



朗斯弗膜衣錠15毫克

LONSURF Film-Coated Tablets 15 mg

衛部藥輸字 第 027281 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-07-03

版次 2

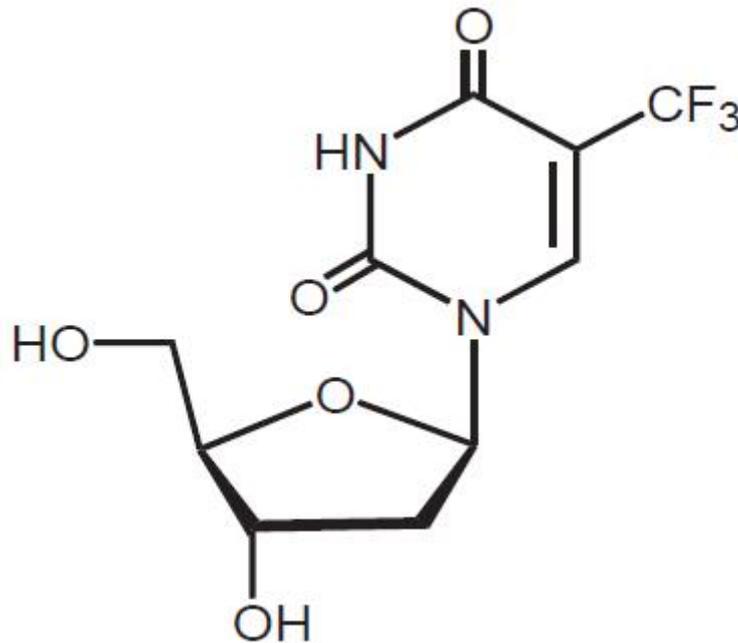
1 性狀

1.1 有效成分及含量

朗斯弗含有莫耳數比為1:0.5的trifluridine及tipiracil hydrochloride。

Trifluridine

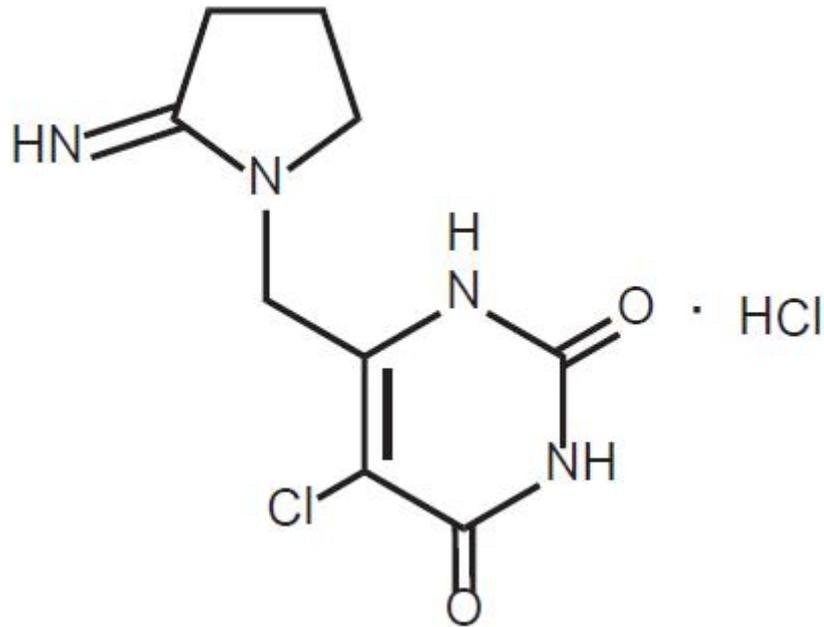
Trifluridine是一種抗腫瘤的胸腺嘧啶核苷的類似物，化學名為2'-deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine，結構式如下：



Trifluridine分子式為 $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$ ，分子量296.20。Trifluridine為白色結晶粉末，可溶於水、乙醇、0.01莫耳/升的鹽酸及0.01莫耳/升的氫氧化鈉溶液；易溶於甲醇、丙酮；略溶於異丙醇及乙腈；微溶於乙醚；極微溶於異丙醚。

Tipiracil hydrochloride

Tipiracil hydrochloride是一種胸腺嘧啶核苷磷酸酶抑制劑，化學名為5-chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4-(1H,3H)-dione monohydrochloride或2,4(1H,3H)-Pyrimidinedione, 5-chloro-6-[(2-imino-1-pyrrolidinyl)methyl]-, hydrochloride (1:1)，結構式如下：



Tipiracil hydrochloride分子式為 $C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$ ，分子量279.12。Tipiracil hydrochloride為白色結晶粉末，可溶於水、0.01莫耳/升的鹽酸及0.01莫耳/升的氫氧化鈉；微溶於甲醇；極微溶於乙醇；幾不溶於乙腈、異丙醇、丙酮、異丙醚及乙醚。

朗斯弗®膜衣錠 (trifluridine和tipiracil hydrochloride)

朗斯弗®膜衣錠是口服使用，每錠含有活性成分trifluridine 15毫克及tipiracil hydrochloride 7.065毫克，相當於tipiracil 6.14毫克或是每錠含有活性成分trifluridine 20毫克及tipiracil hydrochloride 9.42毫克，相當於tipiracil 8.19毫克。

1.2 賦形劑

朗斯弗®膜衣錠含有下列非活性成分：lactose monohydrate、pregelatinized starch、stearic acid、hypromellose、polyethylene glycol、titanium dioxide、ferric oxide及magnesium stearate。

兩種膜衣錠都以含有shellac、ferric oxide red、ferric oxide yellow、titanium dioxide、FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake、carnauba wax及talc的油墨印記。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

朗斯弗®膜衣錠 15 毫克 (15 毫克trifluridine/7.065毫克 tipiracil hydrochloride)為白色雙凸的圓形膜衣錠，一面印有'15'，另一面印有'102'及'15 mg'的灰色字樣。

朗斯弗®膜衣錠 20 毫克 (20毫克trifluridine/9.42毫克tipiracil hydrochloride)為淺紅色雙凸的圓形膜衣錠，一面印有'20'，另一面印有'102'及'20 mg'的灰色字樣。

2 適應症

2.1 轉移性大腸直腸癌

作為單一藥物或併用bevacizumab適用於治療先前曾接受下列療法的轉移性大腸直腸癌之成人病人，包括fluoropyrimidine、oxaliplatin及 irinotecan為基礎的化療，和抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF)療法；若RAS為原生型(wild type)，則需接受過抗表皮生長因子受體(anti-EGFR)療法



2.2 轉移性胃癌

適用於治療先前曾接受兩種(含)以上治療 (包括含fluoropyrimidine—、platinum—、taxane—或irinotecan為基礎的化學療法，以及HER2/neu標靶治療[如果適合]) 的轉移性胃腺癌或胃食道接合處腺癌病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 建議劑量

朗斯弗作為單一藥物或併用bevacizumab的初始建議劑量為每劑35毫克/平方公尺，至多每劑80毫克(劑量以trifluridine之含量表示)，每日兩次，早晚餐後服用。一個週期為28天，於第1天至第5天及第8天至第12天服藥，直到疾病惡化或是發生無法耐受之副作用；劑量的計算為進位至最接近之5的倍數。

有關bevacizumab的給藥資訊，請參閱藥品仿單。

指導病人需吞服完整錠劑。

指導病人請勿重新服用因嘔吐或遺漏而未服用的朗斯弗劑量，並請繼續服用下次服藥時間的預定劑量。

朗斯弗是一種細胞毒性藥物，應遵照適當的特殊處理及處置程序。¹

表1為以體表面積 (body surface area; BSA) 計算而得之初始每日使用劑量

表1：依照體表面積計算而得之使用劑量

體表面積 (平方公尺)	每日服用總劑量 (毫克)	每日服用二次之 單次服用劑量 (毫克)	所需之各劑量的錠劑數量	
			15毫克	20毫克
< 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

3.1.2 調整劑量

每次療程前與第15天測量全血球數。[參見警語與注意事項(5.1.1)]

符合以下條件才能開始治療週期：

- 絕對嗜中性白血球數(ANC)大於或等於1,500/立方毫米，或嗜中性白血球低下發燒已緩解
- 血小板數大於或等於75,000/立方毫米
- 第3或4級的非血液學不良反應緩解至第0或1級

治療週期中發生以下情形，需暫時停止使用朗斯弗：

- 絕對嗜中性白血球數(ANC)小於500/立方毫米或嗜中性白血球低下發燒
- 血小板數少於50,000/立方毫米
- 第3或4級的非血液學不良反應

如因發生以下情形，造成停止給藥，則恢復後重新開始使用朗斯弗時，需將先前使用之劑量降低5毫克/平方公尺 (每次服用的劑量)：

- 嗜中性白血球低下發燒
- 非複雜性第4級嗜中性白血球低下(恢復到大於或等於1,500/立方毫米)或血小板數過低(恢復到大於或等於75,000/立方毫米)，導致下次療程開始延後超過1週以上
- 非血液學第3或4級的不良反應，不含可經止吐治療控制的第3級噁心及 / 或嘔吐，或對止瀉劑有反應之第3級的腹瀉之不良反應

(發生上述非血液學第3或4級不良反應，應暫時中斷給藥，直到不良反應緩解至第0或1級

，當重新開始給藥時，將先前每次服用劑量降低5毫克/平方公尺)

允許至多三次調降劑量，每次調降5毫克/平方公尺 (每次服用的劑量)，最低劑量為每日兩次20毫克/平方公尺。在劑量調降後勿調升朗斯弗劑量。

針對與bevacizumab相關的不良反應所進行的劑量調整，請參閱bevacizumab藥品仿單。

3.2 調製方式

不適用。

3.3 特殊族群用法用量

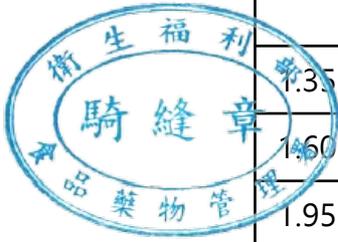
3.3.1 於腎功能不全病人之建議劑量

重度腎功能不全

對於重度腎功能不全的病人(肌酸酐廓清率依據Cockcroft-Gault公式計算，CLcr = 15到29毫升/分鐘)，建議初始劑量為口服每劑20毫克/平方公尺(劑量以trifluridine之含量表示)，每日兩次，早晚餐後服用。一個週期為28天，於第1天至第5天及第8天至第12天服藥(表2) [參見特殊族群注意事項(6.7)及藥物動力學特性(11)]。若重度腎功能不全的病人無法耐受每日兩次20毫克/平方公尺之劑量，調降劑量為每日兩次15毫克/平方公尺(表2)。若調降劑量後，病人仍無法耐受每日兩次15毫克/平方公尺之劑量，則需停止使用朗斯弗。

表2：依照體表面積計算而得之重度腎功能不全病人使用劑量

體表面積 (平方公尺)	每日服用總劑量 (毫克)	每日服用二次之 單次服用劑量 (毫克)	所需之各劑量的錠劑數量	
			15毫克	20毫克
每日兩次20毫克/平方公尺之劑量:				
< 1.14	40	20	0	1
1.14 – 1.34	50	25*	2 (晚上服用)	1 (早上服用)



)*)*
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
每日兩次15毫克/平方公尺之劑量:				
< 1.15	30	15	1	0
1.15 – 1.49	40	20	0	1
1.50 – 1.84	50	25*	2 (晚上服用))*	1 (早上服用))*
1.85 – 2.09	60	30	2	0
2.10 – 2.34	70	35	1	1
≥ 2.35	80	40	0	2

*當每日服用總劑量為50毫克時，指導病人早上服用20毫克1錠，晚上服用15毫克2錠。

4 禁忌

無。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 嚴重骨髓抑制

在1114位接受朗斯弗作為單一藥物治療的病人中，朗斯弗引起嚴重或威脅生命的骨髓抑制(第3-4級)，包括有嗜中性白血球低下(38%)、貧血(17%)、血小板低下(4%)和嗜中性白血球低下發燒(3%)。三位病人(0.3%)因嗜中性白血球低下合併感染/敗血症而死亡；其他四位病人(0.5%)因敗血性休克而死亡。共有14%的病人使用顆粒球聚落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factors)。

在246位接受朗斯弗併用bevacizumab治療的病人中，朗斯弗引起嚴重或威脅生命的骨髓抑制(第3-4級)，包括有嗜中性白血球低下(52%)、貧血(5%)、血小板低下(4%)和嗜中性白血球低下發燒(0.4%)。一位病人(0.4%)因腹部敗血症而死亡，而另外兩位病人(0.8%)死於敗血性休克。共有29%的病人使用顆粒球聚落刺激因子。

每個週期前與第15天測量全血球數，且可依臨床指示更頻繁地測量。當發生嚴重骨髓抑制時應暫停使用朗斯弗。當恢復時，合乎條件者，以調降的劑量重新開始朗斯弗治療。[參見用法及用量(3.1.2)]

5.1.2 胚胎及胎兒毒性

依據動物試驗及作用機轉，懷孕婦女使用朗斯弗可能會傷害胎兒。在大鼠懷孕期間，口服劑量未達建議劑量每天投予兩次35毫克/平方公尺之暴露量時，trifluridine/tipiracil即引起懷孕大鼠胚胎及胎鼠的死亡及毒性。

應告知懷孕婦女對於胎兒的潛在風險，提醒具生育能力的女性在朗斯弗治療期間以及在接受最後一劑治療後的至少六個月內採取有效的避孕措施。[參見特殊族群注意事項(6.1, 6.3)]

5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

5.3 操作機械能力

目前尚無資訊。

5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

5.5 其他注意事項

目前尚無資訊。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

依據動物試驗數據及作用機轉[參見藥理特性(10.2)]，朗斯弗可能會傷害胎兒。在大鼠懷孕期間投予朗斯弗，劑量未達或近似人體建議劑量之暴露量時，即引起懷孕大鼠胚胎及胎鼠的死亡及毒性[參見數據]。尚無懷孕婦女使用朗斯弗的資料，應告知懷孕婦女對於胎兒的潛在風險。

就美國一般族群而言，臨床上認為懷孕之重大出生缺陷及流產的估計背景風險，分別為2-4%及15-20%。

數據

動物試驗數據

在器官形成期，對雌性大鼠每天經口投予一次trifluridine/ tipiracil，劑量為15、50及150毫克/公斤[trifluridine (FTD)當量]。在FTD劑量大於或等於50毫克/公斤(大約是暴露在每天投予2次35毫克/平方公尺FTD臨床劑量下的0.33倍)組，觀察到胎鼠體重減輕。在FTD劑量為150毫克/公斤(大約是暴露在每天投予2次35毫克/平方公尺FTD臨床劑量下的0.92倍)組，觀察到胚胎死亡及結構異常(尾巴扭曲、顎裂、缺指(趾)畸形、全身水腫、大血管變化及骨骼異常)。

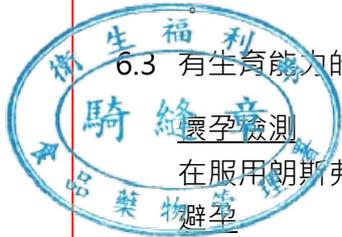
6.2 哺乳

風險摘要

並無數據顯示trifluridine、tipiracil或其代謝物是否會出現在人類乳汁中或是對餵養過母乳的孩童或是對產生乳汁造成影響。在哺乳大鼠，trifluridine及tipiracil或二者的代謝物會出現在乳汁中[參見數據]。基於在餵養過母乳之孩童可能有潛在的嚴重不良反應，應告知婦女在朗斯弗治療期間及其最後一劑治療之後一天之內不要哺乳。

數據

在投予含有 ^{14}C -FTD或 ^{14}C -tipiracil(TPI)的trifluridine/ tipiracil藥劑的哺乳大鼠，有放射活性排除至乳汁中。由FTD衍生的放射活性強度，在投予trifluridine/ tipiracil藥劑1小時後，大約為母體血漿暴露的50%，而直到投藥後12小時，則大約和在母體血漿的暴露相同。乳汁中由TPI衍生的放射活度暴露，在投藥後2小時開始高於母體血漿，並且持續到投予trifluridine/ tipiracil後至少12小時



6.3 有生育能力的女性與男性

在服用朗斯弗之前，應確認具生育能力女性的懷孕狀態。[參見特殊族群注意事項(6.1)]

懷孕

懷孕婦女服用朗斯弗可能會傷害胎兒。[參見特殊族群注意事項(6.1)]

女性

應提醒具生育能力的女性在朗斯弗治療期間以及在接受最後一劑治療後的至少六個月內採取有效的避孕措施。

男性

基於基因毒性的可能，應建議具女性伴侶有生育能力的男性在以朗斯弗治療期間使用保險套，並且在其最後一劑治療之後持續至少6個月。[參見藥理特性(10.3)]

6.4 小兒

朗斯弗在兒科病人的安全性及有效性尚未建立。

幼年動物毒性資料

在以trifluridine/ tipiracil劑量大於或等於50毫克/公斤(大約是暴露在每天投予2次35毫克/平方公尺臨床劑量下的0.33倍)處置的大鼠，觀察到牙毒性，包括泛白、破損及咬合不良(造釉細胞、乳頭層細胞及造牙本質細胞退化與紊亂)。

6.5 老年人

在 1114 位於臨床試驗中接受朗斯弗單一治療的轉移性大腸直腸癌病人中，有45%為65歲以上，而11%為75歲以上。在246位接受朗斯弗併用bevacizumab的病人中，有41%為65歲以上，而10%為75歲以上。雖然這些試驗不是設計來偵測療效差異，但在65歲以上病人相較於較年輕的病人中，無論是使用朗斯弗作為單一藥物或朗斯弗合併bevacizumab均未觀察到差異。

相較於未滿65歲的病人，65歲以上接受朗斯弗作為單一藥物治療的病人具有下列血液學實驗室檢驗值異常的較高發生率：第3或4級的嗜中性白血球低下（46%相較於32%）、第3級的貧血（20%相較於14%），以及第3或4級的血小板低下（6%相較於3%）。相較於未滿65歲的病人，65歲以上接受朗斯弗併用bevacizumab治療的病人具有下列血液學異常較高的發生率：第3或4級的嗜中性白血球低下（60%相較於46%）以及第3或4級的血小板低下（5%相較於4%）。

6.6 肝功能不全

對於輕度肝功能不全的病人，建議不用調整朗斯弗的起始劑量。不要使用朗斯弗於中度或重度肝功能不全的病人(總膽紅素大於1.5正常值上限且AST為任何值)。[參見藥物動力學特性(11)]

6.7 腎功能不全

對於輕度至中度的腎功能不全(肌酸酐廓清率依據Cockcroft-Gault公式計算，CLcr = 30到89毫升/分鐘)的病人，建議不用調整朗斯弗的起始劑量。對於重度腎功能不全(CLcr = 15到29毫升/分鐘)的病人，則需調降初始劑量。[參見用法及用量(3.1.3)]

未對末期腎臟病的病人進行藥物動力學的研究。

6.8 其他族群

目前尚無資訊。

7 交互作用

體外試驗證實trifluridine (FTD)和tipiracil hydrochloride (TPI)分別為人類濃縮型核苷轉運蛋白(hCNT1)和人類有機陽離子轉運蛋白(OCT2)的受質。

合併用藥注意事項 (朗斯弗與下列藥物併用時應小心使用)

藥物	症候、症狀與處置	機轉和風險因子
氟嘧啶基抗腫瘤劑 (capecitabine, tegafur, doxifluridine, fluorouracil, tegafur /uracil, Tegafur /Gimeracil /Oteracil potassium)	不良反應，例如可能會發生嚴重骨髓抑制	併用會抑制thymidylate synthase的抗癌藥 (例如氟嘧啶) 可能會導致嵌入DNA的trifluridine(FTD)數量增加。 Tipiracil hydrochloride(TPI)抑制thymidine phosphorylase，可能會影響抗癌藥 (例如氟嘧啶) 的代謝。
Folate和tegafur-uracil合併療法 Levofolate 和fluorouracil合併療法		
抗真菌劑flucytosine		
葉酸拮抗劑 (methotrexate, pemetrexed sodium hydrate)		
其他抗癌藥或放射療法	因為可能會加重骨髓抑制和腸胃不適，病人的狀況必須密切監測。如果發現任何異常，須採取適當措施，像是減少劑量或暫停治療。	骨髓抑制和腸胃不適可能會引起交互惡化。
為人類胸苷激酶的受質的藥品，例如zidovudine	當使用為人類胸苷激酶的受質的抗病毒藥，監測抗病毒藥有可能降低的療效，並考慮換成非人類胸苷激酶的受質的替代藥品，例如 lamivudine、zalcitabine、didanosine和abacavir。	可能會與作用分子trifluridine競爭胸苷激酶的活化。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床上顯著的不良反應在如標示的其他章節討論：

- 嚴重骨髓抑制 [參見警語與注意事項(5.1.1)]

8.2 臨床試驗經驗

由於各臨床試驗是在廣泛不同的條件下實施，一個藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應比率不能直接與其他藥物臨床試驗中的比率相比較，並可能無法反映臨床使用上觀察到的比率。

在[警語與注意事項(5.1.1)]章節中及以下所描述的數據，係出自於RECOURSE臨床試驗中接受建議劑量之朗斯弗的533位轉移性大腸直腸癌病人、SUNLIGHT臨床試驗接受朗斯弗作為單一治療的

246位轉移性大腸直腸癌病人以及出自TAGS臨床試驗中接受建議劑量之朗斯弗的335位轉移性胃癌病人。共有1114位病人接受朗斯弗的單一藥物治療，其中，12%的病人接受六個月或六個月以上的治療以及1%的病人接受12個月或12個月以上的治療。最常見的不良反應或實驗室檢驗值異常(發生率大於或等於10%者)為嗜中性白血球低下、貧血、血小板低下、疲倦、噁心、食慾減退、腹瀉、嘔吐、腹痛及發燒。

在SUNLIGHT臨床試驗中的246位接受朗斯弗併用bevacizumab治療的轉移性大腸直腸癌病人中，39%的病人接受六個月或六個月以上的治療，而14%的病人接受12個月或12個月以上的治療。最常見的不良反應或實驗室檢驗值異常(發生率大於或等於20%者)為嗜中性白血球低下、貧血、血小板低下、疲勞、噁心、天門冬胺酸轉胺酶(AST)上升、丙胺酸轉胺酶(ALT)上升、鹼性磷酸酶上升、鈉下降、腹瀉、腹痛和食慾減退。

8.2.1 轉移性大腸直腸癌

朗斯弗作為單一藥物

朗斯弗的安全性在RECURSE臨床試驗中被評估，RECURSE臨床試驗為一項隨機(2:1)、雙盲、安慰劑對照試驗，實施對象為先前曾經接受過治療的轉移性大腸直腸癌病人[參見臨床試驗資料(12.1)]，533位病人接受朗斯弗單一治療(治療劑量為35毫克/平方公尺/劑)，265位病人則服用安慰劑，兩組均每日服用兩次，一個療程為28天，於第1天至第5天及第8天至第12天服用。其中，12%的病人接受六個月以上的朗斯弗治療以及1%的病人接受1年以上的朗斯弗治療。

RECURSE臨床試驗的受試者族群特徵為：中位年齡63歲；61%男性；57%白人、35%亞洲人及1%黑人。

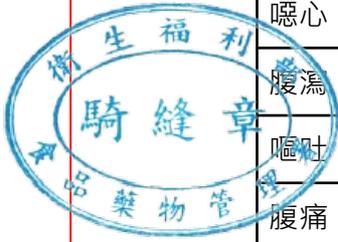
以朗斯弗治療的病人最常見的藥品不良反應或實驗室檢驗值異常(發生率大於或等於10%者)，其比率超過接受安慰劑病人比率的有貧血、嗜中性白血球低下、無力/疲倦、噁心、血小板低下、食慾減退、腹瀉、嘔吐、腹痛及發燒。

RECURSE臨床試驗中，有3.6%的病人因不良反應而中斷朗斯弗治療，並有14%的病人需要降低劑量。導致降低劑量的最常見不良反應或實驗室檢驗值異常為嗜中性白血球低下、貧血、嗜中性白血球低下發燒、疲倦及腹瀉。

表3及表4分別列出在RECURSE臨床試驗中，觀察到的不良反應以及實驗室檢驗值異常(根據不良事件之通用術語標準CTCAE第4.03版分級)

表3 在RECURSE臨床試驗中，接受朗斯弗治療之病人發生的藥品不良反應(≥5%)以及較接受安慰劑病人常見(>2%)的藥品不良反應

不良反應	朗斯弗 (N=533)		安慰劑 (N=265)	
	全部等級 (%)	第3-4級*	全部等級 (%)	第3-4級*
全身性				
無力/疲倦	52	7	35	9
發燒	19	1	14	<1
胃腸道				



噁心	48	2	24	1
腹瀉	32	3	12	<1
嘔吐	28	2	14	<1
腹痛	21	2	18	4
口腔炎	8	<1	6	0
代謝及營養				
食慾減退	39	4	29	5
感染 [†]	27	6	16	5
神經系統				
味覺障礙	7	0	2	0
皮膚及皮下組織				
脫髮	7	0	1	0

*美國國家癌症研究所對於不良事件之通用術語標準(NCI CTCAE)第4.03版對於噁心、腹痛或疲倦並無第4級的定義。

[†]包含器官系統分類中「感染與寄生蟲感染」中的64個編碼用辭(preferred term)

表4 實驗室檢驗異常(RECOURSE臨床試驗)

實驗室參數*	朗斯弗		安慰劑	
	全部等級 (%)	第3-4級 (%)	全部等級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
貧血 [†]	77	18	3	3
嗜中性白血球低下	67	38	1	0
血小板低下	42	5	8	<1

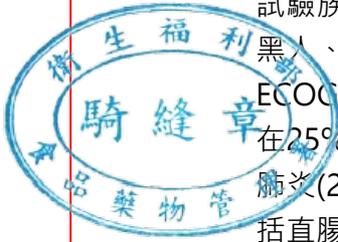
*最差的等級至少會比基期值(baseline)高一個等級，故其百分比(%)係基於基期後(post-baseline)病人樣本數計算，該樣本數可能少於533(朗斯弗組)或265(安慰劑組)

[†]貧血：依據臨床標準(clinical criteria)，有一例第4級貧血不良反應報告

在RECOURSE臨床試驗中，肺栓塞(pulmonary emboli)較頻繁發生於朗斯弗治療的病人(2%)，相較之下安慰劑組無病人發生。

朗斯弗併用bevacizumab

SUNLIGHT臨床試驗是一項在先前治療過轉移性大腸直腸癌的病人中進行的國際性、隨機分配、開放性試驗，評估了朗斯弗併用 bevacizumab 的安全性 [請參閱臨床試驗 (14.1)]。



試驗族群特徵如下：中位數年齡為63歲（20到90歲）；52%為男性，88%為白人、1.4%為黑人、0.2%為亞洲人、0.2%為美洲印地安人或阿拉斯加原住民，而9.6%未知；基期ECOC體能狀態為0 (46%)、1 (54%) 或 2 (0.2%)。

在25%的病人中發生了嚴重不良反應。最常見的嚴重不良反應($\geq 2\%$)為腸阻塞(2.8%)和新冠肺炎(2%)。接受朗斯弗併用bevacizumab治療的病人中有1.2%發生了致命的不良反應，包括直腸瘻管(0.4%)、腸穿孔 (0.4%) 和心房顫動 (0.4%)。

在13%的病人中因為不良反應而發生了永久停用治療。在 $\geq 2\%$ 的病人中導致永久停用治療的不良反應為疲勞。

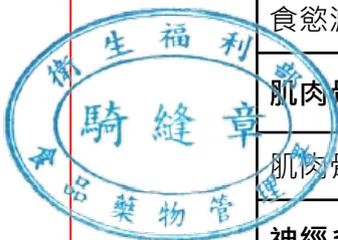
在7%的病人中因為不良反應或實驗室檢驗值異常而發生了劑量調降。在3.7%的病人中因為嗜中性白血球低下而需要至少一次劑量調降。

在11%接受朗斯弗併用bevacizumab治療的病人中因為不良反應而發生了劑量中斷。在 $\geq 2\%$ 的病人中導致需要中斷劑量的不良反應為噁心。

在接受朗斯弗併用bevacizumab治療的病人中，最常見的不良反應或實驗室檢驗值異常（發生率 $\geq 20\%$ ）為嗜中性白血球低下、貧血、血小板低下、疲勞、噁心、天門冬胺酸轉胺酶上升、丙胺酸轉胺酶上升、鹼性磷酸酶上升、鈉下降、腹瀉、腹痛和食慾減退。表5和表6分別列出了在 SUNLIGHT 中觀察到的不良反應和實驗室檢驗值異常。

表5 在SUNLIGHT臨床試驗中的藥品不良反應($\geq 5\%$)

不良反應	朗斯弗+ Bevacizumab (N=246) (%)		朗斯弗 (N=246) (%)	
	全部等級	第3-4級*	全部等級	第3-4級*
胃腸道				
噁心	37	1.6	27	1.6
腹瀉*	21	1.2	19	2.4
腹痛*	20	2.8	18	3.7
嘔吐*	19	0.8	15	1.6
口內炎*	13	<0.4	4.1	0
便秘	11	0	11	0.8
全身性疾病及給藥部位狀況				
疲倦*	45	5	37	8
發燒	4.9	0	6	0.4
感染與寄生蟲感染*	31	8	24	8
代謝及營養疾病				



食慾減退	20	<0.8	15	1.2
肌肉骨骼和結締組織疾病				
肌肉骨骼疼痛*	18	1.2	11	2
神經系統疾病				
頭痛	8	0	3.7	0
血管疾病				
高血壓*	11	6	2	1.2
出血*	10	1.2	3.7	0.8
腎臟和泌尿系統疾病				
蛋白尿	6	0.8	1.2	0

*代表多個相關術語的綜合。

表6 在SUNLIGHT臨床試驗中的實驗室檢驗異常(≥10%)

實驗室參數*	朗斯弗+Bevacizumab ^a		朗斯弗 ^a	
	全部等級 (%)	第3-4級 (%)	全部等級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
中性粒細胞減少	80	52	68	39
血紅蛋白減少	68	5	73	11
血小板減少	54	4.1	29	0.8
化學				
天冬氨酸氨基轉移酶增加	34	2.1	28	1.2
丙氨酸氨基轉移酶增加	33	3.3	23	0.4
鹼性磷酸酶增加	31	0.8	36	1.2
鈉減少	25	2.1	20	3.3
鉀增加	17	0	15	0
鉀減少	12	0.8	12	2.5
肌酐增加	12	0.8	15	0

^a每個測試的發生率均基於具有基線和至少一次在研究期間進行實驗室檢測的病人數量：朗

斯弗+ bevacizumab組(n=242名病人)和朗斯弗組(範圍：240到242名病人)

8.2.2 轉移性胃癌

朗斯弗的安全性在TAGS臨床試驗中被評估，TAGS臨床試驗為一項多中心、隨機(2:1)、雙盲、安慰劑對照試驗，實施對象為先前曾經因疾病惡化而接受過至少2線化學治療法的轉移性胃或胃食道接合處腺癌病人 [參見臨床試驗資料(12.2)]，病人先前曾接受過的化學治療必須包含fluoropyrimidine、platinum、及taxane或是irinotecan。腫瘤為HER2/neu陽性的病人，若合適，先前則必須接受過HER2/neu標靶治療。若病人在接受輔助性化學治療的期間或是治療結束後六個月內出現疾病復發的現象，則其輔助性化學治療可以被視為病人先前曾接受過的化學治療之一。

335位病人接受朗斯弗單一治療(治療劑量為35毫克/平方公尺/劑)，168位病人則服用安慰劑，兩組均每日服用兩次，一個療程為28天，於第1天至第5天及第8天至第12天服用，同時搭配最佳支持性照護(BSC)。其中，10%的病人接受六個月以上的朗斯弗治療以及0.9%的病人接受1年以上的朗斯弗治療。

TAGS臨床試驗的受試者族群特徵為：中位年齡63歲(24歲至89歲)；73%男性；70%白人、16%亞洲人及1%黑人。

以朗斯弗治療的病人最常見的藥品不良反應或實驗室檢驗值異常(發生率大於或等於10%者)，其比率超過接受安慰劑病人比率的有嗜中性白血球低下、貧血、噁心、食慾減退、血小板低下、嘔吐及腹瀉。

TAGS臨床試驗中，有13%的病人因不良反應而中斷朗斯弗治療，並有11%的病人需要降低劑量。導致降低劑量的最常見不良反應或實驗室檢驗值異常為嗜中性白血球低下、貧血、嗜中性白血球低下發燒及腹瀉。

表7和8分別列出在TAGS臨床試驗中，觀察到的不良反應以及實驗室檢驗值異常(根據不良事件之通用術語標準CTCAE第4.03版分級)

表7 在TAGS臨床試驗中，接受朗斯弗治療之病人發生的藥品不良反應(≥5%)以及較接受安慰劑病人常見(>2%)的藥品不良反應

不良反應	朗斯弗 (N=335)		安慰劑 (N=168)	
	全部等級 (%)	第3-4級* (%)	全部等級 (%)	第3-4級* (%)
胃腸道				
噁心	37	3	32	3
嘔吐	25	4	20	2
腹瀉	23	3	14	2
代謝及營養				
食慾減退	34	9	31	7
感染 [†]	23	5	16	5

*美國國家癌症研究所對於不良事件之通用術語標準(NCI CTCAE)第4.03版對於噁心或疲倦並無第4級的定義。

†包含器官系統分類中「感染與寄生蟲感染」中的46個編碼用辭(preferred term)

表8 實驗室檢驗值異常(TAGS臨床試驗)

實驗室參數*	朗斯弗		安慰劑	
	全部等級 (%)	第3-4級 (%)	全部等級 (%)	第3-4級 (%)
血液學				
嗜中性白血球低下	66	38	4	0
貧血 [†]	63	19	38	7
血小板低下	34	6	9	0

*最差的等級至少會比基期值(baseline)高一個等級，故其百分比(%)係基於基期後(post-baseline)病人樣本數計算，該樣本數可能少於335(朗斯弗組)或168(安慰劑組)

[†]貧血：CTCAE第4.03版無第4級的定義

在TAGS臨床試驗中，肺栓塞(pulmonary emboli)較頻繁發生於朗斯弗治療的病人(3.1%)，相較之下安慰劑組病人之發生率為1.8%。

8.3 上市後經驗

在無法切除之晚期或復發性大腸直腸癌病人的上市後使用經驗中，接受朗斯弗治療的病人曾被通報發生間質性肺病。

9 過量

目前尚無資訊。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

朗斯弗是由胸腺嘧啶基底的核苷類似物trifluridine，及thymidine phosphorylase抑制劑tipiracil，以莫耳數比1:0.5 (重量比為1:0.471)所組成。內含的tipiracil可抑制trifluridine被thymidine phosphorylase代謝而增加trifluridine的暴露。

Trifluridine進入癌細胞後，會嵌入DNA並干擾DNA合成及抑制細胞增生。證實

Trifluridine/tipiracil對小鼠身上的KRAS野生型及突變型人類大腸直腸腫瘤移植具抗腫瘤活性。

10.2 藥效藥理特性

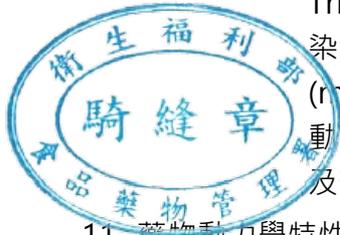
心臟電生理學

與安慰劑組比較，按建議劑量療法投予朗斯弗的42位晚期實體腫瘤病人的平均QTc間期並無太大影響(>20毫秒)，且暴露與QT間沒有發現明顯關聯性(exposure-QT relationship)。在42位病人中有2位(4.8%)的QTc大於500毫秒，42位病人中有1位(2.4%)的QTc較基礎值增加超過60毫秒。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生殖力損傷

Trifluridine/tipiracil尚未在動物進行長期研究以評估其致癌可能性。



Trifluridine/tipiracil在細菌的回復突變試驗(reverse mutation test)、哺乳類培養細胞的染色體異常分析法(chromosomal aberration test)以及小鼠的微核測試法(micronucleus test)中有基因毒性。

動物試驗並未指出trifluridine/tipiracil對雄性大鼠生殖力的影響。觀察到劑量與黃體數及著床胚胎數增加相關，但是雌性的生殖力未受影響。

11 藥物動力學特性

一天2次投予朗斯弗，在15(0.43倍的建議劑量)到30毫克/平方公尺的劑量範圍內，trifluridine的全身暴露(濃度曲線下面積，AUC)以超出劑量線性比例的方式增加。

穩定狀態時，trifluridine的蓄積程度在AUC_{0-12hr}(零時間到最後採血點的濃度曲線下面積)為3倍，在最高血中濃度(C_{max})為2倍，而tipiracil則無觀察到蓄積。

相較於單獨投予35毫克/平方公尺的trifluridine，投予單一劑量含有tipiracil及trifluridine 35毫克/平方公尺的朗斯弗會增加trifluridine的平均AUC_{0-last} 37倍及C_{max} 22倍，並減少其變異性。

吸收

在癌症病人口服一劑35毫克/平方公尺的朗斯弗後，其trifluridine達到最高血中濃度的時間(T_{max})平均約為2小時。

食物影響

在癌症病人口服一劑35毫克/平方公尺的朗斯弗後，相較於禁食狀態，一份標準化的高脂肪、高熱量餐點會減少大約40%的trifluridine C_{max}、tipiracil C_{max}及AUC，但是不會改變trifluridine AUC。

分布

Trifluridine大部分結合至人類血漿白蛋白。Trifluridine在人類血漿的生體外蛋白結合超過96%，不受藥物濃度及tipiracil的存在影響。Tipiracil的血漿蛋白結合低於8%。

排除

口服一劑35毫克/平方公尺的朗斯弗後，trifluridine的平均排除半衰期(t_{1/2})時間為1.4小時、tipiracil則為2.1小時。穩定狀態時，trifluridine的平均排除半衰期時間為2.1小時、tipiracil則為2.4小時。

代謝

Trifluridine及tipiracil不會被細胞色素P450(CYP)酶代謝。Trifluridine主要經由thymidine phosphorylase代謝排除，形成無活性代謝物5-(trifluoromethyl) uracil (FTY)。沒有其他主要代謝物在血漿或尿液中被檢測出來。

排泄

單次口服標識[¹⁴C]-trifluridine的朗斯弗(60毫克)後，總累積排出的放射活性為投與劑量的60%。大部分回收的放射活性，是24小時內經尿液(55%)排除的FTY和trifluridine glucuronide異構物，而糞便與呼氣兩者的排出小於3%。在尿液與糞便中回收到的原型trifluridine低於投與劑量的3%。

單次口服標識[¹⁴C]-tipiracil hydrochloride的朗斯弗(60毫克)後，回收的放射活性為劑量的77%，包含27%尿液排出與50%糞便排出。在尿液和糞便中，tipiracil為主要成份，6-HMU為主要代謝物。

特定族群

基於群體藥動學分析(population pharmacokinetic analysis)，年齡、性別或種族(白種人或亞洲人)對trifluridine或tipiracil的藥物動力學並無臨床相關的影響。

腎功能不全

在一項針對腎功能不全病人的臨床試驗中，除了重度腎功能不全的病人接受一日兩次20毫克/平方公尺的朗斯弗之外，其他病人皆接受一日兩次35毫克/平方公尺的朗斯弗。對於輕度腎功能不全病人(肌酸酐廓清率依據Cockcroft-Gault公式計算，CL_{cr} = 60到89毫升/分鐘)，trifluridine及tipiracil之穩定狀態AUC_{0-last}無臨床重要影響。對於中度腎功能不全的病人(CL_{cr} = 30到59毫升/分鐘)

)·trifluridine及tipiracil之穩定狀態AUC_{0-last}相較腎功能正常病人(CLCr ≥ 90毫升/分鐘)分別增加56%及139%。對於重度腎功能不全的病人(CLCr = 15到29毫升/分鐘)·trifluridine及tipiracil之穩定狀態AUC_{0-last}經劑量換算後·相較腎功能正常病人分別增加140%及614%。未對末期腎臟病的病人進行藥物動力學的研究。

肝功能不全
trifluridine和tipiracil的平均暴露量在輕度肝功能不全(總膽紅素小於或等於正常值上限且AST大於正常值上限;或總膽紅素介於1到1.5倍正常值上限且AST為任何值)到中度肝功能不全(總膽紅素介於1.5到3倍正常值上限且AST為任何值)之病人和肝功能正常(總膽紅素與AST小於或等於正常值上限)之病人間·未觀察到臨床重要差異。6位中度肝功能不全的病人中有5位發生第3或4級的膽紅素升高。未對重度肝功能不全的病人進行藥物動力學的研究。[參見用法及用量(3.1)、特殊族群注意事項(6.6)]

藥物交互作用研究

體外研究指出·trifluridine、tipiracil及FTY不會抑制CYP酶·且對於CYP1A2、CYP2B6或CYP3A4/5不具誘導作用。

體外研究指出·trifluridine並非人類攝取及外排轉運蛋白(uptake and efflux transporters)的抑制劑或受質。

12 臨床試驗資料

12.1 轉移性大腸直腸癌

先前接受過治療的轉移性大腸直腸癌(朗斯弗作為單一治療)

RECOURSE臨床試驗

朗斯弗的臨床療效是在一多國、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的RECOURSE臨床試驗

(NCT01607957)進行評估·實施對象為先前接受過治療的轉移性大腸直腸癌(mCRC)病人。

主要的納入條件包括先前接受過針對轉移性大腸直腸癌至少兩線的標準化學治療、基準ECOG體能狀態(PS) 0-1、無腦轉移以及在過去4週沒有需要引流的腹水。病人以2:1隨機分派接受35毫克/平方公尺的朗斯弗或是相配的安慰劑·以28天為一個治療週期·每個週期的第1天至第5天及第8天至第12天·每日兩次·早晚餐後服用·直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。隨機分派以KRAS型態(野生型對突變型)、自首次轉移診斷的時間(<18個月對≥18個月)以及區域(日本對美國、歐洲及澳洲)進行分層。主要療效成果指標為整體存活期(OS)·而額外療效成果指標為無惡化存活期(PFS)。共有800位病人以2:1隨機分派接受朗斯弗(N=534)加上最佳支持性照護(BSC)·或是相配的安慰劑(N=266)加上BSC。受試病人的中位年齡為63歲·61%為男性·分別有58%及35%為白種人及亞洲人·且所有病人具有0或1的基準ECOG體能狀態(PS)。主要的病灶為大腸(62%)或直腸(38%)。在試驗開始時的KRAS型態為野生型(49%)或突變型(51%)。所有病人先前皆接受fluoropyrimidine、oxaliplatin及irinotecan為基礎的化學治療。所有病人中·除了1位以外·均接受過bevacizumab治療·腫瘤為KRAS野生型的所有病人中·除了2位以外·均接受過panitumumab或cetuximab治療。[參見用法及用量(3.1)、藥物動力學特性(11)]

臨床療效的結果摘要於表9與圖1。

表9 療效結果(RECOURSE臨床試驗)

	朗斯弗 (N=534)	安慰劑 (N=266)
整體存活期		
死亡人數·N (%)	364 (68)	210 (79)

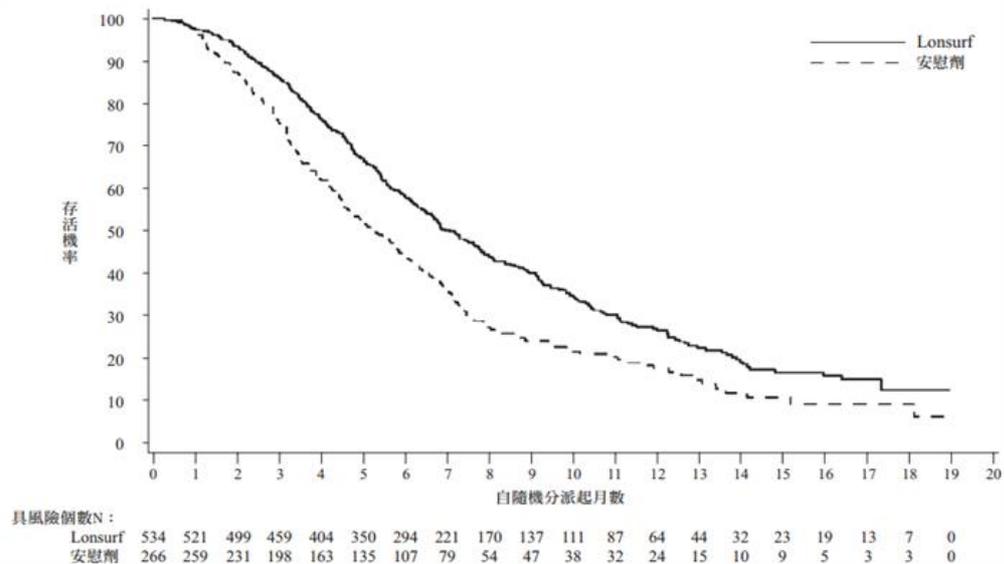
OS中位數(個月) ^a [95%信賴區間(CI)] ^b	7.1 [6.5, 7.8]	5.3 [4.6, 6.0]
風險比[95% CI]	0.68 [0.58, 0.81]	
P-值 ^c	<0.001	
無惡化存活期		
惡化或死亡人數 · N(%)	472 (88)	251 (94)
風險比[95% CI]	0.47 (0.40, 0.55)	
P-值 ^c	<0.001	

^a Kaplan-Meier法估計

^b Brookmeyer及Crowley方法學

^c 分層對數等級檢定(分層：KRAS型態、自首次轉移診斷的時間、區域) · 雙尾(2-sided)

圖1 整體存活期的Kaplan-Meier曲線(RECOURSE臨床試驗)



先前接受過治療的轉移性大腸直腸癌(朗斯弗併用bevacizumab)

SUNLIGHT臨床試驗

SUNLIGHT (NCT 04737187) 是一項在先前治療過轉移性大腸直腸癌的病人中進行的國際性、隨機分配 (1:1)、開放性試驗，評估了朗斯弗併用bevacizumab的療效。病人必須針對晚期疾病接受過不超過 2 個先前治療，包括fluoropyrimidine、irinotecan、oxaliplatin、抗VEGF單株抗體 (選擇性)，以及用於具有RAS野生型病人的抗EGFR單株抗體。其他關鍵合格條件包括 ECOG體能狀態 (PS) 0-1、不存在有症狀的腦轉移、在過去4週不存在需要引流的膿瘍、不存在未獲控制的高血壓、不存在未癒合的傷口，以及在過去4週不存在深層靜脈栓塞事件。病人經隨機分配在每個28週期中的第1天直到第5天，以及第8天直到第12天接受朗斯弗35 mg/m² 治療，每天服用兩次，併用或不併用在每個為期4週的週期中每2週 (第1天和第15天) 經靜脈注射 bevacizumab 5 mg/kg，直到發生疾病惡化或無法接受的毒性為止。隨機分配以地理區域 (北美、歐盟、其他地區)、自診斷為轉移性疾病起所經過的時間 (<18 個月、≥18 個月) 以及 RAS 狀態 (野生型、突變) 進行分層。主要療效結果為整體存活期 (OS)，而額外的療效結果指標為無惡化存活期 (PFS)。

共有 492 位病人經隨機分配接受朗斯弗併用 bevacizumab 治療 (N=246) · 或朗斯弗作為單一治療 (N=246) 。試驗族群特徵如下：中位數年齡為 63 歲；52% 為男性，88% 為白人、1.4% 為黑人、0.2% 為亞洲人、0.2% 為美洲印地安人或阿拉斯加原住民，而 9.6% 未知；46% 具有 ECOG PS 0 而 54% 具有 ECOG PS 1 。

疾病的主要部位為大腸 (73%) 或直腸 (27%) 。71% 的病人具有 RAS 突變狀態。共有 92% 的病人因為晚期大腸直腸癌 (CRC) 而接受了 2 個先前的抗癌療程；所有病人先前都曾接受 fluoropyrimidine 治療；99.8% 的病人先前曾接受 irinotecan 治療；98% 的病人先前曾接受 oxaliplatin 治療。在所有 492 位曾經治療的病人中，76% 先前曾接受抗 VEGF 治療，而 72% 先前曾接受抗 VEGF 單株抗體治療。在 142 位具有 RAS 野生型 mCRC 的病人中，94% 先前曾接受抗 EGFR 單株抗體治療。

臨床療效的結果摘要於表 10 與圖 2 。

表 10 療效結果 (SUNLIGHT 臨床試驗)

	朗斯弗 + Bevacizumab (N=246)	朗斯弗 (N=246)
整體存活期		
死亡人數 · N (%)	148 (60)	183 (74)
OS 中位數 (個月) ^a [95% 信賴區間 (CI)] ^b	10.8 [9.4, 11.8]	7.5 [6.3, 8.6]
風險比 [95% CI] ^c	0.61 [0.49, 0.77]	
P-值 ^d	<0.001	
無惡化存活期 (由試驗主持人評估)		
惡化或死亡人數 · N (%)	206 (84)	236 (96)
PFS 中位數 (個月) ^a [95% 信賴區間 (CI)] ^b	5.6 (4.5, 5.9)	2.4 (2.1, 3.2)
風險比 [95% CI] ^d	0.44 (0.36, 0.54)	
P-值 ^d	<0.001	

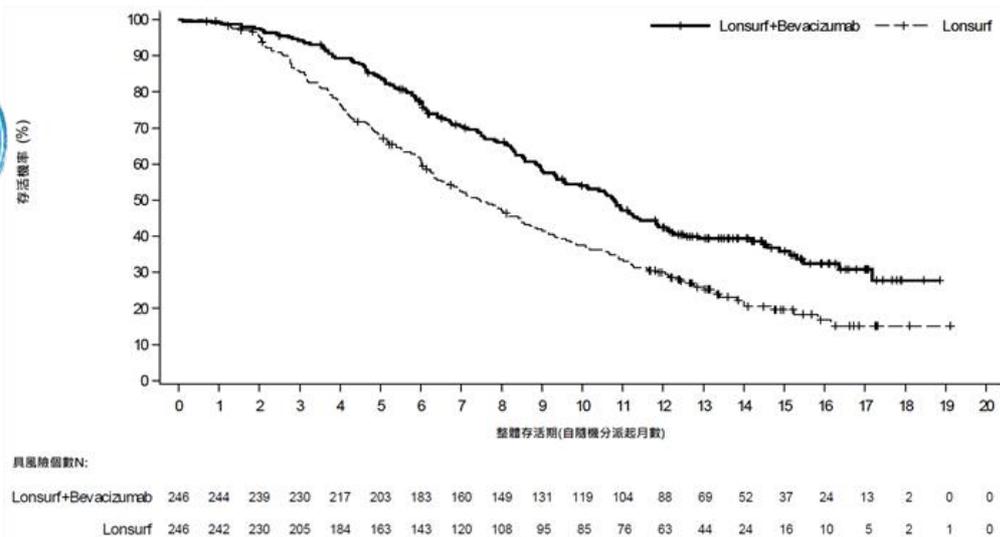
^a Kaplan-Meier 法估計

^b Brookmeyer 及 Crowley 方法學

^c 分層比例風險模型 (分層：區域、診斷首次轉移以來的時間、RAS 狀態)

^d 分層對數等級檢定 (分層：KRAS 型態、自首次轉移診斷的時間、區域)，單側 p 值

圖 2 整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線 (SUNLIGHT 臨床試驗)



12.2 轉移性胃癌

朗斯弗的臨床療效是在一多國、隨機分派、雙盲、安慰劑對照的TAGS臨床試驗 (NCT02500043) 進行評估，實施對象為先前曾經因疾病惡化而接受過至少2線化學治療法的轉移性胃或胃食道接合處腺癌病人，病人先前曾接受過的化學治療必須包含fluoropyrimidine、platinum、及taxane或是irinotecan。腫瘤為HER2/neu陽性的病人，若合適，先前則必須接受過HER2/neu標靶治療。若病人在接受輔助性化學治療的期間或是治療結束後六個月內出現疾病復發的現象，則其輔助性化學治療可以被視為病人先前曾接受過的化學治療之一。主要的納入條件為基準ECOG體能狀態(PS) 0或1。病人以2:1隨機分派接受35毫克/平方公尺的朗斯弗加上最佳支持性照護或是相配的安慰劑加上最佳支持性照護，以28天為一個治療週期，每個週期的第1天至第5天及第8天至第12天，每日兩次，直到疾病惡化或出現無法接受的毒性為止。隨機分派以基準ECOG體能狀態(PS) (0 vs 1)、先前是否使用過ramucirumab(是vs否)及地理區域(日本vs日本以外的地方)。主要療效成果指標為整體存活期(OS)，而額外療效成果指標為無惡化存活期(PFS)。

共有507位病人隨機分派接受朗斯弗(N=337)或是安慰劑(N=170)。受試病人的中位年齡為63歲，73%為男性，分別有70%及16%為白種人及亞洲人，且38%的病病人的基準ECOG體能狀態(PS)為0。71%的病人有胃部腫瘤、29%的病人有胃食道接合處腫瘤以及2名病人有胃及胃食道接合處腫瘤。所有病人先前皆接受platinum為基礎的化學治療，99%的病人接受fluoropyrimidine為基礎的化學治療，91%的病人接受taxane類藥物治療，55%的病人接受irinotecan及33%的病人接受ramucirumab治療。有62%的病人HER2為陰性、19%為陽性及20%是未知的。在腫瘤為HER2陽性的94位病人中，89%曾經接受過anti-HER2治療。臨床療效的結果摘要於表11與圖3。

表11 療效結果(TAGS臨床試驗)

	朗斯弗 (N=337)	安慰劑 (N=170)
整體存活期		
死亡人數，N (%)	244 (72)	140 (82)
OS中位數(個月) ^a [95%信賴區間(CI)] ^b	5.7 [4.8, 6.2]	3.6 [3.1, 4.1]
風險比[95% CI]	0.69 [0.56, 0.85]	

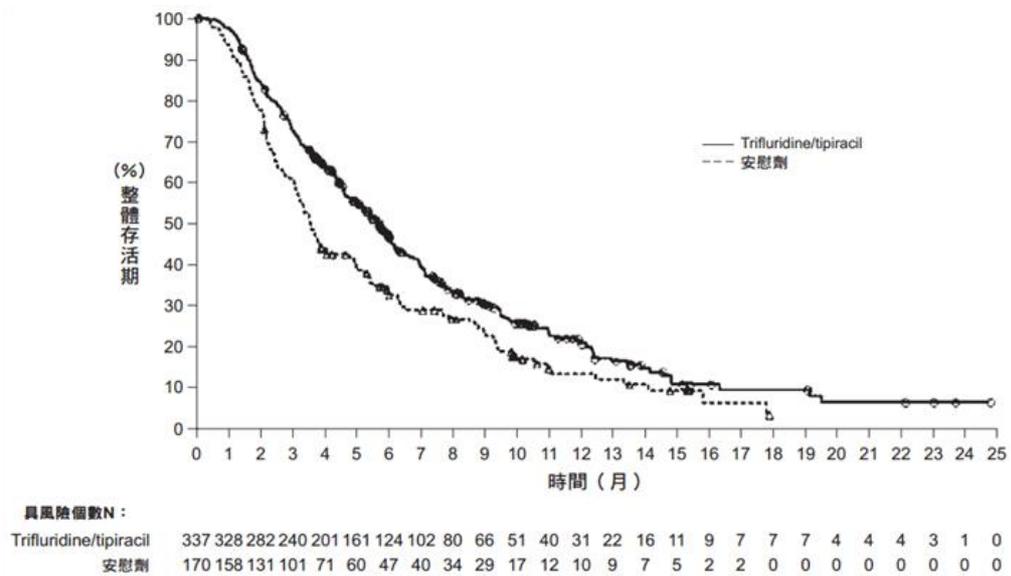
P-值 ^c	0.0006	
無惡化存活期		
惡化或死亡人數 · N(%)	287 (85)	156 (92)
風險比[95% CI]	0.56 (0.46, 0.68)	
P-值 ^c	<0.0001	

^a Kaplan-Meier法估計

^b Brookmeyer及Crowley方法學

^c 分層對數等級檢定(分層：ECOG體能狀態、曾接受過ramucirumab治療、地理區域)，雙尾(2-sided)

圖3 整體存活期的Kaplan-Meier曲線(TAGS臨床試驗)



13 包裝及儲存

13.1 包裝

8~1000粒PTP鋁箔盒裝。

13.2 效期

請見包裝標示。

13.3 儲存條件

儲存於25°C以下。

13.4 儲存注意事項

朗斯弗是一種細胞毒性藥物，應遵照適當的特殊處理及處置程序。¹

14 病人使用須知

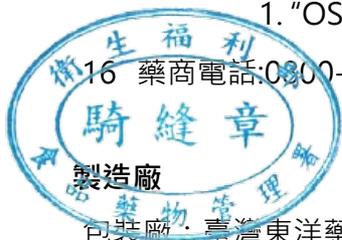
目前尚無資訊。

15 其他

15.1 參考資料

113.07.03

1. "OSHA危險藥物"。OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>



16 藥商電話: 0800-086-288

製造廠

包裝廠：臺灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

桃園市中壢區中華路一段 8 3 8 號

製造廠：TAIHO
PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
KITAJIMA PLANT

1-1, IUCHI, TAKABO, KITAJIMA-CHO, ITANO-GUN,
TOKUSHIMA, 771-0206, JAPAN

藥商

臺灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街3之1號3樓