结果异常是中性粒细胞减少症、贫血、发热性中性粒细胞减少症、疲劳和腹泻。

表 3 和表 4 分别列出了在 RECOURSE 研究中观察到的不良反应和实验室检测结果异常（使用 CTCAE v4.03 分级）。

表 3: 在 RECOURSE 研究中，服用 LONSURF 的患者不良反应发生率 ($\geq 5\%$) 高于服用安慰剂的患者 ($>2\%$)

不良反应	LONSURF (N=533)		安慰剂 (N=265)	
	所有级别 (%)	3-4 级* (%)	所有级别 (%)	3-4 级* (%)
全身				
乏力/疲劳	52	7	35	9
发热	19	1.3	14	0.4
胃肠道				
恶心	48	1.9	24	1.1
腹泻	32	3	12	0.4
呕吐	28	2.1	14	0.4
腹痛	21	2.4	19	3.8
口腔炎	8	0.4	6	0
代谢和营养				
食欲不振	39	3.6	29	4.9
感染	27	7	16	4.9
神经系统				
味觉障碍	7	0	2.3	0
皮肤和皮下组织				
脱发	7	0	1.1	0

* 在美国国家癌症研究所通用术语中无针对恶心、腹痛或疲劳的 4 级定义

† 发病率反映了“感染和寄生虫病”系统器官类别中的 64 个首选术语。

表 4: RECURSE 研究中选定的实验室检测结果异常

实验室参数*	LONSURF		安慰剂	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
贫血 [†]	77	18	33	3
中性粒细胞减少症	67	38	0.8	0
血小板减少症	42	5	8	0.4

* 最差级别至少比基线高一级，百分比基于基线后样本的患者数量，可能是 <533 (LONSURF) 或 265 (安慰剂)。

[†] 根据临床标准报告了 1 例 4 级贫血不良反应

在 RECURSE 研究中，接受 LONSURF 治疗的患者发生肺栓塞的概率 (2%) 高于接受安慰剂治疗的患者。

LONSURF 与贝伐单抗联用

SUNLIGHT 是一项针对既往接受过治疗的转移性结直肠癌患者的国际性、随机、开放性研究，评估了 LONSURF 与贝伐单抗联用的安全性 [参阅临床研究 (14.1)]。

研究人群特征为：年龄中位数 63 岁（20 至 90 岁）；52% 为男性；88% 为白人、1.4% 为黑人、0.2% 为亚洲人、0.2% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民、9.6% 为未知；基线 ECOG 体能状态为 0 (46%)、1 (54%) 或 2 (0.2%)。

25% 的患者出现了严重不良反应。最常见的严重不良反应 ($\geq 2\%$) 是肠梗阻 (2.8%) 和 COVID-19 (2%)。在接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗的患者中，有 1.2% 的患者发生致命性不良反应，包括直肠瘘 (0.4%)、肠穿孔 (0.4%) 和心房颤动 (0.4%)。

13% 的患者因出现不良反应而永久停止治疗。 $\geq 2\%$ 的患者出现需永久停止治疗的不良反应是疲劳。

7% 的患者因出现不良反应或实验室检测结果异常而缩减剂量。3.7% 的患者因出现中性粒细胞减少症而需要至少减少一次剂量。

11% 接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗的患者因发生不良反应而中断服药。 $\geq 2\%$ 的患者出现需要中断服药的不良反应是恶心。

在接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗的患者中，最常见不良反应或实验室检测结果异常（发生率 $\geq 20\%$ ）是中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症、疲劳、恶心、天冬氨酸氨基转移酶升高、谷丙转氨酶升高、碱性磷酸酶升高、钠减少、腹泻、腹痛和食欲不振。表 5 和表 6 分别列出了在 SUNLIGHT 研究中观察到的不良反应和实验室检测结果异常。

表 5: SUNLIGHT 研究中的不良反应 (≥5%)

不良反应	LONSURF + 贝伐单抗 (N=246) (%)		LONSURF (N=246) (%)	
	所有级别	3 级或 4 级	All Grades	所有级别
胃肠疾病				
恶心	37	1.6	27	1.6
腹泻*	21	1.2	19	2.4
腹痛*	20	2.8	18	3.7
呕吐*	19	0.8	15	1.6
口腔炎*	13	<0.4	4.1	0
便秘	11	0	11	0.8
广泛性失常状态和给药部位情况				
疲劳*	45	5	37	8
发热	4.9	0	6	0.4
感染和寄生虫病*	31	8	24	8
代谢和营养紊乱				
食欲不振	20	<0.8	15	1.2
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
肌肉骨骼疼痛*	18	1.2	11	2
神经系统紊乱				
头痛	8	0	3.7	0
血管疾病				
高血压*	11	6	2	1.2
出血*	10	1.2	3.7	0.8
肾脏和泌尿系统疾病				
蛋白尿	6	0.8	1.2	0

*代表多个相关术语的组合

表 6： 在 SUNLIGHT 研究中的选定的实验室检测结果异常 (≥10%)

实验室参数	LONSURF + Bevacizumab ^a		LONSURF ^a	
	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)	所有级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
血液学				
中性粒细胞减少	80	52	68	39
血红蛋白减少	68	5	73	11
血小板减少	54	4.1	29	0.8
化学				
天冬氨酸氨基转移酶升高	34	2.1	28	1.2
谷丙转氨酶升高	33	3.3	23	0.4
碱性磷酸酶升高	31	0.8	36	1.2
钠减少	25	2.1	20	3.3
钾升高	17	0	15	0
钾减少	12	0.8	12	2.5
肌酐升高	12	0.8	15	0

^a 每项测试的发生率均基于同时拥有基线和至少一项研究中实验室测量数据的患者数量：LONSURF + 贝伐单抗组 (n=242 名患者) 和 LONSURF 组 (范围：240 至 242 名患者)。

转移性胃癌

TAGS 是一项针对既往因晚期疾病接受过至少 2 种化疗方案治疗的转移性胃癌或食管胃结合部 (GEJ) 腺癌患者的国际性、随机 (2:1)、双盲、安慰剂对照试验，评估了 LONSURF 的安全性 [参阅临床研究 (14.2)]。先前的治疗必须包括氟嘧啶、铂类以及紫杉烷或伊立替康。若可以，HER2/neu 阳性肿瘤患者必须接受过 HER2/neu 靶向治疗。对于辅助化疗期间或完成辅助化疗后 6 个月内出现复发的患者，辅助化疗可算作一项既往治疗方案。患者以 28 天为一周期，在第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天，每日两次服用 LONSURF (35 mg/m²/每剂) (n=335) 或安慰剂 (n=168)，并接受最佳支持治疗。在 TAGS 研究中，10% 的患者接受 LONSURF 治疗超过 6 个月，0.9% 的患者接受 LONSURF 治疗超过 1 年。

研究人群特征为：年龄中位数为 63 岁 (24 至 89 岁)；73% 为男性；70% 为白人、16% 为亚洲人、1% 为黑人。

在接受 LONSURF 治疗的患者中，最常见的不良反应或实验室检测结果异常 (发生率 ≥10%) 是中性粒细胞减少症、贫血、恶心、食欲不振、血小板减少症、呕吐、腹泻，其发生率超过接受安慰剂的患者。

在 TAGS 研究中，13% 的患者因不良反应停止使用 LONSURF，11% 的患者需要缩减剂量。导致剂量缩减的最常见不良反应或实验室检测结果异常是中性粒细胞减少症、贫血、发热性中性粒细胞减少症、疲劳和腹泻。

表 7 和表 8 分别列出了在 TAGS 研究中观察到的不良反应和实验室检测结果异常（使用 CTCAE v4.03 分级）。

表 7： 在 RECURSE 研究中，服用 LONSURF 的患者不良反应发生率 (≥5%) 高于服用安慰剂的患者 (>2%)

不良反应	LONSURF (N=335)		安慰剂 (N=168)	
	所有级别 (%)	3-4 级* (%)	所有级别 (%)	3-4 级* (%)
胃肠道				
恶心	37	3	32	3
呕吐	25	4	20	2
腹泻	23	3	14	2
代谢和营养				
食欲不振	34	9	31	7
感染†	23	5	16	5

*在 NCI CTCAE（版本 4.03）中无针对恶心或疲劳的 4 级定义
†发病率反映了“感染和寄生虫病”系统器官类别中的 46 个首选术语。

表 8： TAGS 研究中的实验室检测结果异常

实验室参数*	LONSURF		安慰剂	
	所有级别 (%)	3-4 级 (%)	所有级别 (%)	3-4 级 (%)
血液学				
中性粒细胞减少症	66	38	4	0
贫血†	63	19	38	7
血小板减少症	34	6	9	0

*最差级别至少比基线高一级，以及百分比基于基线后样本的患者数量，可能是 <335 (LONSURF) 或 168（安慰剂）。
†贫血：在 CTCAE（版本 4.03）中无 4 级定义在 TAGS 研究中，接受 LONSURF 治疗的患者发生肺栓塞的概率 (3.1%) 高于接受安慰剂治疗的患者 (1.8%)。

其他临床经验

在亚洲的临床研究和临床实践环境中，约 7,000 名接受 LONSURF 治疗的患者中，有 15 名 (0.2%) 患者报告出现间质性肺病，其中 3 名患者死亡。

8 在特定人群中的使用

8.1 怀孕

风险概要

根据动物数据及其作用机制 [见临床药理学(12.2)], LONSURF 可对胎儿造成伤害。在怀孕期间以推荐临床剂量导致暴露量低于或类似于人类暴露量之剂量给予 LONSURF, 会导致怀孕大鼠的胚胎-胎儿死亡和胚胎-胎儿中毒 (见数据)。目前尚无关于孕妇使用 LONSURF 的数据。告知孕妇胎儿可能面临的风险。

在美国普通人群中, 临床确诊妊娠中发生重大出生缺陷和流产的背景风险估计分别为 2-4% 和 15-20%。

数据

动物数据

在器官形成期, 给雌性大鼠每天口服一次曲氟尿苷/替匹嘧啶, 剂量为 15、50 和 150 mg/kg [曲氟尿苷 (FTD) 当量]。在 FTD 剂量 ≥ 50 mg/kg (约为临床剂量 35 mg/m² 每日两次 FTD 暴露量的 0.33 倍) 时观察到胎儿体重下降。在 FTD 剂量为 150 mg/kg (约为临床剂量 35 mg/m² 每日两次 FTD 暴露量的 0.92 倍) 时观察到胚胎死亡和结构异常 (扭结尾、腭裂、先天性缺指、全身水肿、大血管改变和骨骼异常)。

8.2 哺乳

风险概要

目前尚无关于人乳中是否存在曲氟尿苷、替匹嘧啶或其代谢物或对母乳喂养婴儿或产奶量的影响的数据。在哺乳大鼠中, 乳汁中存在曲氟尿苷和替匹嘧啶或其代谢物 (见数据)。由于母乳喂养的儿童可能会产生严重的不良反应, 因此建议女性在使用 LONSURF 治疗期间和最后一次服药后 1 天内不要母乳喂养。

数据

哺乳大鼠在服用含有 14C-FTD 或 14C-替匹嘧啶 (TPI) 的曲氟尿苷/替匹嘧啶后, 其乳汁中会排出放射性物质。在服用曲氟尿苷/替匹嘧啶一小时后, 母体血浆中 FTD 衍生放射性水平高达暴露量的约 50%, 并且在给药后长达 12 小时内母体血浆中的放射性水平大致相同。从服用曲氟尿苷/替匹嘧啶后 2 小时开始, 乳汁中 TPI 衍生放射性的暴露量高于母体血浆中的 TPI 衍生放射性, 并且在服药后至少持续 12 小时。

8.3 具有生殖潜能的女性和男性

妊娠试验

在开始使用 LONSURF 治疗之前，请验证具有生殖潜能的女性的怀孕状况 [参阅在特定人群中的使用(8.1)]。

避孕

孕妇服用 LONSURF 可造成胎儿伤害 [参阅在特定人群中的使用(8.1)]。

女性

建议具有生殖潜能的女性在使用 LONSURF 治疗期间以及最后一次服药后至少 6 个月内采取有效的避孕措施。

男性

由于潜在的遗传毒性，建议拥有具有生殖潜能的女性伴侣的男性在使用 LONSURF 治疗期间以及最后一次服药后至少 3 个月内使用避孕套 [参阅非临床毒理学(13.1)]。

8.4 儿科使用

尚未确定 LONSURF 对儿科患者的安全性和有效性。

幼年动物毒性数据

在使用剂量 ≥ 50 mg/kg 的曲氟尿苷/替匹嘧啶治疗的大鼠（约为临床剂量为 35 mg/m² 每日两次的暴露量的 0.33 倍）中观察到牙齿毒性，包括牙齿变白、断裂和错颌畸形（成釉细胞、乳头层细胞和成牙本质细胞的退化和紊乱）。

8.5 老年人使用

在临床研究中接受 LONSURF 单药治疗的 1114 名转移性结直肠癌或胃癌患者中，45% 的患者年龄为 65 岁及以上，11% 的患者年龄为 75 岁及以上。在接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗的 246 名患者中，41% 的患者年龄为 65 岁或以上，10% 的患者年龄为 75 岁或以上。虽然这些研究的目的并非旨在检测疗效的差异，但在 LONSURF 单药治疗或 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗时，65 岁以上患者与年轻患者之间没有观察到总体差异。

与 65 岁以下的患者相比，65 岁或以上接受 LONSURF 单药治疗的患者出现以下血液学实验室检测结果异常的发生率更高：3 级或 4 级中性粒细胞减少症（46% 对 32%），3 级贫血（20% 对 14%），3 级或 4 级血小板减少症（6% 对 3%）。与 65 岁以下的患者相比，65 岁或以上接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗的患者出现以下血液学实验室检测结果异常的发生率更高：3 级或 4 级中性粒细胞减少症（60% 对 46%）以及 3 级或 4 级血小板减少症（5% 对 4%）

8.6 肾功能损害

对于轻度或中度肾功能损害（根据 Cockcroft-Gault 公式确定的 CLcr 为 30 至 89 mL/min）的患者，不建议调整剂量。针对有严重肾功能损害（CLcr 为 15 至 29 mL/min）患者缩减 LONSURF 剂量 [参阅剂量和给药 (2.3)]。尚未对终末期肾病患者的曲氟尿苷和替匹嘧啶的药代动力学进行研究。

8.7 肝功能损害

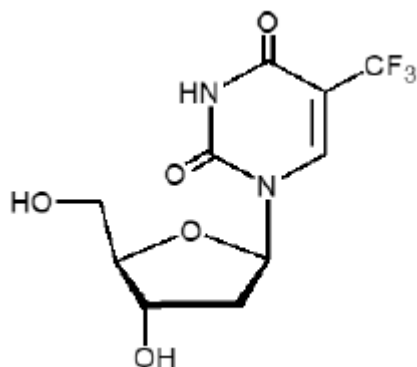
对于轻度肝功能损害的患者，不建议调整 LONSURF 的起始剂量。基线中度或重度（总胆红素 >1.5 倍 ULN 和任何 AST）肝功能损害的患者不要启用 LONSURF 治疗 [参阅临床药理学 (12.3)]。

11 描述

LONSURF 含有曲氟尿苷和盐酸替匹嘧啶，摩尔比为 1:0.5。

曲氟尿苷

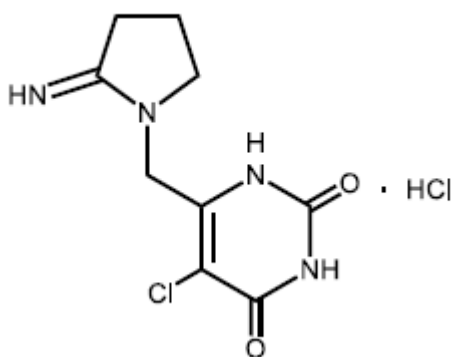
曲氟尿苷是一种核苷代谢抑制剂，化学名称为 2'-脱氧-5-（三氟甲基）尿苷，其结构式如下：



曲氟尿苷分子式为 $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$ ，分子量为 296.20。曲氟尿苷为白色结晶性粉末，溶于水、乙醇、0.01 mol/L 盐酸、0.01 mol/L 氢氧化钠溶液，易溶于甲醇、丙酮，难溶于 2-丙醇、乙腈，微溶于乙醚，极微溶于异丙醚。

盐酸替匹嘧啶

盐酸替匹嘧啶是一种胸苷磷酸化酶抑制剂，其化学名称为 5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷基)甲基]嘧啶-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮单盐酸盐或 2,4(1H,3H)-嘧啶二酮，5-氯-6-[(2-亚氨基-1-吡咯烷基)甲基]-，盐酸盐 (1:1)，其结构式如下：



盐酸替匹嘧啶分子式为 $C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$ ，分子量为 279.12。盐酸替匹嘧啶为白色结晶性粉末，溶于水、0.01 mol/L 盐酸、0.01 mol/L 氢氧化钠，微溶于甲醇，极微溶于乙醇，几乎不溶于乙腈、2-丙醇、丙酮、异丙醚、乙醚。

LONSURF（曲氟尿苷和替匹嘧啶）口服片剂含有 15 mg 曲氟尿苷和 6.14 mg 替匹嘧啶，相当于 7.065 mg 盐酸替匹嘧啶，或 20 mg 曲氟尿苷和 8.19 mg 替匹嘧啶，相当于 9.420 mg 盐酸替匹嘧啶。

LONSURF 包含以下非活性成分：乳糖一水合物、预胶化淀粉、硬脂酸、羟丙甲纤维素、聚乙二醇、二氧化钛、氧化铁和硬脂酸镁。本片剂采用含有虫胶、氧化铁红、氧化铁黄、二氧化钛、FD&C 蓝色 2 号铝色淀、巴西棕榈蜡和滑石粉的油墨印染。

12 临床药理学

12.1 作用机制

LONSURF 由胸苷基核苷类似物曲氟尿苷和胸苷磷酸化酶抑制剂替匹嘧啶组成，摩尔比为 1:0.5（重量比为 1:0.471）。加入替匹嘧啶可抑制胸苷磷酸化酶对曲氟尿苷的代谢，从而增加曲氟尿苷的暴露量。

曲氟尿苷被癌细胞吸收后，会融入 DNA 中，干扰 DNA 合成并抑制细胞增殖。曲氟尿苷/替匹嘧啶在小鼠中对 KRAS 野生型和突变型人类结直肠癌异种移植表现出抗肿瘤活性。

12.2 药效学

心脏电生理学

对 42 名晚期实体瘤患者以推荐剂量施用 LONSURF 后，与安慰剂相比，对平均 QTc 间期没有太大影响（即 >20 ms），并且未发现暴露-QT 关系。42 名患者中，有 2 名 (4.8%) 的 QTc >500 msec，2.4% 的患者 QTc 较基线 >60 msec 有所延长。

12.3 药代动力学

每天两次给药 LONSURF 后，在 15 mg/m²（推荐剂量的 0.43 倍）至 35 mg/m² 的剂量范围内，曲氟尿苷的全身暴露 (AUC) 增加超过剂量比例。

在稳态下，曲氟尿苷的 AUC_{0-12hr} 的积累增加了 3 倍，C_{max} 增加了 2 倍，而替匹嘧啶未见累积。

与单独给予单剂量 35 mg/m² 曲氟尿苷相比，给予单剂量 LONSURF 35 mg/m² 可使曲氟尿苷的平均 AUC_{0-last} 增加 37 倍，C_{max} 增加 22 倍，且变异性降低。

吸收

癌症患者单次口服 35 mg/m² LONSURF 后，曲氟尿苷达到血药浓度峰值 (T_{max}) 的平均时间约为 2 小时。

食物效应

标准化高脂肪、高热量膳食使曲氟尿苷 C_{max}、替匹嘧啶 C_{max} 和 AUC 降低约 40%，但与癌症患者在单剂量服用 35 mg/m² LONSURF 后处于空腹状态时相比，曲氟尿苷的 AUC 没有变化。

分布

曲氟尿苷主要与人血清白蛋白结合。人血浆中曲氟尿苷的体外蛋白结合率 >96%，与药物浓度和替匹嘧啶的存在无关。替匹嘧啶的血浆蛋白结合率低于 8%。

消除

给药 35 mg/m² LONSURF 后，单次剂量后曲氟尿苷的平均消除半衰期 (t_{1/2}) 为 1.4 小时，而替匹嘧啶的平均消除半衰期为 2.1 小时。在稳态下，曲氟尿苷的平均消除半衰期为 2.1 小时，而替匹嘧啶的平均消除半衰期为 2.4 小时。

代谢

曲氟尿苷和替匹嘧啶不被细胞色素 P450 (CYP) 酶代谢。曲氟尿苷主要通过胸苷磷酸化酶代谢消除，形成无活性的代谢物，5-（三氟甲基）尿嘧啶 (FTY)。

血浆和尿液中未检测到其他主要代谢物。

排泄

单次口服 LONSURF(60 mg)与 [¹⁴C]-曲氟尿苷后，放射性总累积排泄量为给药剂量的 60%。大部分回收的放射性在 24 小时内以 FTY 和曲氟尿苷葡萄糖苷酸异构体的形式消除，进入到尿液中（剂量的 55%），进入到粪便和呼出气体中的比例均为 <3%。从尿液和粪便中回收的未改变的曲氟尿苷占给药剂量的 <3%。

单次口服 LONSURF (60 mg) 与 [14C]-盐酸替匹嘧啶后，回收的放射性为剂量的 77%，其中 27% 经尿排泄，50% 经粪便排泄。尿液和粪便中的主要代谢成分为替匹嘧啶，主要代谢产物为 6-HMU。

特定人群

根据群体药代动力学分析，年龄、性别或种族（白种人或亚洲人）对曲氟尿苷或替匹嘧啶的药代动力学没有临床相关的影响。

肾功能损害患者

在一项专门的肾功能损害研究中，所有患者均接受了 LONSURF 治疗，35 mg/m²，每日两次，但严重肾功能损害患者除外，此类患者接受 20 mg/m²，每日两次。轻度肾功能损害（根据 Cockcroft-Gault 公式确定的 CL_{cr} 为 60 至 89 mL/min）对曲氟尿苷和替匹嘧啶的稳态 AUC_{0-last} 无临床重要影响。与肾功能正常者（CL_{cr} ≥ 90 mL/min）相比，中度肾功能损害者（CL_{cr} 为 30 至 59 mL/min）的曲氟尿苷稳态 AUC_{0-last} 会提高 56%，而替匹嘧啶会提高 139%。与肾功能正常者相比，严重肾功能损害者（CL_{cr} 为 15 至 29 mL/min）的曲氟尿苷剂量标准化稳态 AUC_{0-last} 会提高 140%，而替匹嘧啶会提高 614%。尚未对终末期肾病患者的曲氟尿苷和替匹嘧啶的药代动力学进行研究。

肝功能损害患者

在轻度肝功能损害（总胆红素 ≤ ULN 且 AST > ULN 或总胆红素 <1 至 1.5 倍 ULN 和任何 AST）至中度肝功能损害（总胆红素 >1.5 至 3 倍 ULN 和任何 AST）以及肝功能正常的患者（总胆红素和 AST ≤ ULN）之间，曲氟尿苷和替匹嘧啶的平均暴露量无临床上重要的差异；然而，6 名中度肝功能损害患者中，有 5 名出现 3 级或 4 级胆红素水平升高。尚未在有严重肝功能损害患者中研究曲氟尿苷和替匹嘧啶的药代动力学 [参阅剂量调整 (2.2)、在特定人群中的使用 (8.6)]。

药物相互作用研究

体外研究表明，曲氟尿苷、替匹嘧啶和 FTY 对 CYP 酶无抑制作用，对 CYP1A2、CYP2B6 或 CYP3A4/5 无诱导作用。

体外研究表明，曲氟尿苷不是人体摄取和外排转运蛋白的抑制剂或底物。

13 非临床毒理学

13.1 致癌作用、诱变作用、损害生育能力

尚未进行长期研究来评估曲氟尿苷/替匹嘧啶对动物的致癌潜力。曲氟尿苷/替匹嘧啶在细菌回复突变试验、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验、以及小鼠微核试验中均表现出遗传毒性。

动物研究表明，曲氟尿苷/替匹嘧啶对雄性大鼠生育能力没有影响。观察到黄体数量和植入胚胎数量随剂量增加而增加，但女性生育能力并未受到影响。

14 临床研究

14.1 转移性结直肠癌

既往接受过治疗的转移性结直肠癌（单药 LONSURF）

RECOURSE

RECOURSE (NCT01607957) 是一项针对既往接受过治疗的转移性结直肠癌 (mCRC) 患者的国际、随机、双盲、安慰剂对照研究，对 LONSURF 的疗效进行了评估。主要资格标准包括既往接受过至少 2 种转移性 CRC 标准化疗方案、ECOG 体能状态 (PS) 0-1、无脑转移以及过去四周内未出现需要引流的腹水。患者按 2:1 的比例随机分配，接受 35 mg/m² LONSURF 或匹配的安慰剂治疗，以 28 天为一周期，第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天，口服，每日两次，餐后服用，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。随机分组根据 KRAS 状态（野生型与突变型）、首次转移诊断后的时间（<18 个月与 ≥ 18 个月）和地区（日本与美国、欧洲和澳大利亚）进行分层。主要疗效结果测量是总生存期 (OS)，另一个疗效结果测量是无进展生存期 (PFS)。

共有 800 名患者随机接受 LONSURF (N=534) 和最佳支持治疗 (BSC) 治疗或匹配的安慰剂 (N=266) 加 BSC。年龄中位数为 63 岁，61% 为男性，58% 和 35% 分别为白人和亚洲人，所有患者的基线 ECOG PS 均为 0 或 1。疾病的原发部位是结肠 (62%) 或直肠 (38%)。研究开始时，KRAS 状态为野生型 (49%) 或突变型 (51%)。所有患者均接受过以氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗。除一名患者外，所有患者均接受了贝伐单抗治疗，除两名患有 KRAS 野生型肿瘤的患者外，所有患者均接受了帕尼单抗或西妥昔单抗治疗。

疗效结果汇总见表 9 和图 1。

表 9: RECOURSE 的疗效结果

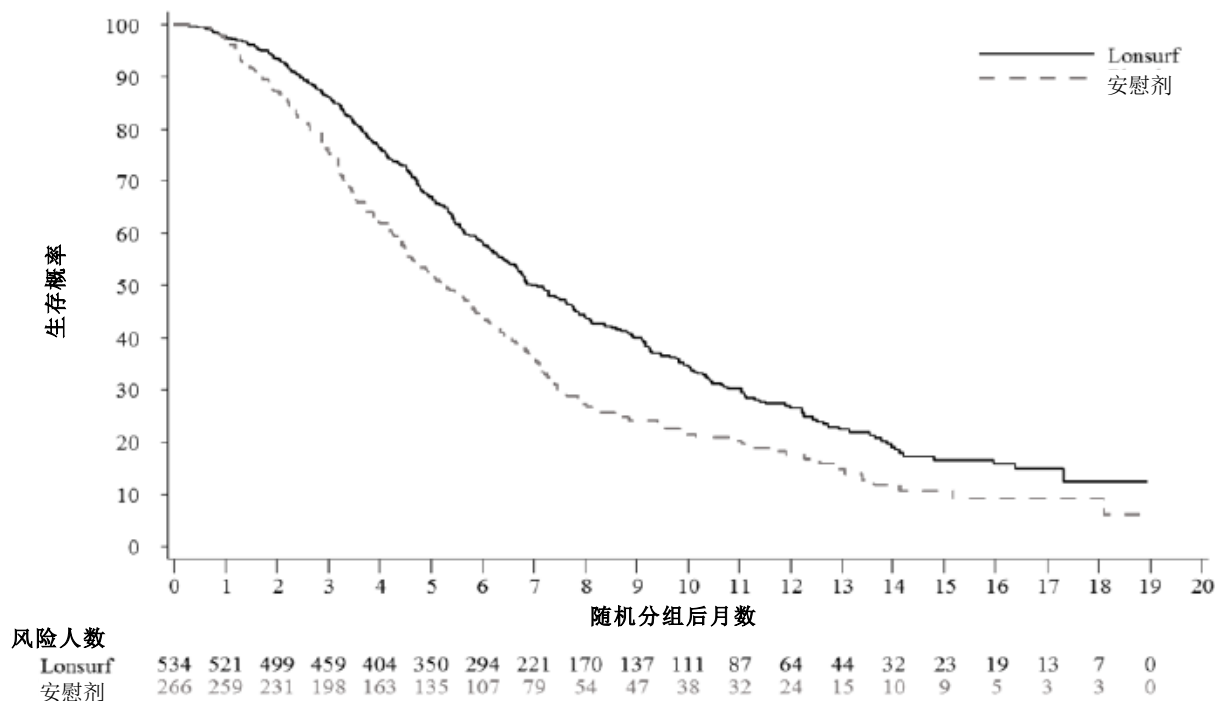
	LONSURF (N=534)	安慰剂 (N=266)
总生存期		
死亡人数，数量 (%)	364 (68)	210 (79)
中位 OS （月份） ^a (95% CI) ^b	7.1 (6.5, 7.8)	5.3 (4.6, 6.0)
风险比 (95% CI)	0.68 (0.58, 0.81)	
p-值 ^c	<0.001	
无进展生存期		
事件数量，数量 (%)	472 (88)	251 (94)
风险比 (95% CI)	0.47 (0.40, 0.55)	
p-值 ^c	<0.001	

^a Kaplan-Meier 预估

^b Brookmeyer 和 Crowley 的方法

^c 分层对数秩检验（分层：KRAS 状态、自首次转移诊断以来的时间、区域），双侧

图 1: RECURSE 中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



既往接受过治疗的转移性结直肠癌（LONSURF 与贝伐单抗联用）

SUNLIGHT

SUNLIGHT (NCT 04737187) 是一项针对既往接受过治疗的转移性结直肠癌患者的国际性、随机 (1:1)、开放性研究，评估了 LONSURF 与贝伐单抗联用的疗效。患者必须接受过不超过 2 种针对晚期疾病的治疗，包括氟嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、抗 VEGF 单克隆抗体（可选）和针对 RAS 野生型患者的抗 EGFR 单克隆抗体。需要引流的腹水、无不受控制的高血压、无不愈合伤口以及在过去 4 周内无深静脉血栓栓塞事件。患者随机接受 35 mg/m² LONSURF 口服给药，每天两次，以 28 天为一周期，第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天给药，伴或不伴贝伐单抗 5 mg/kg，每 2 周静脉给药（第 1 天和第 15 天）每 4 周一周期，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。随机分组按地理区域（北美、欧盟、世界其他地区）、诊断转移性疾病后的时间（<18 个月、≥18 个月）和 RAS 状态（野生型、突变型）进行分层。主要疗效结果是总生存期 (OS)，另一个疗效结果测量是无进展生存期 (PFS)。

总共 492 名患者随机接受 LONSURF 与贝伐单抗联用治疗 (N=246) 或 LONSURF 单药治疗 (N=246)。试验人群特征为：年龄中位数为 63 岁；52% 为男性；88% 为白人、1.4% 为黑人、0.2% 为亚洲人、0.2% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民以及 9.6% 为未知；46% 的 ECOG PS 为 0，54% 的 ECOG PS 为 1。疾病的原发部位是结肠 (73%) 或直肠 (27%)。71% 的患者具有 RAS 突变状态。共有 92% 的患者接受过 2 种晚期 CRC 抗癌治疗方案；所有患者均接受过氟嘧啶治疗；99.8% 的患者接受过伊立替康治疗；98% 的患者接受过奥沙利铂治疗。在所有 492 名接受过治疗的患者中，76% 接受过抗 VEGF 治疗，72% 接受过抗 VEGF 单克隆抗体治疗。在 142 名 RAS 野生型 mCRC 患者中，94% 曾接受过抗 EGFR 单克隆抗体治疗。

疗效结果汇总见表 10 和图 2。

表 10: SUNLIGHT 的疗效结果

	LONSURF + 贝伐单抗 (N=246)	LONSURF (N=246)
总生存期		
死亡人数，数量 (%)	148 (60)	183 (74)
中位 OS （月份） ^a (95% CI) ^b	10.8 (9.4, 11.8)	7.5 (6.3, 8.6)
风险比 (95% CI) ^c	0.61 (0.49, 0.77)	
p-值 ^d	<0.001	
无进展生存期（根据研究员）		
事件数量，数量 (%)	206 (84)	236 (96)
中位 PFS （月份） ^a (95% CI) ^b	5.6 (4.5, 5.9)	2.4 (2.1, 3.2)
风险比 (95% CI) ^d	0.44 (0.36, 0.54)	
p-值 ^d	<0.001	

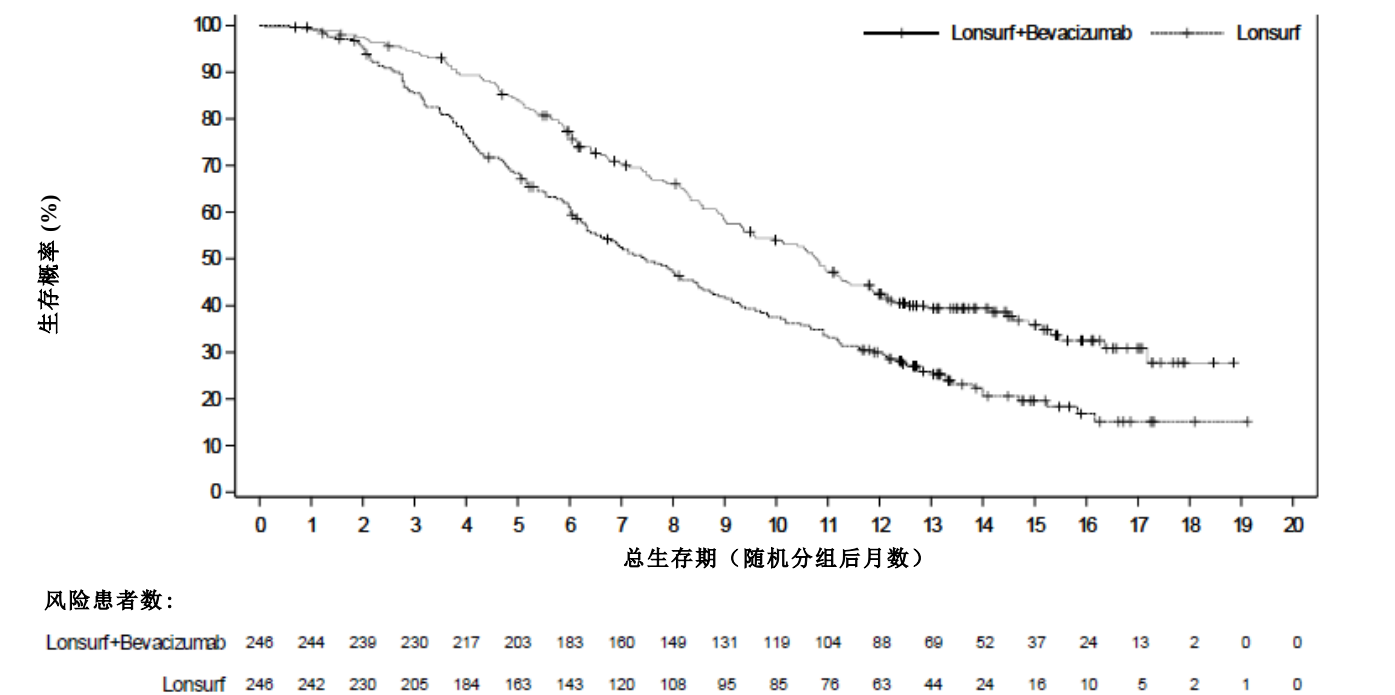
^a Kaplan-Meier 预估

^b Brookmeyer 和 Crowley 的方法

^c 分层比例风险模型（分层：区域、自首次诊断转移以来的时间、RAS 状态）

^d 分层对数秩检验（分层：区域、自首次诊断转移以来的时间、RAS 状态），单侧 p 值

图 2: SUNLIGHT 中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



14.2 转移性胃癌

TAGS (NCT02500043) 是一项针对既往因晚期疾病接受过至少 2 种方案治疗的转移性胃腺癌或食管胃结合部 (GEJ) 腺癌患者的国际性、随机、双盲、安慰剂对照试验, 评估了 LONSURF 的疗效。先前的治疗必须包括氟嘧啶、铂类以及紫杉烷或伊立替康。若可以, HER2/neu 阳性肿瘤患者必须接受过 HER2/neu 靶向治疗。对于辅助化疗期间或完成辅助化疗后 6 个月内出现复发的患者, 辅助化疗可算作一项既往治疗方案。其他关键资格标准包括 ECOG 体能状态 (PS) 0 或 1。患者按 2:1 的比例随机分配, 接受 35 mg/m² LONSURF, 以 28 天为一周期, 第 1 天至第 5 天和第 8 天至第 12 天每日口服两次并配以最佳支持治疗 (BSC), 或接受匹配的安慰剂并配以 BSC, 直至出现疾病进展或不可接受的毒性。随机分组按基线 ECOG PS (0 与 1)、既往使用雷莫芦单抗 (是与否) 和地理区域 (日本与世界其他地区) 进行分层。主要疗效结果测量是 OS, 另一个疗效结果测量是 PFS。

共有 507 名患者随机接受 LONSURF (N=337) 或安慰剂 (N=170)。年龄中位数为 63 岁, 73% 为男性, 70% 和 16% 分别为白人和亚洲人, 38% 患者的基线 ECOG PS 为 0。71% 的患者患有胃肿瘤, 29% 患有 GEJ 肿瘤, 两名患者患有胃/GEJ 肿瘤。所有患者均接受了以铂类为基础的化疗, 99% 接受了以氟嘧啶为基础的治疗, 91% 接受了紫杉烷类治疗, 55% 接受了伊立替康治疗, 33% 接受了雷莫芦单抗治疗。62% 的患者 HER2 状态为阴性, 19% 的患者为阳性, 20% 的患者未知。在 94 名 HER2 阳性肿瘤患者中, 89% 曾接受过抗 HER2 治疗。

疗效结果汇总见表 11 和图 3。

表 11: TAGS 的疗效结果

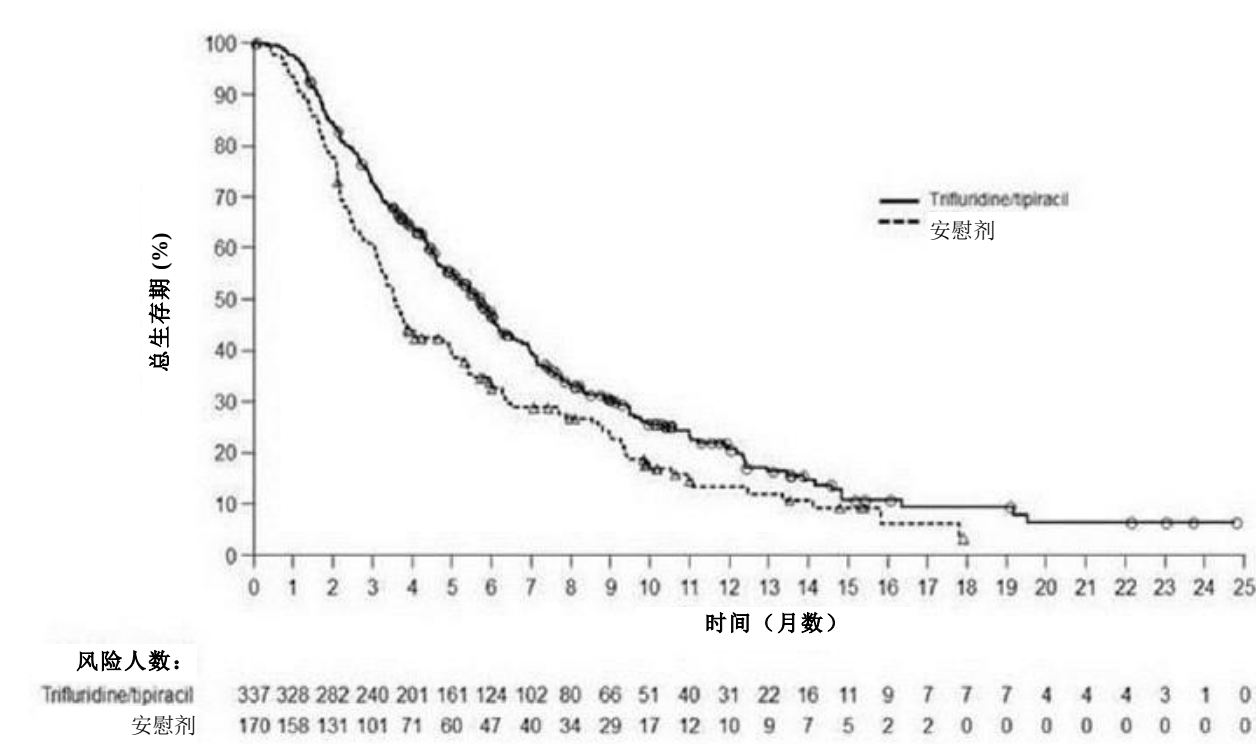
	LONSURF (N=337)	安慰剂 (N=170)
总生存期		
死亡人数，数量 (%)	244 (72)	140 (82)
中位 OS （月份） ^a (95% CI) ^b	5.7 (4.8, 6.2)	3.6 (3.1, 4.1)
风险比 (95% CI)		0.69 (0.56, 0.85)
p-值 ^c		0.0006
无进展生存期		
事件数量，数量 (%)	287 (85)	156 (92)
风险比 (95% CI)		0.56 (0.46, 0.68)
p-值 ^c		<0.0001

^a Kaplan-Meier 预估

^b Brookmeyer 和 Crowley 的方法

^c 分层对数秩检验（分层：ECOG PS、既往雷莫芦单抗治疗、区域）、双侧

图 3: TAGS 中总生存期的 Kaplan-Meier 曲线



15 参考

1. “OSHA 危险药物”。OSHA。

<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 如何提供/存放和处理

LONSURF 15 mg/6.14 mg 片剂为白色、双凸、圆形、薄膜包衣片剂，采用灰色墨水，一面印有“15”，另一面印有“102”和“15 mg”。药片采用高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶包装，并配有儿童防护盖，形式如下：

- 20 片：NDC 64842-1025-1
- 40 片：NDC 64842-1025-2
- 60 片：NDC 64842-1025-3

LONSURF 20 mg/8.19 mg 片剂为淡红色、双凸、圆形、薄膜包衣片剂，采用灰色墨水，一面印有“20”，另一面印有“102”和“20 mg”。药片采用高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶包装，并配有儿童防护盖，形式如下：

- 20 片：NDC 64842-1020-1
- 40 片：NDC 64842-1020-2
- 60 片：NDC 64842-1020-3

储存温度为 20°C 至 25°C（68°F 至 77°F）；允许波动范围为 15°C 至 30°C（59°F 至 86°F）[参阅 USP 受控室温]。

LONSURF 是一种具有细胞毒性的药物。请遵循适用的特殊处理和处置程序。¹

若未使用原装瓶储存，请在 30 天后丢弃。

17 患者咨询信息

建议患者阅读 FDA 批准的患者药物说明书（[患者药物使用说明](#)）。

严重骨髓抑制

建议患者一旦出现感染的迹象或症状，应立即联系他们的医疗护理服务提供者，并建议患者遵守所有血液检查约诊 [参阅警告和注意事项(5.1)]。

胃肠道毒性

建议患者一旦出现严重或持续的恶心、呕吐、腹泻或腹痛，请联系他们的医疗护理服务提供者 [参阅不良反应(6.1)]。

给药说明

告知患者 LONSURF 有两种规格，他们可能需要服用两种规格的片剂来满足处方所规定的剂量。

建议患者餐后服用 LONSURF [参阅剂量和给药(2.1)]。

建议患者请勿因服药后呕出或漏服而重新服用 LONSURF，而需按照时间安排服用下一剂药物。

告知患者，任何会接触其药物的人员均应佩戴手套 [参阅参考(15)]。

胚胎-胎儿毒性

告知孕妇以及具有生殖潜能的女性该药物对胎儿的潜在风险。告知女性告知其医疗医疗服务提供者已知或疑似怀孕的情况 [参阅警告和注意事项(5.2)、在特定人群中的使用(8.3)]。

建议具有生殖潜能的女性患者在使用 LONSURF 治疗期间以及最后一次服药后至少 6 个月内采取有效的避孕措施 [参阅警告和注意事项(5.2)、在特定人群中的使用(8.3)]。

建议拥有具有生殖潜能的女性伴侣的男性在使用 LONSURF 治疗期间以及最后一次服用 LONSURF 后至少 3 个月内使用避孕套 [参阅在特定人群中的使用(8.3)、非临床毒理学(13.1)]。

哺乳

建议女性在 LONSURF 治疗期间和最后一次给药后 1 天内不要母乳喂养 [参阅在特定人群中的使用(8.2)]。

生产商：日本 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

委托制造方：Taiho Oncology, Inc., Princeton, NJ 08540 USA

LONSURF 是 Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 的注册商标，由 Taiho Oncology, Inc. 授权使用。