

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg, comprimés pelliculés.

Lonsurf 20 mg / 8,19 mg, comprimés pelliculés.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### **Lonsurf 15 mg / 6,14 mg, comprimés pelliculés**

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de trifluridine et 6,14 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 90,735 mg de lactose monohydraté.

### **Lonsurf 20 mg / 8,19 mg, comprimés pelliculés**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de trifluridine et 8,19 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 120,980 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

### **Lonsurf 15 mg / 6,14 mg, comprimés pelliculés**

Le comprimé est blanc, biconvexe, rond, pelliculé, d'un diamètre de 7.1 mm, d'une épaisseur de 2.7 mm et porte les inscriptions «15» sur une face, et « 102 » et « 15 mg » sur l'autre face, à l'encre grise.

### **Lonsurf 20 mg / 8,19 mg, comprimés pelliculés**

Le comprimé est rouge pâle, biconvexe, rond, pelliculé, d'un diamètre de 7.6 mm, d'une épaisseur de 3.2 mm et porte les inscriptions «20» sur une face, et « 102 » et « 20 mg » sur l'autre face, à l'encre grise.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Cancer colorectal

Lonsurf est indiqué en association au bévacizumab chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) précédemment traités par deux protocoles de traitement comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et/ou les agents anti-EGFR,

Lonsurf est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique :

- précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR,
- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements.

## Cancer gastrique

Lonsurf est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CGm) incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traitement systémique au stade avancé de la maladie (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Lonsurf doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

#### Posologie

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée, en monothérapie ou en association au bévacizumab, est 35 mg/m<sup>2</sup>/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux Jours 1 à 5 puis aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4).

Lorsque Lonsurf est utilisé en association au bévacizumab dans le traitement d'un CCR métastatique, la dose de bévacizumab est de 5 mg/kg de poids corporel administré 1 fois toutes les 2 semaines. Veuillez consulter l'information produit complète de bévacizumab.

La dose à prendre lors de chaque administration doit être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) (voir Tableau 1). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/dose.

Le patient ne doit pas compenser les doses oubliées ou non prises.

**Tableau 1 – Calcul de la dose initiale en fonction de la SC**

Dose initiale	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)		Dose journalière totale (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

### Ajustements posologiques recommandés

Des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles du patient.

Un maximum de 3 réductions de doses est autorisé, sans descendre sous la dose minimale de 20 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour. La dose ne doit ensuite pas être ré-augmentée si elle avait précédemment été réduite.

En cas de toxicités hématologiques et/ou non hématologiques, les patients doivent respecter les critères d'interruption et de reprise du traitement, ainsi que les modalités de réduction des doses administrées, mentionnés dans le Tableau 2, le Tableau 3 et le Tableau 4.

**Tableau 2 – Critères d'interruption et de reprise du traitement en cas de toxicité hématologique liée à la myélosuppression**

Paramètre	Critère d'interruption	Critère de reprise <sup>a</sup>
Neutrophiles	$< 0,5 \times 10^9/l$	$\geq 1,5 \times 10^9/l$
Plaquettes	$< 50 \times 10^9/l$	$\geq 75 \times 10^9/l$

<sup>a</sup> Critères de reprise du traitement appliqués pour l'initiation du cycle de traitement suivant, et ce pour tous les patients, indépendamment du fait que les critères d'interruption aient été atteints.

**Tableau 3 – Adaptations posologiques recommandées en cas d'effets indésirables hématologiques ou non hématologiques**

Effet indésirable	Adaptation posologique recommandée
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropénie fébrile</li><li>• Neutropénie de grade 4 (<math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>) ou thrombopénie (<math>&lt; 25 \times 10^9/l</math>) de grade 4 (selon la terminologie NCI CTCAE*) nécessitant de différer l'initiation du cycle suivant de plus d'1 semaine</li><li>• Effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 (selon la terminologie NCI CTCAE*), à l'exception des nausées et/ou vomissements de grade 3 contrôlés par un traitement antiémétique ou des diarrhées contrôlées par un médicament anti diarrhéique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompre l'administration du traitement jusqu'à résolution de la toxicité à un niveau grade 1 ou au niveau <i>baseline</i> relevé avant traitement</li><li>• Lors de la reprise du traitement, réduire la dose par administration de 5 mg/m<sup>2</sup> par rapport au dosage précédent (Tableau 4)</li><li>• Il est possible de réduire la dose par administration jusqu'à un minimum de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour (ou 15 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour en cas d'insuffisance rénale sévère)</li><li>• Ne pas ré-augmenter la dose quand celle-ci a précédemment été réduite</li></ul>

\*Terminologie usuelle de classification des événements indésirables

**Tableau 4 – Calcul de la dose par administration en fonction de la SC lors des diminutions de dose**

<sup>a</sup> Pour une dose journalière totale de 50 mg, les patients doivent prendre 1 comprimé de Lonsurf 20

Dose après réduction	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)		Dose journalière totale (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
<b>Diminution de dose de niveau 1 : diminution de 35 mg/m<sup>2</sup> à 30 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>30 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 – 1,24	35	1	1	70
	1,25 – 1,39	40	0	2	80
	1,40 – 1,54	45	3	0	90
	1,55 – 1,69	50	2	1	100
	1,70 – 1,94	55	1	2	110
	1,95 – 2,09	60	0	3	120
	2,10 – 2,28	65	3	1	130
≥ 2,29	70	2	2	140	
<b>Diminution de dose de niveau 2 : diminution de 30 mg/m<sup>2</sup> à 25 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>25 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,10	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,10 – 1,29	30	2	0	60
	1,30 – 1,49	35	1	1	70
	1,50 – 1,69	40	0	2	80
	1,70 – 1,89	45	3	0	90
	1,90 – 2,09	50	2	1	100
	2,10 – 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>Diminution de dose de niveau 3 : diminution de 25 mg/m<sup>2</sup> à 20 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

mg/8,19 mg le matin et 2 comprimés de Lonsurf 15 mg/6,14 mg le soir.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

- *Insuffisance rénale légère (60 ≤ clairance de la créatinine [CLcr] ≤ 89 ml/min) ou modérée (30 ≤ [CLcr] ≤ 59 ml/min) :*

Aucune modification de la posologie initiale n'est recommandée pour les patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

- *Insuffisance rénale sévère ( $15 \leq [CLcr] \leq 29$  ml/min) :*

Une dose d'initiation de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour est recommandée pour les patients avec une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). La dose peut être diminuée à un minimum de 15 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour, en fonction de l'état de santé et de la tolérance du patient (voir tableau 5). Après réduction de la dose, aucune augmentation de dose n'est autorisée. En cas de toxicité hématologique et/ou non-hématologique, les patients doivent suivre les critères d'interruption, de reprise et de diminution de dose indiqués dans le tableau 2, le tableau 3 et le tableau 5.

**Tableau 5 – Dose d'initiation et diminution de dose chez les patients avec insuffisance rénale sévère en fonction de la SC**

Dose après réduction	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)		Dose journalière totale (mg)
			15 mg/6.14 mg	20 mg/8.19 mg	
<b>Dose d'initiation</b>					
<b>20 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100
<b>Diminution de dose : diminution de 20 mg/m<sup>2</sup> à 15 mg/m<sup>2</sup> par administration</b>					
<b>15 mg/m<sup>2</sup></b>	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	50 <sup>a</sup>
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	≥ 2,35	40	0	2	80

<sup>a</sup> A la dose journalière totale de 50 mg, le patient doit prendre 1 comprimé dosé à 20 mg/8.19 mg le matin et deux comprimés dosés à 15 mg/6.14 mg le soir.

- *Stade terminal d'insuffisance rénale ( $[CLcr] < 15$  ml/min ou patients pour lesquels des dialyses sont nécessaires) :*

En l'absence de données disponibles, Lonsurf n'est pas recommandé chez les patients en stade terminal d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance hépatique*

- *Insuffisance hépatique légère :*

Aucune modification de la posologie initiale n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

- *Insuffisance hépatique modérée ou sévère :*

L'incidence de l'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avant le traitement (sur la base des données très limitées). De ce fait

l'administration de Lonsurf n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (selon les critères des groupes C et D du National Cancer Institute (NCI) définis par la bilirubine totale  $> 1.5 \times \text{LSN}$ ) avant le début du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Sujets âgés*

Aucune modification de la posologie initiale n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées.

#### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Lonsurf dans la population pédiatrique pour les indications cancer colorectal métastatique (CCRm) et cancer gastrique métastatique (CGm).

#### *Particularités ethniques*

Aucune modification de la posologie d'initiation n'est nécessaire du fait de l'origine ethnique des patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données concernant l'utilisation de Lonsurf chez les patients noirs/Afro-Américains sont limitées mais il n'existe aucune raison, au niveau biologique, de suspecter une différence de réponse dans ce sous-groupe de patients par rapport à la population générale.

#### Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Myélosuppression

Lonsurf a entraîné une augmentation de l'incidence des cytopénies notamment anémies, neutropénies, leucopénies et thrombopénies.

Un hémogramme complet (numération formule sanguine) doit être réalisé préalablement à l'initiation du traitement, puis autant de fois que nécessaire pour permettre de contrôler la tolérance au traitement ; et au minimum avant chaque initiation d'un nouveau cycle de traitement.

Le traitement par Lonsurf ne doit pas être instauré si la numération absolue de neutrophiles est inférieure à  $1,5 \times 10^9/l$ , si la numération plaquettaire est inférieure à  $75 \times 10^9/l$ , ou encore si le patient présente un effet indésirable non hématologique de grade 3 ou 4 lié aux précédentes thérapies, important sur le plan clinique et non résolu.

Des cas d'infections graves ont été rapportés lors du traitement par Lonsurf (voir rubrique 4.8). La majorité d'entre eux a été rapportée dans un contexte de myélosuppression. De ce fait, l'état du patient doit être étroitement surveillé et des mesures appropriées, telles que l'administration d'antibiotiques et de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), doivent être mises en place si l'état clinique du patient le nécessite. Dans les études RECORSE, TAGS et SUNLIGHT respectivement 9,4%, 17,3% et 19,5% des patients inclus dans le groupe Lonsurf ont reçu du G-CSF principalement à titre curatif. Dans l'étude SUNLIGHT, 29,3% des patients inclus dans le groupe Lonsurf en association au bévécizumab ont reçu du G-CSF dont 16,3% à titre curatif.

### Toxicité gastro-intestinale

Lonsurf a entraîné une augmentation de l'incidence des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements et diarrhées.

Les patients présentant des nausées, des vomissements, des diarrhées et d'autres troubles gastro-intestinaux doivent être suivis attentivement et des anti-émétiques, des antidiarrhéiques et d'autres mesures telles que des mesures de réhydratation hydro-électrolytique peuvent être administrés s'ils sont cliniquement indiqués.

Une modification posologique (report de l'administration du traitement et/ou diminution de la dose administrée) doit être envisagée si nécessaire (voir rubrique 4.2).

### Insuffisance rénale

Lonsurf n'est pas recommandé chez des patients en stade terminal d'insuffisance rénale (patients ayant une clairance de la créatinine [CLCr] < 15 ml/min ou pour lesquels des dialyses sont nécessaires) du fait que Lonsurf n'ait pas fait l'objet d'études chez ces patients (voir rubrique 5.2).

L'incidence globale des événements indésirables (EI) est similaire pour les sous-groupes de patients avec fonction rénale normale ([CLCr] ≥ 90 ml/min), avec insuffisance rénale légère ( $60 \leq [CLCr] \leq 89$  ml/min) ou modérée ( $30 \leq [CLCr] \leq 59$  ml/min). Cependant, l'incidence des EIs graves, sévères et EIs conduisant à une modification de dose a tendance à augmenter avec des niveaux élevés d'insuffisance rénale. De plus, une exposition plus importante à la trifluridine et au chlorhydrate de tipiracil a été observée pour les patients avec une insuffisance rénale modérée comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (voir rubrique 5.2).

Chez les patients avec insuffisance rénale sévère ( $15 \leq [CLCr] \leq 29$  ml/min) et une dose d'initiation ajustée de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour, le profil de sécurité était similaire à celui de Lonsurf chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. Leur exposition à la trifluridine était similaire à celle des patients avec fonction rénale normale et leur exposition au chlorhydrate de tipiracil était augmentée par rapport à celle des patients avec une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 4.2 et 5.2).

Les patients ayant une insuffisance rénale doivent être suivis avec attention pendant le traitement par Lonsurf ; les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère doivent être plus fréquemment surveillés sur le plan hématologique.

### Insuffisance hépatique

L'incidence de l'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avant le traitement (sur la base des données très limitées). De ce fait Lonsurf n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (selon les critères des groupes C et D du National Cancer Institute [NCI]) définis par la bilirubine totale > 1.5 x LSN) avant le début du traitement (voir rubrique 5.2).

### Protéinurie

La surveillance de la protéinurie au moyen d'un examen des urines par bandelette réactive est recommandée avant l'instauration et au cours du traitement (voir rubrique 4.8).

### Intolérance au lactose

Les comprimés de Lonsurf contiennent du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit aux patients atteints de galactosémie congénitale, aux patients ayant un déficit total en lactase (intolérants au lactose) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lors de la réalisation des études menées *in vitro*, la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-[trifluorométhyl] uracile (FTY) n'ont pas inhibé l'activité des isoformes humaines du cytochrome P450 (CYP). Une évaluation *in vitro* indique que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY n'ont eu aucun effet inducteur sur les isoformes humaines du CYP (voir rubrique 5.2).

Des études *in vitro* ont montré que la trifluridine est un substrat vis-à-vis des transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. De ce fait, la prudence est requise lors de l'utilisation des médicaments interagissant avec ces transporteurs. Le chlorhydrate de tipiracil étant un substrat des transporteurs OCT2 et MATE1, la concentration plasmatique pourrait par conséquent être augmentée si Lonsurf était administré en association avec des inhibiteurs de l'OCT2 ou du MATE 1.

La prudence est requise lors de l'utilisation de médicaments qui sont substrats vis-à-vis de la thymidine kinase humaine, comme par exemple la zidovudine. Ces médicaments, s'ils sont utilisés de façon concomitante avec Lonsurf, peuvent entrer en compétition avec la trifluridine lors de leur réaction d'activation par phosphorylation *via* la thymidine kinase. Par conséquent, lors de l'utilisation concomitante de médicaments antiviraux substrats de la thymidine kinase humaine, il faut surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité de l'agent antiviral et envisager une alternative thérapeutique antivirale en ayant recours à des médicaments qui ne sont pas substrats de la thymidine kinase humaine, comme la lamivudine, la didanosine et l'abacavir (voir rubrique 5.1).

On ignore si Lonsurf peut réduire l'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux. De ce fait, les patientes ayant recours à une contraception hormonale doivent également recourir à une méthode de contraception mécanique.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Femmes en âge de procréer / Contraception masculine et féminine

Compte tenu des données disponibles chez l'animal, la trifluridine est susceptible de provoquer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Toute grossesse doit être évitée pendant le traitement par Lonsurf et lors des 6 mois suivant la fin du traitement. Ainsi, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. L'effet de Lonsurf en termes de réduction d'efficacité des traitements contraceptifs hormonaux n'étant actuellement pas connu, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent également avoir recours à une méthode contraceptive mécanique. Les patients masculins ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

##### Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles concernant l'utilisation de Lonsurf chez la femme enceinte. Du fait de son mécanisme d'action, la trifluridine est susceptible de provoquer des malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Lonsurf ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec Lonsurf.

##### Allaitement

On ne sait pas si la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la trifluridine, du chlorhydrate de tipiracil, et/ou de leurs métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Lonsurf.

## Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de Lonsurf sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet de Lonsurf sur la fertilité, aussi bien chez les mâles que chez les femelles (voir rubrique 5.3). Il doit être conseillé aux patients qui souhaitent concevoir un enfant de demander des conseils en matière de procréation et de cryo-conservation d'ovules ou de sperme avant de commencer le traitement par Lonsurf.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Lonsurf a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des symptômes tels que fatigue, sensations vertigineuses ou malaises peuvent survenir au cours du traitement (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant Lonsurf sont la myélosuppression et la toxicité gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

#### Lonsurf en monothérapie

Le profil de sécurité de Lonsurf en monothérapie est basé sur les données agrégées de 1114 patients atteints d'un cancer colorectal ou gastrique métastatiques dans les études cliniques contrôlées de phase III.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) sont les neutropénies (53% [34%  $\geq$  Grade 3]), les nausées (31% [1%  $\geq$  Grade 3]), la fatigue (31% [4%  $\geq$  Grade 3]) et l'anémie (30% [11%  $\geq$  Grade 3]).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment ( $\geq 2\%$ ) entraîné l'arrêt du traitement, une réduction de dose, le report ou l'interruption d'une administration sont la neutropénie, l'anémie, la fatigue, la leucopénie, la thrombopénie, la diarrhée et la nausée.

#### Lonsurf en association au bévacizumab

Le profil de sécurité de Lonsurf en association au bévacizumab est basé sur les données de 246 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique de l'étude clinique contrôlée de phase III (SUNLIGHT).

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) sont la neutropénie (69% [48%  $\geq$  Grade 3]), la fatigue (35% [3%  $\geq$  Grade 3]) et la nausée (33% [1%  $\geq$  Grade 3]).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment ( $\geq 2\%$ ) entraîné l'arrêt du traitement, une réduction de dose, le report ou l'interruption d'une administration de Lonsurf lorsqu'il est utilisé en association au bévacizumab ont été la neutropénie, la fatigue, la thrombopénie, la nausée et l'anémie.

Lorsque Lonsurf est utilisé en association au bévacizumab, la fréquence des effets indésirables suivants a augmenté par rapport à Lonsurf en monothérapie : neutropénie (69% *versus* 53%), neutropénie sévère (48% *versus* 34%), thrombopénie (24% *versus* 16%), stomatite (11% *versus* 6%).

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés sur 533 patients atteints de cancer colorectal métastatique traités dans le cadre de l'étude clinique de phase III contrôlée *versus* placebo (RECOURSE), sur 335 patients atteints de cancer gastrique métastatique traités dans le cadre de l'étude clinique de phase III contrôlée *versus* placebo (TAGS), sur 246 patients traités par Lonsurf en monothérapie et sur 246 patients traités par Lonsurf en association au bévacizumab pour un cancer colorectal métastatique dans l'étude clinique contrôlée de phase III (SUNLIGHT), sont présentés dans le tableau 6. Ils sont présentés par classes de systèmes d'organes (SOC - *System Organ Class*) et la terminologie MedDRA (Dictionnaire

médical des affaires réglementaires liées aux médicaments) appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction, ses symptômes, ainsi que les pathologies liées.

Les effets indésirables connus pour Lonsurf administré seul ou avec bévacicumab peuvent survenir lors d'un traitement en association à ces médicaments, même si ces effets n'ont pas été rapportés dans les essais cliniques portant sur le traitement en association.

Les effets indésirables sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; et rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 6 – Effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez des patients traités par Lonsurf**

System Organ Class (MedDRA) <sup>a</sup>	Effets indésirables	Fréquence	
		Monothérapie	Association avec bévacicumab
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires basses	Fréquent	-
	Sepsis neutropénique	Peu fréquent	-
	Infection des voies biliaires	Peu fréquent	-
	Infection	Peu fréquent	Fréquent
	Infection urinaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Infection bactérienne	Peu fréquent	-
	Infection à <i>Candida</i>	Peu fréquent	-
	Conjonctivite	Peu fréquent	-
	Zona	Peu fréquent	-
	Grippe	Peu fréquent	-
	Infection des voies respiratoires supérieures	Peu fréquent	-
	Entérite infectieuse	Rare	-
	Choc septique <sup>b</sup>	Rare	-
	Gingivite	Rare	Peu fréquent
	Intertrigo inter-orteils (pied d'athlète)	Rare	-
	Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Douleur cancéreuse	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie	Très fréquent	Très fréquent
	Leucopénie	Très fréquent	Fréquent
	Thrombopénie	Très fréquent	Très fréquent
	Neutropénie fébrile	Fréquent	Peu fréquent
	Lymphopénie	Fréquent	Fréquent
	Pancytopénie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Erythropénie	Peu fréquent	-
	Leucocytose	Peu fréquent	-
	Monocytopénie	Peu fréquent	-
	Monocytose	Peu fréquent	-
Granulocytopénie	Rare	-	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Très fréquent	Très fréquent
	Hypoalbuminémie	Fréquent	Peu fréquent
	Déshydratation	Peu fréquen	-

<b>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>	
		<b>Monothérapie</b>	<b>Association avec bévacizumab</b>
	Hyperglycémie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Hyperkaliémie	Peu fréquent	-
	Hypocalcémie	Peu fréquent	-
	Hypokaliémie	Peu fréquent	-
	Hyponatrémie	Peu fréquent	-
	Hypophosphatémie	Peu fréquent	-
	Goutte	Rare	-
	Hypernatrémie	Rare	-
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent	-
	Insomnie	Peu fréquent	-
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Fréquent	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Peu fréquent	Fréquent
	Céphalées	Peu fréquent	Fréquent
	Neuropathie périphérique	Peu fréquent	Peu fréquent
	Paresthésie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Léthargie	Peu fréquent	-
	Neurotoxicité	Peu fréquent	-
	Sensation de brûlure	Rare	-
	Dysesthésie	Rare	-
	Hyperesthésie	Rare	-
	Hypoesthésie	Rare	-
	Syncope	Rare	-
Affections oculaires	Cataracte	Rare	-
	Diplopie	Rare	-
	Sècheresse oculaire	Rare	-
	Vision floue	Rare	-
	Baisse de l'acuité visuelle	Rare	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent	-
	Inconfort auditif	Rare	-
Affections cardiaques	Angine de poitrine	Peu fréquent	-
	Arythmie	Peu fréquent	-
	Palpitations	Peu fréquent	-
Affections vasculaires	Hypertension	Peu fréquent	Fréquent
	Bouffée congestive	Peu fréquent	-
	Hypotension	Peu fréquent	-
	Embolie	Rare	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent	Fréquent
	Embolie pulmonaire <sup>b</sup>	Peu fréquent	-
	Dysphonie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Toux	Peu fréquent	-
	Épistaxis	Peu fréquent	-
	Rhinorrhée	Rare	Peu fréquent
	Douleur oropharyngée	Rare	-
	Épanchement pleural	Rare	-
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Très fréquent	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent	Très fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent	Fréquent
	Stomatite	Fréquent	Très fréquent
	Constipation	Fréquent	Fréquent
	Iléus	Peu fréquent	-

<b>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>	
		<b>Monothérapie</b>	<b>Association avec bévacizumab</b>
	Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	-
	Colite	Peu fréquent	Peu fréquent
	Ulcération de la bouche	Peu fréquent	Fréquent
	Affections buccales	Peu fréquent	Fréquent
	Distension abdominale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Inflammation anale	Peu fréquent	Peu fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Peu fréquent
	Flatulences	Peu fréquent	Peu fréquent
	Gastrite	Peu fréquent	-
	Reflux gastro-œsophagien	Peu fréquent	-
	Glossite	Peu fréquent	-
	Perturbations de la vidange gastrique	Peu fréquent	-
	« Haut-le-cœur »	Peu fréquent	-
	Affections dentaires	Peu fréquent	-
	Ascite	Rare	-
	Pancréatite aiguë	Rare	-
	Subiléus	Rare	-
	Mauvaise haleine	Rare	-
	Polype buccal	Rare	-
	Entérocolite hémorragique	Rare	-
	Saignement gingival	Rare	-
	Œsophagite	Rare	-
	Maladies parodontales	Rare	-
	Proctalgie	Rare	-
	Reflux gastrique	Rare	-
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	Fréquent	Fréquent
	Hépatotoxicité	Peu fréquent	-
	Dilatation biliaire	Rare	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie	Fréquent	Fréquent
	Sècheresse cutanée	Fréquent	Fréquent
	Prurit	Fréquent	Peu fréquent
	Rash	Fréquent	Peu fréquent
	Onychopathies	Peu fréquent	Peu fréquent
	Erythrodysesthésie palmo- plantaire <sup>c</sup>	Peu fréquent	Peu fréquent
	Acné	Peu fréquent	-
	Hyperhidrose	Peu fréquent	-
	Urticaire	Peu fréquent	-
	Cloques	Rare	-
	Érythème	Rare	-
	Réactions de photosensibilité	Rare	-
	Exfoliation cutanée	Rare	-
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Arthralgie	Peu fréquent	Fréquent
	Myalgie	Peu fréquent	Fréquent
	Faiblesse musculaire	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs des extrémités	Peu fréquent	Peu fréquent
	Douleurs osseuses	Peu fréquent	-
	Douleurs musculosquelettiques	Peu fréquent	-
	Spasmes musculaires	Peu fréquent	-
	Gonflement des articulations	Rare	-
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Fréquent	Peu fréquent

<b>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>	
		<b>Monothérapie</b>	<b>Association avec bévacizumab</b>
	Insuffisance rénale	Peu fréquent	-
	Hématurie	Peu fréquent	-
	Troubles mictionnels	Peu fréquent	-
	Cystite non infectieuse	Rare	-
	Leucocyturie	Rare	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles menstruels	Rare	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Très fréquent	Très fréquent
	Fièvre	Fréquent	Peu fréquent
	Inflammation des muqueuses	Fréquent	Peu fréquent
	Malaise	Fréquent	-
	Œdème	Fréquent	-
	Altération de l'état général	Peu fréquent	-
	Douleur	Peu fréquent	Peu fréquent
	Sensation de variation de la température corporelle	Peu fréquent	-
	Xérose	Rare	-
	Investigations	Perte de poids	Fréquent
Elévation des enzymes hépatiques		Fréquent	Fréquent
Elévation de la Phosphatase alcaline sanguine		Fréquent	Peu fréquent
Elévation de la lactate déshydrogénase sanguine		Peu fréquent	-
Elévation de la protéine C réactive		Peu fréquent	-
Elévation de la créatininémie		Peu fréquent	-
Elévation de l'urémie		Peu fréquent	-
Diminution de l'hématocrite		Peu fréquent	-
Elévation de l'INR		Peu fréquent	-
Augmentation du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT)		Rare	-
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG		Rare	-
Diminution des protéines totales		Rare	-

<sup>a</sup> Différents termes MedDRA considérés comme cliniquement similaires ont été regroupés en un seul terme.

<sup>b</sup> Des cas de décès ont été rapportés.

<sup>c</sup> Syndrome main-pied.

### Population âgée

Les patients de 65 ans et plus traités par Lonsurf en monothérapie ont présenté une incidence ( $\geq 5\%$ ) plus élevée des événements indésirables liés au traitement suivants, comparativement aux patients de moins de 65 ans : neutropénie (58,9 % *versus* 48,2 %), neutropénie sévère (41,3 % *versus* 27,9 %), anémie (36,5 % *versus* 25,2 %), anémie sévère (14,1 % *versus* 8,9 %), diminution de l'appétit (22,6 % *versus* 17,4 %) et thrombopénie (21,4 % *versus* 12,1 %).

Lorsque Lonsurf est utilisé en association au bévacizumab, les patients âgés de 65 ans ou plus ont présenté une incidence plus élevée ( $\geq 5\%$ ) des événements indésirables liés au traitement comparativement aux patients de moins de 65 ans : neutropénie (75,0 % *versus* 65,1 %), neutropénie

sévère (57,0 % *versus* 41,8 %), fatigue (39,0 % *versus* 32,2 %), thrombopénie (28,0 % *versus* 20,5 %) et stomatite (14,0 % *versus* 8,9 %).

### Infections

Dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo, des infections liées au traitement sont plus fréquemment survenues chez les patients traités par Lonsurf (5,8%) que chez les patients ayant reçu le placebo (1,8%).

Dans l'étude clinique en association au bévacizumab, des infections liées au traitement sont survenues de manière similaire chez les patients ayant reçu Lonsurf en association au bévacizumab (2,8 %) comparativement aux patients traités par Lonsurf (2,4 %).

### Protéinurie

Dans les études de phase III contrôlées *versus* placebo, la survenue d'une protéinurie liée au traitement a été plus fréquente dans le groupe de patients traités par Lonsurf (1,8%) comparativement au taux relevé chez ceux ayant reçu le placebo (0,9%). En termes de sévérité, il s'agissait pour tous ces cas de protéinuries de Grade 1 ou 2 (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude clinique en association au bévacizumab, un patient ayant reçu Lonsurf en association au bévacizumab (0,4 %) a rapporté une protéinurie liée au traitement, qui était de grade 2, et aucune dans le groupe de patients traités par Lonsurf (voir rubrique 4.4).

### Radiothérapie

Dans l'étude RECORSE, l'incidence de survenue des effets indésirables hématologiques et liés à la myélosuppression a été légèrement plus importante chez les patients ayant préalablement été traités par radiothérapie (54,6 %), comparativement à celle constatée chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue (49,2 %). Il convient de remarquer que l'incidence de survenue de neutropénies fébriles était plus importante chez les patients traités par Lonsurf et préalablement traités par radiothérapie que chez les patients n'en ayant préalablement pas reçue.

Dans l'étude clinique en association au bévacizumab, aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables hématologiques ou liés à la myélosuppression n'a été observée chez les patients ayant préalablement été traités par radiothérapie comparativement aux patients sans radiothérapie préalable dans les deux groupes de traitement de SUNLIGHT : Lonsurf avec bévacizumab (73,7 % *versus* 77,4 %) et dans le groupe de patients traités par Lonsurf (64,7 % *versus* 67,7 %).

### Expérience post-commercialisation chez des patients atteints de cancers colorectaux avancés inopérables ou récurrents

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients traités par Lonsurf.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

La dose de Lonsurf la plus élevée ayant été administrée au cours des études cliniques était de 180 mg/m<sup>2</sup> par jour.

Les effets indésirables rapportés et liés à un surdosage correspondaient au profil de sécurité connu.

La principale complication prévisible lors d'un surdosage est la myélosuppression. Il n'y a pas d'antidote connu en cas de surdosage au Lonsurf.

La prise en charge médicale du surdosage doit comporter les mesures thérapeutiques habituelles et un accompagnement médical pour corriger les manifestations cliniques et prévenir leurs éventuelles complications.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anti métabolites. Code ATC : L01BC59.

#### Mécanisme d'action

Lonsurf est composé d'un antinéoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le chlorhydrate de tipiracil, dans un rapport molaire 1 : 0,5 (rapport pondéral de 1 : 0,471).

Suite à son entrée dans les cellules cancéreuses, la trifluridine est phosphorylée par la thymidine kinase, puis métabolisée au sein de la cellule en un substrat de l'acide désoxyribonucléique (ADN), et ensuite directement incorporée dans l'ADN, interférant ainsi avec les fonctions de l'ADN, de façon à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses.

Toutefois, la trifluridine est rapidement dégradée par la TPase et facilement métabolisée par un effet de premier passage après administration orale. C'est pourquoi elle est associée au chlorhydrate de tipiracil, inhibiteur de la TPase.

Dans les études non cliniques, l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil a fait preuve d'une activité antitumorale à la fois sur des lignées cellulaires de cancer colorectal sensibles au 5-fluorouracile (5-FU) et sur des lignées cellulaires de cancer colorectal résistantes au 5-FU.

L'activité cytotoxique de l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil observée à l'égard de plusieurs xénogreffes de tumeurs humaines était fortement corrélée à la quantité de trifluridine incorporée dans l'ADN, ce qui a confirmé que le mécanisme d'action principal consistait en l'intégration de la trifluridine dans l'ADN cellulaire.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans une étude menée en ouvert auprès de patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, Lonsurf n'a eu aucun effet cliniquement significatif en termes d'allongement de l'intervalle QT / QTc par rapport au placebo

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Cancer colorectal métastatique*

##### Étude randomisée de phase III comparant Lonsurf en monothérapie versus placebo

L'efficacité et la sécurité cliniques de Lonsurf ont été évaluées dans une étude de phase III (RECOURSE), internationale, randomisée, menée en double insu et contrôlée *versus* placebo, chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant déjà été traités précédemment. Le critère primaire d'efficacité était la survie globale (SG), et les critères d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse globale (TRG), et le taux de contrôle de la maladie (TCM).

Au total, 800 patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir Lonsurf (N = 534) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS) ou le placebo (N = 266) associé au MSS. La posologie suivie reposait sur le calcul de dose en fonction de la surface corporelle (SC), avec une dose initiale égale à 35 mg/m<sup>2</sup> /dose administrée. Au cours des 2 premières semaines, le traitement étudié était administré

par voie orale sur les 5 premiers jours, à raison de 2 administrations par jour, le matin et le soir après les repas. Puis, ces 5 jours de traitement étaient suivis de 2 jours sans traitement. S'en suivaient ensuite 14 jours sans traitement. Ce cycle de traitement était répété toutes les 4 semaines. Le traitement était maintenu jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2).

Sur la population des 800 patients randomisés, l'âge médian était de 63 ans, 61% des patients étaient des hommes, 58% étaient caucasiens, 35% étaient de type asiatique/oriental et 1 % des patients étaient de type noir/Afro-Américain ; par ailleurs, tous les patients avaient un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). La localisation première de la maladie était le côlon (62%) ou le rectum (38%). A l'inclusion, le gène KRAS était de type sauvage (49% des patients) ou avait subi une mutation (51% des patients). Le nombre médian de lignes de traitement antérieurement conduites pour traiter la maladie métastatique était égal à 3. Tous les patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan. Hormis 1 patient, tous avaient préalablement reçu du bévacizumab ; et excepté 2, tous les patients atteints de tumeurs avec gène KRAS de type sauvage avaient reçu du panitumumab ou du cétuximab. Après randomisation, les deux groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques de la maladie et les caractéristiques démographiques.

Une analyse de la SG de l'étude réalisée comme prévu sur 72% (N = 574) des événements, a démontré un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif sur la SG pour le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (hazard ratio (HR) = 0,68 ; intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [0,58 ; 0,81] ; p < 0,0001). Par ailleurs, la SG médiane était de 7,1 mois dans le groupe Lonsurf + MSS *versus* 5,3 mois dans le groupe placebo + BSC avec un taux de survie, à 1 an de 26,6% *versus* 17,6%. La SSP a été significativement améliorée chez les patients recevant le traitement Lonsurf + MSS (HR = 0,48 ; IC 95% [0,41 ; 0,57]; p < 0,0001) – (voir tableau 7, figure 1 et figure 2).

**Tableau 7 – Résultats d'efficacité issus de l'étude clinique de Phase III (RECOURSE) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique**

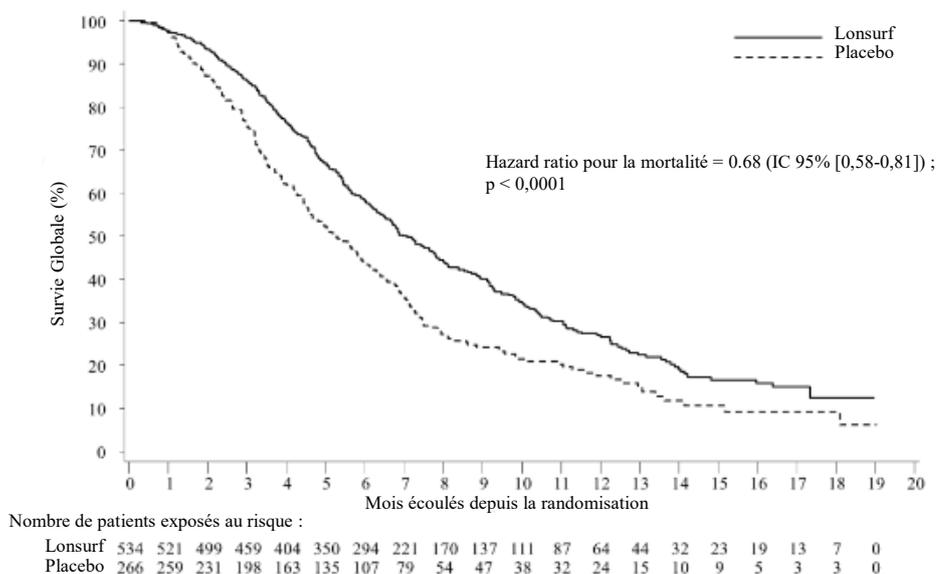
	<b>Lonsurf + MSS (N=534)</b>	<b>Placebo + MSS (N=266)</b>
<b>Survie globale</b>		
Nombre de décès, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
SG médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	7,1 [6,5 ; 7,8]	5,3 [4,6 ; 6,0]
Hazard ratio [IC 95%]	0,68 [0,58 ; 0,81]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre de progressions ou de décès, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
SSP médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9 ; 2,1]	1,7 [1,7 ; 1,8]
Hazard ratio [IC95%]	0,48 [0,41 ; 0,57]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	

<sup>a</sup> estimations Kaplan-Meier

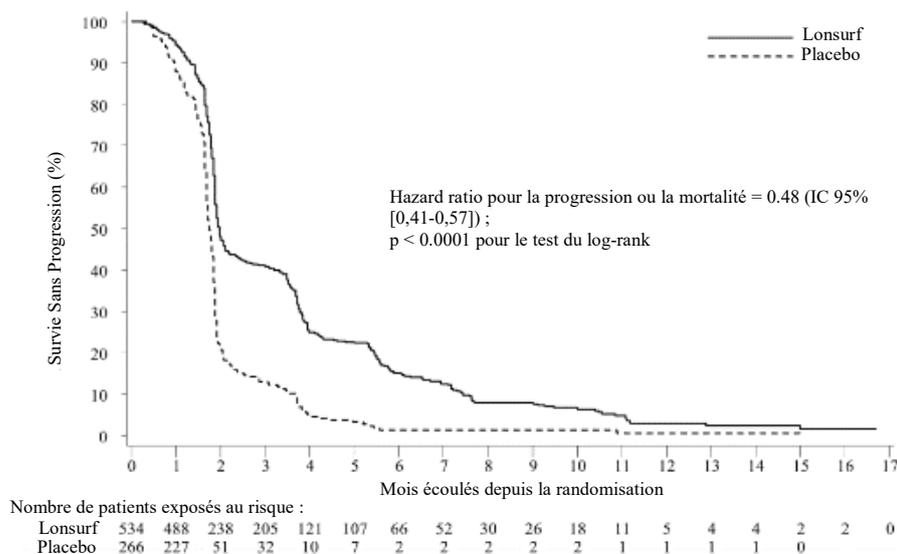
<sup>b</sup> Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

<sup>c</sup> test du log-rank stratifié (strates : statut du gène KRAS, temps écoulé depuis le diagnostic de la 1<sup>ère</sup> métastase, et région)

**Figure 1 – Survie Globale (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (RECOURSE)**



**Figure 2 – Survie Sans Progression (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (RECOURSE)**



Une analyse de la SG actualisée, réalisée sur 89 % (N = 712) des événements, a confirmé le bénéfice cliniquement et statistiquement significatif sur la SG dans le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (HR = 0,69; IC à 95% [0,59 ; 0,81] ; p < 0,0001), avec une SG médiane de 7,2 mois *versus* 5,2 mois et des taux de survie à 1 an de 27,1% *versus* 16,6% , respectivement dans les groupes Lonsurf + MSS et placebo + MSS.

L'effet bénéfique de Lonsurf sur les critères de SG et de SSP par rapport au placebo a été observé de façon constante dans tous les sous-groupes pertinents prédéfinis c'est-à-dire quels que soient l'origine ethnique, la région géographique, l'âge (< à 65 ans ou ≥ à 65 ans), le sexe, le score sur l'échelle de performance ECOG, le statut du gène KRAS, le délai entre le diagnostic et l'apparition de la première métastase, le nombre de sites métastatiques et la localisation de la tumeur primaire. Ce bénéfice sur la survie est maintenu après ajustement prenant en compte tous les facteurs pronostiques significatifs, notamment le délai entre le diagnostic et l'apparition de la première métastase, le score sur l'échelle de performance ECOG et le nombre de sites métastatiques (HR = 0,69 ; IC 95% [0,58 ; 0,81]).

Soixante et un pour cent (61%, N = 485) des patients randomisés avaient préalablement été traités par une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le cadre de leur dernier traitement avant la randomisation. Parmi eux, 455 (94%) étaient alors réfractaires à la fluoropyrimidine à ce moment. Pour ces patients, le bénéfice sur la SG avec Lonsurf a été maintenu (HR = 0,75 ; IC 95% [0,59 ; 0,94]).

Dix-huit pour cent (18 %, N = 144) des patients randomisés avaient reçu un traitement par régorafénib avant la randomisation. Pour ces patients, le bénéfice en termes de SG a été maintenu avec Lonsurf (HR = 0,69, IC 95% [0,45 ; 1,05]). L'effet bénéfique a également été maintenu chez les patients n'ayant jamais reçu de régorafénib (HR = 0,69 ; IC 95% [0,57 ; 0,83]).

Le TCM (réponse complète, ou réponse partielle, ou stabilisation de la maladie) était significativement plus élevé chez les patients traités avec Lonsurf (44% *versus* 16%,  $p < 0,0001$ ).

Le traitement par Lonsurf + MSS a entraîné une prolongation statistiquement significative de la durée de maintien à un score inférieur à 2 sur l'échelle de performance ECOG comparativement au groupe placebo + MSS. La durée médiane de passage à un score supérieur ou égal à 2 dans le groupe Lonsurf et dans le groupe placebo était respectivement de 5,7 mois et 4,0 mois, avec un hazard ratio de 0,66 (IC 95% [0,56 ; 0,78]),  $p < 0,0001$ .

#### Étude randomisée de phase III comparant Lonsurf en association au bévacizumab versus Lonsurf en monothérapie

L'efficacité et la sécurité cliniques de Lonsurf en association au bévacizumab *versus* Lonsurf en monothérapie, ont été évaluées dans une étude internationale de phase III randomisée et en ouvert (SUNLIGHT) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant précédemment été traités avec au maximum deux protocoles de traitement systémique pour la maladie au stade avancé, comprenant une fluoropyrimidine, de l'irinotécan, de l'oxaliplatine, un anticorps monoclonal anti-VEGF et/ou un anticorps monoclonal anti-EGFR pour les patients présentant une tumeur de type RAS sauvage. La survie globale (SG) était le critère principal d'efficacité et la survie sans progression (SSP) était le principal critère secondaire d'efficacité.

Au total, 492 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir Lonsurf en association au bévacizumab (N = 246) ou Lonsurf en monothérapie (N = 246).

Les patients ont reçu Lonsurf (dose initiale de 35 mg/m<sup>2</sup>) administré par voie orale, deux fois par jour, aux Jours 1 à 5 et aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, seul ou en association au bévacizumab (5 mg/kg) administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (aux Jours 1 et 15) de chaque cycle de 4 semaines. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2). Bévacizumab en monothérapie n'était pas autorisé.

Les caractéristiques basales étaient globalement équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était de 63 ans (intervalle : 20 à 90), avec 44%  $\geq 65$  ans et 12%  $\geq 75$  ans, 52% des patients étaient des hommes et 95% étaient des patients blancs, 46% avaient un indice de performance ECOG de 0 et 54% un indice de performance ECOG de 1. La localisation première de la maladie était le côlon (73%) ou le rectum (27%). Dans l'ensemble, 71 % des patients avaient une tumeur avec la mutation RAS. La durée médiane du traitement a été de 5 mois dans le groupe Lonsurf-Bévacizumab et de 2 mois dans le groupe Lonsurf. Au total, 92 % des patients avaient préalablement reçu deux protocoles de traitement anticancéreux pour un CCR au stade avancé, 5 % en avaient reçu un et 3 % en avaient reçu plus de deux. Tous les patients avaient préalablement reçu de la fluoropyrimidine, de l'irinotécan et de l'oxaliplatine, 72 % avaient préalablement reçu un anticorps monoclonal anti-VEGF et 94 % des patients présentant une tumeur de type RAS sauvage avaient déjà reçu un anticorps monoclonal anti-EGFR.

Lonsurf en association au bévacizumab a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP par rapport à Lonsurf en monothérapie (voir tableau 8 et figures 3 et 4).

**Tableau 8 - Résultats d'efficacité issus de l'étude clinique de Phase III (SUNLIGHT) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique**

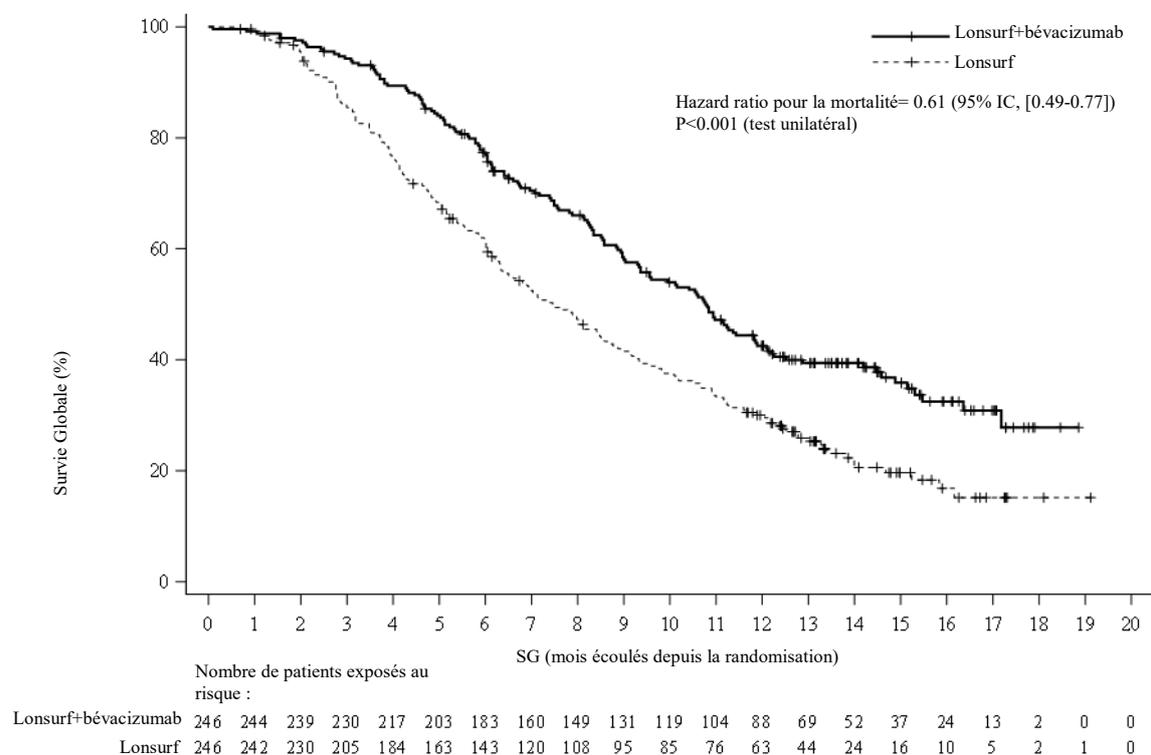
	<b>Lonsurf + bévacicumab (N=246)</b>	<b>Lonsurf (N=246)</b>
<b>Survie globale</b>		
Nombre de décès, N (%)	148 (60.2)	183 (74.4)
SG médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	10.8 [9.4 ; 11.8]	7.5 [6.3 ; 8.6]
Hazard ratio [IC 95%]	0.61 [0.49 ; 0.77]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0.001 (test unilatéral)	
<b>Survie sans progression (par investigateur)</b>		
Nombre de progressions ou de décès, N (%)	206 (83.7)	236 (95.9)
SSP médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5.6 [4.5 ; 5.9]	2.4 [2.1 ; 3.2]
Hazard ratio [95% IC]	0.44 [0.36 ; 0.54]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0.001 (test unilatéral)	

<sup>a</sup> estimations Kaplan-Meier

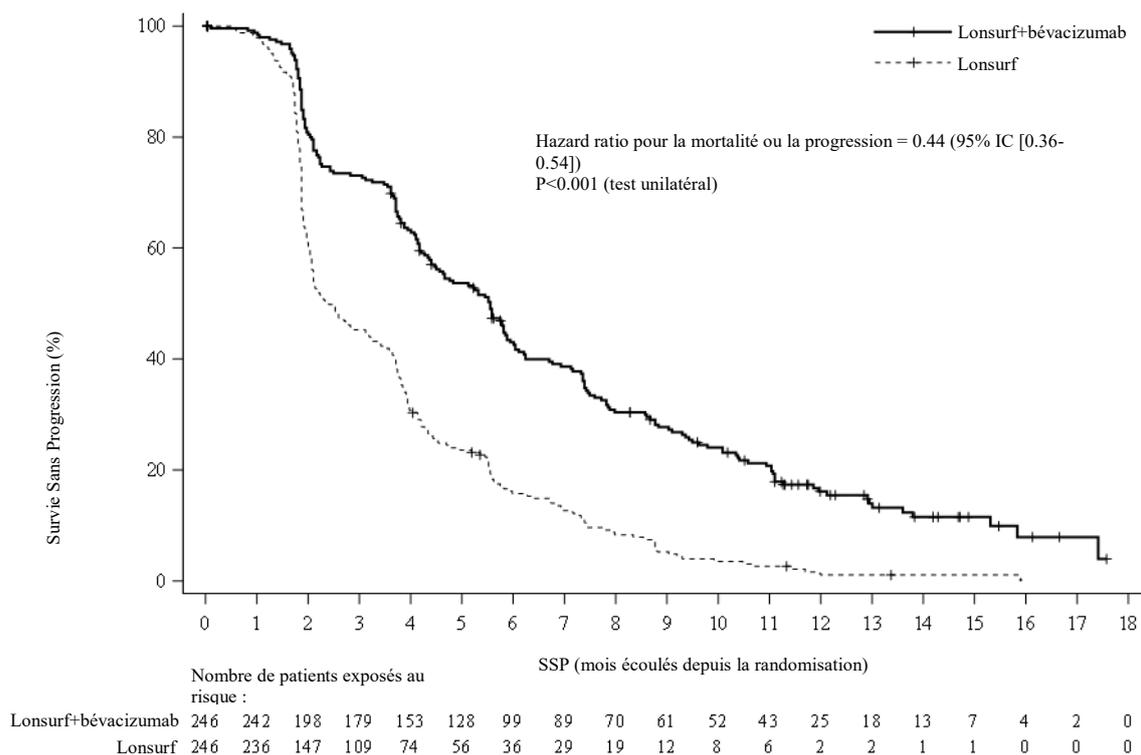
<sup>b</sup> Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

<sup>c</sup> test du log-rank stratifié (strates : région, délai depuis le diagnostic de la 1<sup>ère</sup> métastase et statut mutationnel RAS)

**Figure 3- Survie Globale (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (SUNLIGHT)**



**Figure 4 - Survie Sans Progression (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (SUNLIGHT)**



L'effet bénéfique de Lonsurf sur les critères de SG et de SSP a été observé de façon constante dans toutes les strates de randomisation et dans les sous-groupes prédéfinis, incluant le sexe, l'âge (< 65 ou ≥ 65 ans), la localisation de la tumeur primitive (droite ou gauche), le statut de performance ECOG (0 ou ≥ 1), une résection chirurgicale précédente, le nombre de sites métastatiques (1 à 2 ou ≥ 3), le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR < 3, NLR ≥ 3), le nombre préalable de protocole de traitement anticancéreux (1 ou ≥ 2), le statut BRAF, le statut MSI, le traitement préalable par bévacizumab et ultérieur par régorafénib.

### Cancer gastrique métastatique

L'efficacité et la sécurité cliniques de Lonsurf ont été évaluées dans une étude de phase III (TAGS), internationale, randomisée, menée en double insu et contrôlée *versus* placebo, chez des patients atteints de cancer gastrique métastatique (incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne) ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traitement systémique au stade avancé de la maladie, incluant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, de platine et de taxane ou d'irinotécan, et si appropriée une thérapie ciblée du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Le critère primaire d'efficacité était la survie globale (SG), et les critères d'efficacité secondaires étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse globale (TRG), le taux de contrôle de la maladie (TCM), le temps jusqu'à détérioration du score ≥ 2 sur l'échelle de performance ECOG et la qualité de vie. Les évaluations de tumeur, en accord avec le critère RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1) étaient réalisées par l'investigateur ou le radiologue sur site, toutes les 8 semaines,

Au total, 507 patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir Lonsurf (N = 337) associé aux Meilleurs Soins de Support (MSS) ou le placebo (N = 170) associé aux MSS. La posologie suivie reposait sur le calcul de dose en fonction de la surface corporelle (SC), avec une dose initiale égale à 35 mg/m<sup>2</sup> /dose administrée. Au cours des 2 premières semaines, le traitement étudié était administré par voie orale sur les 5 premiers jours, à raison de 2 administrations par jour, le matin et le soir après les repas. Puis, ces 5 jours de traitement étaient suivis de 2 jours sans traitement. S'en suivaient ensuite 14 jours sans traitement. Ce cycle de traitement était répété toutes les 4 semaines. Le traitement était

maintenu jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2).

Sur la population des 507 patients randomisés, l'âge médian était de 63 ans, 73% des patients étaient des hommes, 70% étaient caucasiens, 16% étaient de type asiatique et <1 % des patients étaient de type noir/Afro-Américain ; par ailleurs, tous les patients avaient un score de 0 ou 1 sur l'échelle de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) à l'inclusion. La localisation de la tumeur primaire était l'estomac (71,0%), la jonction gastro-œsophagienne (28,6%) ou les 2 (0,4%). Le nombre médian de lignes de traitement antérieurement conduites pour traiter la maladie métastatique était égal à 3. Presque tous les patients (99,8%) avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, 100% des patients avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de platine et 90,5% avaient préalablement reçu une chimiothérapie à base de taxane. Environ la moitié des patients (55,4%) avaient préalablement reçu de l'irinotecan, 33,3% avaient préalablement reçu du ramucirumab et 16,6% avaient préalablement reçu une thérapie ciblant HER2. Après randomisation, les deux groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie.

Une analyse de la SG de l'étude réalisée comme prévu sur 76% (N = 384) des événements, a démontré un bénéfice statistiquement significatif sur la SG pour le groupe Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS avec un hazard ratio (HR) de 0,69 (intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [0,56 ; 0,85] ; p-values uni et bilatérales respectivement de 0,0003 et 0,0006) correspondant à une réduction du risque de décès de 31% dans le groupe Lonsurf. La SG médiane était de 5,7 mois (IC 95% [4,8, 6,2]) dans le groupe Lonsurf *versus* 3,6 mois (IC 95% [3,1, 4,1]) dans le groupe placebo, avec un taux de survie à 1 an de respectivement 21,2% et 13,0%. La SSP a été significativement améliorée chez les patients recevant le traitement Lonsurf + MSS par rapport au groupe placebo + MSS (HR = 0,57 ; IC 95% [0,47 ; 0,70]; p < 0,0001) – (voir tableau 9, figure 5 et figure 6).

**Tableau 9 – Résultats d'efficacité issus de l'étude clinique de Phase III (TAGS) chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique**

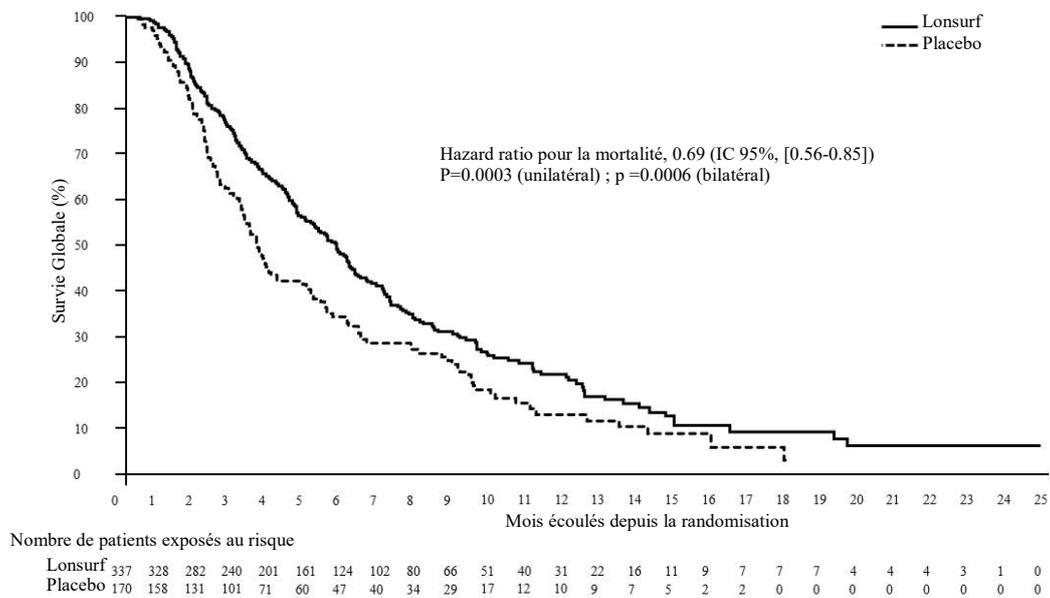
	<b>Lonsurf + MSS (N=337)</b>	<b>Placebo + MSS (N=170)</b>
<b>Survie globale</b>		
Nombre de décès, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
SG médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	5,7 [4,8 ; 6,2]	3,6 [3,1 ; 4,1]
Hazard ratio [IC 95%]	0,69 [0,56 ; 0,85]	
P-Value <sup>c</sup>	0,0003 (test unilatéral) et 0,0006 (test bilatéral)	
<b>Survie sans progression</b>		
Nombre de progressions ou de décès, N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
SSP médiane (mois) <sup>a</sup> [IC 95%] <sup>b</sup>	2,0 [1,9 ; 2,3]	1,8 [1,7 ; 1,9]
Hazard ratio [IC95%]	0,57 [0,47 ; 0,70]	
P-Value <sup>c</sup>	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	

<sup>a</sup> estimations Kaplan-Meier

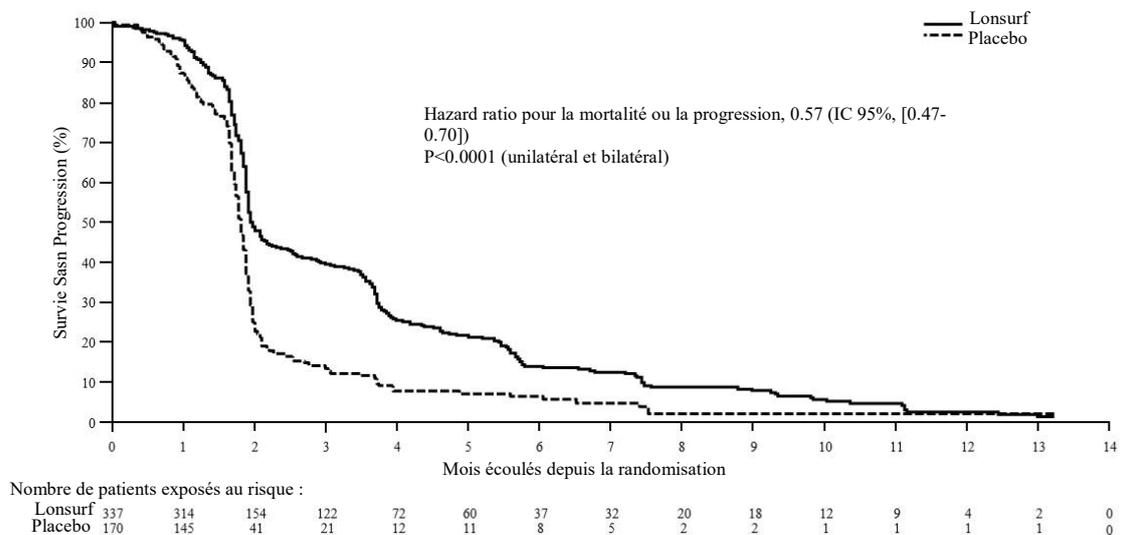
<sup>b</sup> Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

<sup>c</sup> test du log-rank stratifié (strates : région, statut ECOG à l'inclusion, traitement antérieur par ramucirumab)

**Figure 5 – Survie Globale (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique (TAGS)**



**Figure 6 – Survie Sans Progression (courbes de Kaplan-Meier) chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique (TAGS)**



L'effet bénéfique sur les critères de SG et de SSP a été observé de façon constante dans toutes les strates de randomisation et dans la plupart des sous-groupes prédéfinis, incluant le sexe, l'âge (< à 65 ans ou ≥ à 65 ans), l'origine ethnique, le score sur l'échelle de performance ECOG, le traitement antérieur par ramucirumab, le traitement antérieur par irinotecan, le nombre de protocoles de traitement antérieurs (2, 3, ≥4), un antécédent de gastrectomie, la localisation de la tumeur primaire (estomac, jonction gastro-oesophagienne) et le statut HER2.

Le TRG (réponse complète + réponse partielle) n'était pas significativement plus élevé chez les patients traités avec Lonsurf (4,5% versus 2,1%,  $p = 0,2833$ ) mais le TCM (réponse complète, ou réponse partielle, ou stabilisation de la maladie) était significativement plus élevé chez les patients traités avec Lonsurf (44,1% versus 14,5%,  $p < 0,0001$ ).

La durée médiane de passage à un score supérieur ou égal à 2 sur l'échelle de performance ECOG était de 4,3 mois dans le groupe Lonsurf versus 2,3 mois dans le groupe placebo, avec un hazard ratio de 0,69 (IC 95% [0,562 ; 0,854]),  $p = 0,0005$ .

## Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lonsurf dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire et du cancer gastrique métastatique réfractaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## Sujets âgés

Il n'existe que des données limitées chez des patients traités par Lonsurf âgés de 75 ans et plus :

- 87 patients (10%) dans le pool des données des études TAGS et RECOURSE, parmi lesquels 2 patients étaient âgés de 85 ans et plus. L'efficacité de Lonsurf sur la SG était similaire chez les patients âgés de moins de 65 ans et chez ceux âgés de 65 ans et plus.
- 58 patients (12 %) étaient âgés de 75 ans et plus, dont 1 patient âgé de 85 ans ou plus dans l'étude SUNLIGHT. L'effet de Lonsurf en association au bévacizumab sur la survie globale était similaire chez les patients âgés de < 65 ans et de  $\geq$  65 ans.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale de Lonsurf avec de la trifluridine marquée au carbone 14 ( $[^{14}\text{C}]$ -trifluridine), au moins 57 % de la dose de trifluridine administrée ont été absorbés et seulement 3% sont excrétés dans les selles. Après administration orale de Lonsurf avec du chlorhydrate de tipiracil marqué au carbone 14 ( $[^{14}\text{C}]$ -chlorhydrate de tipiracil), au moins 27% de la dose de chlorhydrate de tipiracil administrée ont été absorbés et 50 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les selles, ce qui suggère que l'absorption gastro-intestinale du chlorhydrate de tipiracil est modérée.

Après administration d'une dose unique de Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) chez des patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, les temps moyens nécessaires pour atteindre les pics de concentration plasmatique ( $t_{\text{max}}$ ) de trifluridine et de chlorhydrate de tipiracil étaient respectivement d'environ 2 et 3 heures.

Dans les analyses pharmacocinétiques, après l'administration de doses répétées de Lonsurf (selon un cycle de 28 jours répété toutes les 4 semaines prévoyant l'administration d'une dose de  $35 \text{ mg/m}^2$ , 2 fois / jour sur les 5 premiers jours de chacune des 2 premières semaines, suivis de 2 jours sans traitement, puis 14 jours sans traitement), l'aire sous la courbe jusqu'à la dernière concentration mesurable ( $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ ) de trifluridine a été environ 3 fois plus élevée après administration de doses répétées (Jour 12 du cycle 1) qu'après administration d'une dose unique (1<sup>er</sup> jour du cycle 1). De même, le pic de concentration plasmatique ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) de trifluridine a été environ 2 fois plus élevé.

Cependant, il n'y a pas d'accumulation de chlorhydrate de tipiracil ni de trifluridine lors de l'administration de cycles successifs (Jour 12 des cycles 2 et 3) de Lonsurf. Après administration de doses répétées de Lonsurf, à raison de  $35 \text{ mg/m}^2$  deux fois par jour, chez des patients porteurs de tumeurs solides de stade avancé, les temps moyens nécessaires pour atteindre les pics de concentration plasmatique ( $t_{\text{max}}$ ) de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil étaient respectivement d'environ 2 heures et 3 heures.

### *Rôle du chlorhydrate de tipiracil*

Une administration d'une dose unique de Lonsurf ( $35 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ ) multiplie par 37 l' $\text{AUC}_{0-\text{last}}$  moyen de la trifluridine et multiplie par 22 son  $\text{C}_{\text{max}}$ , avec une variabilité réduite, comparativement aux chiffres observés lorsque la trifluridine est administrée seule ( $35 \text{ mg/m}^2 /\text{dose}$ ).

### *Effet de la prise alimentaire*

Après administration d'une dose unique de  $35 \text{ mg/m}^2$  de Lonsurf à 14 patients porteurs de tumeurs solides ayant préalablement pris un repas standardisé riche en calories et en matières grasses, l'aire

sous la courbe de concentration en fonction du temps (AUC) de la trifluridine n'a pas été modifiée. Cependant les valeurs du  $C_{\max}$  de la trifluridine, du  $C_{\max}$  du chlorhydrate de tipiracil et de l'AUC du chlorhydrate de tipiracil étaient diminuées d'environ 40% par rapport aux valeurs observées suite à l'administration du médicament à jeun. Lors des essais cliniques, Lonsurf a été administré dans l'heure qui suivait la fin des repas du matin et du soir (voir rubrique 4.2).

### Distribution

La fraction de trifluridine liée aux protéines plasmatiques humaines dépasse 96% et la trifluridine se lie principalement à l'albumine sérique. La fraction de chlorhydrate de tipiracil liée aux protéines plasmatiques est inférieure à 8%. Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé, le volume de distribution apparent (Vd / F) était égal à 21 l pour la trifluridine et à 333 l pour le chlorhydrate de tipiracil.

### Biotransformation

La trifluridine est principalement métabolisée en FTY, un composé inactif, par la TPase. La trifluridine absorbée est métabolisée et excrétée dans les urines sous forme de FTY et d'isomères de trifluridine-glucuronide. D'autres métabolites mineurs, le 5-carboxyuracil et le 5-carboxy-2'-désoxyuridine ont également été détectés, mais à des taux faibles ou à l'état de traces dans le plasma et les urines.

Le chlorhydrate de tipiracil n'est pas métabolisé en présence de fraction intracellulaire S9 issue de foie humain ni lors de la mise en présence d'hépatocytes humains cryoconservés. Le chlorhydrate de tipiracil et le 6-hydroxyméthyluracile sont systématiquement les composé et métabolite majoritairement détectés dans le plasma, les urines et les selles.

### Élimination

Après l'administration de doses répétées de Lonsurf à la posologie recommandée, les délais moyens nécessaires pour que la concentration plasmatique de trifluridine diminue de moitié pendant la phase d'élimination ( $t_{1/2}$ ) étaient égaux à 1,4 heure au Jour 1 du cycle 1, et à 2,1 heures au Jour 12 du cycle 1. Pour le chlorhydrate de tipiracil, les  $t_{1/2}$  moyens s'élevaient à 2,1 heures au Jour 1 du cycle 1 et à 2,4 heures au Jour 12 du cycle 1.

Après administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m<sup>2</sup>) chez des patients porteurs de tumeurs solides à un stade avancé, la clairance plasmatique après administration orale (CL / F) était égale à 10,5 l/h pour la trifluridine et à 109 l/h pour le chlorhydrate de tipiracil. Après une administration orale unique de Lonsurf contenant de la [<sup>14</sup>C]-trifluridine, l'excrétion totale cumulée du marqueur radioactif s'élevait à 60% de la dose administrée. La majorité de la fraction de produit marqué récupérée dans les urines (55% de la dose) avait été éliminée sous 24 heures. La fraction excrétée dans les selles ainsi que la fraction excrétée *via* l'air expiré représentaient toutes deux moins de 3% de la dose administrée. Après administration orale unique de Lonsurf avec du [<sup>14</sup>C]-chlorhydrate de tipiracil, la part de composé radio-marqué excrété s'élevait à 77% de la dose initialement administrée dont 27% dans les urines et 50% dans les selles.

### Linéarité/non-linéarité

Dans une étude de recherche de dose (15 à 35 mg/m<sup>2</sup> 2 fois / jour), l'AUC de la trifluridine calculée entre les temps  $t_0$  et le temps correspondant à 10h après l'administration (AUC<sub>0-10</sub>) tendait à augmenter de façon plus importante que ce qui était susceptiblement attendu du fait de l'augmentation de la dose elle-même. Cependant, la clairance plasmatique après administration orale (CL / F) et le volume de distribution apparent (Vd / F) de la trifluridine étaient globalement constants sur un intervalle de doses allant de 20 à 35 mg/m<sup>2</sup>. Comme pour les autres paramètres concernant la trifluridine et le chlorhydrate de tipiracil, ces données semblent être proportionnelles à la dose.

## Pharmacocinétique dans les populations particulières

### *Âge, sexe et différence ethnique*

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe et les différences ethniques n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la trifluridine ou du chlorhydrate de tipiracil.

### *Insuffisance rénale*

Parmi les 533 patients de l'étude de RECOURSE qui ont reçu un traitement par Lonsurf, 306 (57%) patients avaient une fonction rénale normale ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min), 178 (33%) avaient une insuffisance rénale légère ( $60 \leq CL_{Cr} \leq 89$  ml/min), et 47 (9 %) avaient une insuffisance rénale modérée ( $30 \leq CL_{Cr} \leq 59$  ml/min). Les données étaient manquantes pour 2 patients. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'ont pas été inclus dans l'étude.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au Lonsurf chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ( $60 \leq CL_{Cr} \leq 89$  ml/min) était similaire à l'exposition observée chez les patients ayant une fonction rénale normale ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min). Une exposition plus élevée de Lonsurf a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $30 \leq CL_{Cr} \leq 59$  ml/min).

La  $CL_{Cr}$  estimée était une covariable significative pour la valeur de la  $CL / F$  de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil dans les deux modèles finalement établis.

Les rapports relatifs moyens des AUC observées chez les patients ayant une insuffisance légère ( $n = 38$ ) et modérée ( $n = 16$ ), et des AUC observées chez les patients ayant une fonction rénale normale ( $n = 84$ ) étaient respectivement de 1,31 et 1,43 pour la trifluridine, et respectivement de 1,34 et 1,65 pour le chlorhydrate de tipiracil.

La pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil a été évaluée dans une étude spécifique chez des patients ayant un cancer et présentant une fonction rénale normale ( $CL_{Cr} \geq 90$  mL/min,  $N=12$ ), une insuffisance rénale légère ( $60 \leq CL_{Cr} \leq 89$  mL/min,  $N=12$ ), une insuffisance rénale modérée ( $30 \leq CL_{Cr} \leq 59$  mL/min,  $N=11$ ) ou une insuffisance rénale sévère ( $15 \leq CL_{Cr} \leq 29$  mL/min,  $N=8$ ). Les patients avec insuffisance rénale sévère ont reçu une dose d'initiation ajustée de 20 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour (diminuée à 15 mg/m<sup>2</sup>, 2 fois par jour, en fonction de l'état de santé et de la tolérance du patient). L'effet de l'altération de la fonction rénale après administration répétée a résulté en une augmentation de l'exposition totale à la trifluridine d'un facteur 1.6 et 1.4 chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère respectivement comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ; le  $C_{max}$  est resté similaire. L'exposition totale au chlorhydrate de tipiracil chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère était, respectivement, 2,3 et 4,1 fois plus importante après administration répétée que chez les patients avec fonction rénale normale ; ceci étant lié à la diminution plus importante de la clairance avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale. La pharmacocinétique du chlorhydrate de tipiracil et de la trifluridine n'a pas été étudiée chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale (patients ayant une clairance de la créatinine [ $CL_{Cr}$ ] < 15 ml/min ou pour lesquels des dialyses sont nécessaires) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### *Insuffisance hépatique*

Selon une analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de la fonction hépatique dont les phosphatases alcalines (PAL 36-2322 U/l), l'aspartate aminotransférase (ASAT 11-197 U/l), l'alanine aminotransférase (ALAT 5-182 U/l) et la bilirubine totale (0,17-3,20 mg/dl) n'étaient pas des covariables significatives pour les paramètres pharmacocinétiques de la trifluridine ou du chlorhydrate de tipiracil. L'albumine sérique a été identifiée comme facteur affectant la clairance de la trifluridine selon une corrélation négative. Pour les valeurs faibles de l'albumine allant de 2,2 à 3,5 g/dl, les valeurs correspondantes de clairance plasmatique de la trifluridine variaient de 4,2 à 3,1 L/h.

Dans une étude dédiée, la pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil ont été évalués chez des patients atteints de cancer présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (respectivement critères groupe B et C du National Cancer Institute (NCI)) et chez des patients ayant une fonction hépatique normale. Sur la base de données limitée et avec une variabilité considérable,

aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour la pharmacocinétique chez les patients présentant une fonction hépatique normale par rapport aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune corrélation n'a été observée pour la trifluridine et le chlorhydrate de tipiracil entre les paramètres de la pharmacocinétique et l'ASAT et/ou la bilirubine totale du sang. Le temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) et le taux d'accumulation de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil ont été similaires chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée et chez ceux ayant une fonction hépatique normale. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.2).

### *Gastrectomie*

L'influence de la gastrectomie sur les paramètres pharmacocinétiques n'a pas pu être étudiée dans l'analyse de pharmacocinétique de population du fait du faible nombre de patients ayant subi une gastrectomie (1% de la population étudiée totale).

### Etudes d'interactions *in vitro*

La trifluridine est un substrat de la TPase, mais n'est pas métabolisée par le cytochrome P450 (CYP). Le chlorhydrate de tipiracil n'est ni métabolisé en présence de fraction intracellulaire S9 issue de foie humain, ni lors de la mise en présence d'hépatocytes humains cryoconservés.

Lors de la réalisation des études menées *in vitro*, la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-[trifluorométhyl] uracile (ou FTY, un métabolite inactif de la trifluridine) n'ont pas inhibé l'activité des isoformes humaines du cytochrome P450 testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5). Une évaluation *in vitro* indique que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY ne sont pas à l'origine d'un effet inducteur de l'activité des isoformes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4/5 du cytochrome P450 humain. Ainsi aucune interaction médicamenteuse liée à des mécanismes d'induction ou d'inhibition du CYP n'est à craindre du fait de l'administration de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil.

L'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur des transporteurs d'absorption et d'efflux humains a été testé en conditions *in vitro* (l'effet de la trifluridine a été testé vis-à-vis des transporteurs MDR1, OATP1B1, OATP1B3 et BCRP ; celui du chlorhydrate de tipiracil a été testé vis-à-vis des transporteurs OAT1, OAT3, OCT2, MDR1 et BCRP). Excepté pour les transporteurs OCT2 et MATE1, ni la trifluridine, ni le chlorhydrate de tipiracil n'ont eu d'effet inhibiteur ou de substrat vis-à-vis des transporteurs testés. Un effet inhibiteur du chlorhydrate de tipiracil vis-à-vis des transporteurs OCT2 et MATE1 a été constaté en condition *in vitro*, mais à des concentrations sensiblement plus élevées que la C<sub>max</sub> du plasma humain à l'état stable. Ainsi, une interaction avec d'autres médicaments liée à l'inhibition de l'un de ces deux transporteurs OCT2 et MATE1 par le chlorhydrate de tipiracil est peu probable lors du traitement par Lonsurf aux doses recommandées. Le transport du chlorhydrate de tipiracil par OCT2 et MATE1 pourrait cependant être affecté si Lonsurf était administré de façon concomitante à des inhibiteurs des transporteurs OCT2 et MATE1.

### Relations pharmacocinétique/ pharmacodynamique

L'efficacité et la sécurité de Lonsurf dans le cancer colorectal métastatique ont été comparées entre deux groupes de patients soumis à des expositions différentes, en termes d'AUC de la trifluridine : le groupe à forte exposition était défini comme soumis à une exposition à la trifluridine correspondant à une valeur d'AUC supérieure à la médiane relevée dans la population totale et le groupe à faible exposition était défini comme soumis à une exposition à la trifluridine correspondant à une valeur d'AUC de la trifluridine inférieure ou égale à la valeur médiane relevée dans la population totale. Les résultats sur le critère de la SG sont apparus plus favorables dans le groupe soumis à une forte exposition : SG médiane égale à 9,3 mois *versus* 8,1 mois pour le groupe soumis à une faible exposition. Les résultats ont cependant été meilleurs, et ce tout au long de la période de suivi, pour les deux groupes exposés à la trifluridine comparativement aux résultats relevés dans le groupe placebo. L'incidence des neutropénies de Grade  $\geq 3$  était plus importante au sein du groupe de patients

fortement exposés à la trifluridine (47,8%) comparativement au groupe de patients faiblement exposés (30,4%).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité à doses répétées

L'évaluation toxicologique de l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil a été réalisée chez des rats, des chiens et des singes. Les systèmes lymphatique et hématopoïétique ainsi que le tractus gastro-intestinal ont été identifiés comme étant des organes cibles. Tous les effets, notamment leucopénie, anémie, hypoplasie de la moelle osseuse, modifications atrophiques dans les tissus lymphatiques et hématopoïétiques ainsi que toxicité au niveau du tractus gastro-intestinal ont été réversibles dans les 9 semaines après l'arrêt du traitement.

Blanchiment, fracture et malocclusion ont été observés sur les dents de rats traités avec l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil. Un effet sur la croissance des dents ne peut pas être exclu chez l'Homme, mais cet effet n'a pas été retrouvé chez les jeunes singes adultes, et peut donc être spécifique aux rongeurs.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme n'a évalué le potentiel carcinogène de l'association trifluridine / chlorhydrate de tipiracil chez les animaux. La trifluridine s'est révélée génotoxique lors d'un test de mutation réverse effectué chez les bactéries, lors d'un test d'aberration chromosomique sur cellules de mammifères en culture, et lors d'un test sur micronoyaux de cellules de souris. Par conséquent, Lonsurf doit être considéré comme potentiellement cancérigène.

#### Diminution de la fertilité

Les résultats obtenus chez l'animal n'ont pas montré d'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur la fertilité des rats mâles et femelles. Chez les rats femelles, une augmentation du nombre de corps jaunes et du nombre d'embryons implantés a été observée à des doses élevées, mais la fertilité des femelles n'a pas été affectée (voir rubrique 4.6). Il a été mis en évidence, lors de tests menés sur des rates gravides, que Lonsurf pouvait être à l'origine d'une létalité embryo-foetale et d'une toxicité foetale lorsqu'il était administré à des niveaux inférieurs à l'exposition utilisée en clinique. Aucune étude péri / postnatale de toxicité sur le développement n'a été effectué.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon pré-gélatinisé (maïs)

Acide stéarique

#### Pelliculage

*Lonsurf 15 mg / 6,14 mg comprimés pelliculés*

Hypromellose

Macrogol (8000)

Dioxyde de titane (E171)

Stéarate de magnésium

*Lonsurf 20 mg / 8,19 mg comprimés pelliculés*

Hypromellose

Macrogol (8000)

Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Stéarate de magnésium

#### Encre d'impression

Gomme-laque  
Oxyde fer rouge (E172)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Laque aluminique d'indigotine (carmin d'indigo, E132)  
Cire de carnauba  
Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Blisters aluminium/aluminium avec un agent déshydratant (oxyde de calcium) et contenant 10 comprimés.

Chaque boîte contient 20, 40 ou 60 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Se laver les mains après manipulation des comprimés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
France

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1096/001-006

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25 avril 2016

Date du dernier renouvellement : 14 décembre 2020

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> et sur le site internet de l'ANSM <http://ansm.sante.fr/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
France

Servier (Ireland) Industries Limited  
Gorey Road,  
Arklow,  
Co. Wicklow,  
Y14 E284,  
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg, comprimés pelliculés  
trifluridine/tipiracil

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de trifluridine et 6,14 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés  
40 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

20 comprimés pelliculés : EU/1/16/1096/001  
40 comprimés pelliculés : EU/1/16/1096/002  
60 comprimés pelliculés : EU/1/16/1096/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**Plaquette thermoformée**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lonsurf 15 mg / 6,14 mg, comprimés pelliculés  
trifluridine/tipiracil

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les Laboratoires Servier

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Boîte****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lonsurf 20 mg / 8,19 mg, comprimés pelliculés  
trifluridine/tipiracil

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de trifluridine et 8,19 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés pelliculés  
40 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
France

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

20 comprimés pelliculés : EU/1/16/1096/004  
40 comprimés pelliculés : EU/1/16/1096/005  
60 comprimés pelliculés : EU/1/16/1096/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lonsurf 20 mg / 8,19 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**Plaquette thermoformée**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lonsurf 20 mg / 8,19 mg, comprimés pelliculés  
trifluridine/tipiracil

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les Laboratoires Servier

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg, comprimés pelliculés**

**Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg, comprimés pelliculés**

trifluridine / tipiracil

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Lonsurf et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lonsurf ?
3. Comment prendre Lonsurf ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lonsurf ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Lonsurf et dans quel cas est-il utilisé ?**

Lonsurf est une chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer qui appartient à un groupe de médicaments appelés « médicaments cytostatiques antimétabolites ».

Lonsurf contient 2 substances actives différentes : la trifluridine et le tipiracil.

- La trifluridine empêche la croissance des cellules cancéreuses.
- Le tipiracil empêche la dégradation de la trifluridine dans l'organisme, ce qui prolonge l'action de la trifluridine.

Lonsurf est utilisé chez l'adulte pour traiter le cancer du côlon ou du rectum, parfois appelé « cancer colorectal » et le cancer de l'estomac (incluant le cancer de la jonction entre l'œsophage et l'estomac).

- Il est utilisé lorsque le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases).
- Il est utilisé lorsque d'autres traitements n'ont pas été efficaces ou qu'ils ne sont pas appropriés pour vous.

Lonsurf peut être administré en association au bévacizumab. Il est important que vous lisiez également la notice du bévacizumab. Si vous avez des questions concernant ce médicament, demandez à votre médecin.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lonsurf ?**

##### **Ne prenez jamais Lonsurf**

- si vous êtes allergique à la trifluridine ou au tipiracil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Ne prenez jamais Lonsurf si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin avant de prendre Lonsurf.

## **Avvertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Lonsurf si :

- vous avez des problèmes au niveau des reins,
- vous avez des problèmes au niveau du foie.

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Lonsurf.

Le traitement pourrait provoquer les effets indésirables suivants (voir rubrique 4) :

- une diminution du nombre de certains globules blancs (*neutropénie*) qui sont des cellules importantes pour protéger l'organisme contre les infections bactériennes et fongiques. En conséquences de la neutropénie, une fièvre (*neutropénie fébrile*) et une infection du sang (*choc septique*) peuvent se produire .
- une diminution du nombre de globules rouges (*anémie*).
- une diminution du nombre de plaquettes dans le sang (*thrombopénie*) qui sont des cellules importantes pour arrêter les saignements, et qui agissent *via* agrégation et coagulation au niveau des lésions des vaisseaux sanguins.
- des troubles gastro-intestinaux.

## **Suivi médical**

Votre médecin vous prescrira des analyses sanguines avant chaque cycle de traitement par Lonsurf.

Vous commencerez un nouveau cycle toutes les 4 semaines. Les analyses sont nécessaires car Lonsurf peut parfois affecter les cellules sanguines.

## **Enfants et adolescents**

Ce médicament n'est pas indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, car il pourrait ne pas avoir d'effet ou ne pas être toléré.

## **Autres médicaments et Lonsurf**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou un médicament à base de plantes. En effet, Lonsurf peut affecter l'effet d'autres médicaments, tout comme les autres médicaments peuvent affecter l'effet de Lonsurf.

Informez notamment votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez des médicaments utilisés pour le traitement du VIH tels que la zidovudine, car il se pourrait que ces traitements ne soient pas efficaces si vous prenez Lonsurf. Parlez-en à votre médecin qui pourra modifier votre traitement anti-VIH.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Lonsurf.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Lonsurf pourrait être nocif pour votre enfant à naître.

Si vous tombez enceinte, votre médecin devra déterminer avec vous si les bénéfices du traitement par Lonsurf sont supérieurs au risque pour le fœtus.

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez Lonsurf car aucune information n'est disponible sur le passage de ce médicament dans le lait maternel.

## **Contraception**

Vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement, car Lonsurf pourrait être nocif pour votre enfant à naître.

Vous et votre partenaire devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant toute la durée du traitement et également pendant les 6 mois suivant l'arrêt du médicament. Si vous ou votre partenaire tombez enceinte au cours de cette période, vous devez immédiatement en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Fertilité**

Lonsurf peut affecter votre capacité à avoir un enfant. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets de Lonsurf sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines ne sont pas connus. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous ressentez des symptômes qui affectent votre capacité à vous concentrer et à réagir.

### **Lonsurf contient du lactose**

Lonsurf contient du lactose. Si votre médecin vous avait fait savoir que vous étiez intolérant à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Lonsurf ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

### **Quelle dose prendre ?**

- Votre médecin déterminera la dose appropriée pour vous – elle dépend de votre poids et de votre taille ainsi que des problèmes rénaux si vous en avez.
- Lonsurf existe sous 2 dosages différents. Votre médecin peut vous prescrire les 2 dosages pour parvenir à la posologie prescrite.
- Votre médecin vous indiquera combien de comprimés prendre à chaque prise.
- Vous devrez prendre le traitement 2 fois par jour.

### **Quand prendre Lonsurf ?**

Vous devrez prendre Lonsurf sur 10 jours pendant les 2 premières semaines, s'en suivront ensuite 2 semaines sans traitement. Cette période de 4 semaines est appelée un « cycle ».

Voici le schéma posologique détaillé :

- Semaine 1
  - Prendre le traitement 2 fois par jour pendant 5 jours,
  - puis 2 jours sans traitement.
- Semaine 2
  - Prendre le traitement 2 fois par jour pendant 5 jours,
  - puis 2 jours sans traitement.
- Semaine 3
  - Aucune prise.
- Semaine 4
  - Aucune prise.

Puis vous débuterez un nouveau cycle de 4 semaines suivant le même schéma posologique.

### **Comment prendre Lonsurf ?** • Prenez ce médicament par voie orale.

- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Prenez le traitement dans l'heure suivant vos repas du matin et du soir.
- Lavez-vous les mains après avoir manipulé les comprimés.

### **Si vous avez pris plus de Lonsurf que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Lonsurf que vous n'auriez dû, prévenez un médecin ou rendez vous immédiatement à l'hôpital. Prenez vos boîtes de médicament avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre Lonsurf**

Si vous avez oublié de prendre une dose, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde lorsqu'il est pris seul ou en association au bévacizumab :

##### Effets secondaires graves

**Prévenez immédiatement votre médecin** si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants (de nombreux effets indésirables sont détectables dans les analyses biologiques, comme par exemple ceux affectant vos cellules sanguines) :

- Neutropénie (*très fréquent*), neutropénie fébrile (*fréquent*) et choc septique *rare*). Les signes comportent des frissons, de la fièvre, une transpiration ou d'autres signes d'infection bactérienne ou fongique (voir rubrique 2).
- Anémie (*très fréquent*). Les signes comportent une sensation d'essoufflement, de la fatigue ou une pâleur de la peau (voir rubrique 2).
- Vomissements (*très fréquent*) et diarrhées (*très fréquent*), qui pourraient entraîner une déshydratation en cas de sévérité ou de persistance.
- Troubles gastro-intestinaux sévères : douleurs abdominales (*fréquent*), ascite (*rare*), inflammation du côlon (*peu fréquent*), inflammation aiguë du pancréas (*rare*), iléus (*peu fréquent*) et subiléus (*rare*). Les signes comportent une douleur intense au niveau de l'estomac ou de l'abdomen qui peut être associée avec des vomissements, une interruption totale ou partielle du transit intestinal, de la fièvre ou un gonflement de l'abdomen.
- Thrombopénie (*très fréquent*). Les signes comportent des ecchymoses ou des saignements inhabituels (voir section 2).
- Embolie pulmonaire (*peu fréquent*) : caillots sanguins dans les poumons. Les signes comportent un essoufflement et une douleur dans la poitrine ou dans les jambes.
- Une pneumopathie interstitielle a été signalée chez des patients traité par le médicament. Les signes comportent une difficulté à respirer, un essoufflement, une toux ou de la fièvre.

Certains de ces effets indésirables graves pourraient être fatals.

##### Autres effets secondaires

Prévenez votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants. La plupart des effets indésirables sont détectables dans les analyses biologiques, comme par exemple ceux affectant les cellules sanguines. Votre médecin les recherchera dans vos résultats d'analyse biologiques.

##### Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10)

- Perte de l'appétit
- Sensation de fatigue intense
- Nausées
- Diminution du nombre de globules blancs appelés leucocytes pouvant augmenter votre risque d'infections
- Gonflement des muqueuses de la bouche

##### Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- Fièvre
- Perte de cheveux
- Perte de poids
- Altération du goût

- Constipation
- Sensation général de malaise
- Taux faible d'albumine dans le sang
- Elévation du taux de bilirubine dans le sang pouvant provoquer un jaunissement de la peau ou des yeux
- Diminution du nombre de globules blancs appelés lymphocytes pouvant augmenter votre risque d'infections
- Gonflement des mains, des jambes ou des pieds
- Douleurs ou problèmes buccaux
- Gonflement des muqueuses qui peuvent être situées à l'intérieur du nez, de la gorge, des yeux, du vagin, des poumons ou de l'intestin
- Elévation des enzymes produites par le foie
- Présence de protéines dans les urines
- Eruption cutanée, démangeaisons ou peau sèche
- Sensation d'essoufflement, infection des voies aériennes ou des poumons, infections respiratoires
- Infections virales
- Douleur dans les articulations
- Sensation vertigineuse, maux de tête
- Pression artérielle élevée
- Ulcères de la bouche
- Douleur musculaire

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

- Pression artérielle faible
- Résultats d'examens sanguins indiquant des troubles de la coagulation pouvant vous faire saigner plus facilement
- Battements cardiaques plus notables que d'habitude, douleurs à la poitrine
- Augmentation ou diminution anormale du rythme des battements du cœur
- Elévation du nombre des globules blancs
- Elévation du nombre des globules blancs appelés monocytes
- Elévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase
- Taux faibles de phosphates, de sodium, de potassium ou de calcium dans le sang
- Diminution du nombre de globules blancs appelés monocytes pouvant augmenter votre risque d'infections,
- Taux de sucre élevé (*hyperglycémie*), élévation du taux d'urée, de créatinine ou de potassium dans le sang
- Résultats d'analyses sanguines révélant une réaction inflammatoire (augmentation de la protéine C réactive ou CRP)
- Vertiges
- Ecoulement nasal, saignement de nez, problèmes de sinus
- Maux de gorge, voix rauque, modification de la voix
- Rougeurs, démangeaisons à l'œil, infections des yeux, larmoiements
- Déshydratation
- Ballonnements, flatulences, indigestion
- Inflammation au niveau de la partie basse du tractus digestif
- Gonflement ou saignements intestinaux
- Inflammation ou augmentation de l'acidité de l'estomac ou de l'œsophage, reflux gastro-œsophagien
- Langue douloureuse, hauts-le-cœur
- Carie dentaire, problèmes dentaires, infections des gencives
- Rougeur de la peau
- Douleur ou inconfort dans vos bras ou vos jambes
- Douleur y compris douleur liée au cancer

- Douleur osseuse, faiblesse musculaire ou spasmes
- Sensation d'avoir froid
- Zona (douleur cutanée et éruptions formant des vésicules sur la peau au niveau des fibres nerveuses affectées par l'inflammation nerveuse liée au virus herpès zoster)
- Maladie du foie
- Inflammation ou infection des voies biliaires
- Insuffisance rénale
- Toux, infection des sinus ou de la gorge
- Infection de la vessie
- Présence de sang dans les urines
- Troubles de la miction (rétention urinaire), perte du contrôle de la vessie (incontinence)
- Modifications du cycle menstruel
- Anxiété
- Troubles neurologiques non sévères
- Démangeaisons et éruptions cutanées, urticaire, acné
- Transpiration supérieure à l'habitude, problèmes d'ongles
- Difficultés à dormir ou à s'endormir
- Sensation d'engourdissement ou de picotement dans les mains ou les pieds
- Rougeur, gonflement, douleur au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds (« syndrome main-pied »)

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Inflammation et infection intestinales
- Pied d'athlète (infection fongique au niveau des pieds), infections à levures
- Diminution du nombre de globules blancs appelés granulocytes pouvant augmenter votre risque d'infections,
- Gonflement ou douleurs au niveau des gros orteils
- Gonflement dans les articulations
- élévation du taux de sel dans le sang
- Désagréable sensation de brûlure, augmentation ou perte de la sensibilité au toucher, sensation désagréable au toucher
- Évanouissement (syncope)
- Troubles de la vision tels que vision floue, vision double, baisse de la vue, cataracte
- Sécheresse oculaire
- Douleur à l'oreille
- Inflammation au niveau de la partie haute du tractus digestif
- Douleur au niveau des parties haute ou basse du tractus digestif
- Accumulation de liquide dans les poumons
- Mauvaise haleine, problèmes de gencives, saignement des gencives
- Polypes à l'intérieur de la bouche
- Inflammation ou saignements intestinaux
- Dilatation des voies biliaires
- Rougeurs de la peau, cloques, peau qui pèle
- Sensibilité à la lumière
- Inflammation de la vessie
- Modification des test urinaires
- Formation de caillots de sang, par exemple dans le cerveau ou les jambes
- Perturbation du tracé du rythme cardiaque (électrocardiogramme - ECG)
- Taux faible de protéines totales dans le sang

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#)

décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Lonsurf ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le carton d'emballage extérieur ou sur la plaquette thermoformée après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Lonsurf

#### Comprimé pelliculé de Lonsurf 15 mg/6,14 mg

- Les substances actives sont la trifluridine et le tipiracil. Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de trifluridine et 6,14 mg de tipiracil.
- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé (maïs), acide stéarique (voir section 2 « Lonsurf contient du lactose »).

- Pelliculage : hypromellose, macrogol (8000), dioxyde de titane (E171) et stéarate de magnésium.
- Encre d'impression : gomme, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), laque aluminique de carmin d'indigo (E132), cire de carnauba et talc.

#### Comprimé pelliculé de Lonsurf 20 mg/8,19 mg

- Les substances actives sont la trifluridine et le tipiracil. Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de trifluridine et 8,19 mg de tipiracil.
- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon pré-gélatinisé (maïs), acide stéarique (voir section 2 « Lonsurf contient du lactose »).
- Pelliculage : hypromellose, macrogol (8000), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172) et stéarate de magnésium.
  - Encre d'impression : gomme, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), laque aluminique de carmin d'indigo (E132), cire de carnauba et talc.

### Qu'est-ce que Lonsurf ? Et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés de Lonsurf 15 mg/6,14 mg sont blancs, biconvexes, ronds, pelliculés, et affichent les inscriptions «15» sur une face, « 102 » et « 15 mg » sur l'autre face, imprimées à l'encre grise.
- Les comprimés de Lonsurf 20 mg/8,19 mg sont de couleur rouge pâle, biconvexes, ronds, pelliculés, et affichent les inscriptions «20» sur une face, « 102 » et « 20 mg » sur l'autre face, imprimées à l'encre grise.

Chaque boîte contient 20 comprimés pelliculés (2 plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacun), 40 comprimés pelliculés (4 plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacun) ou 60 comprimés pelliculés (6 plaquettes thermoformées de 10 comprimés chacun). Le film constituant chaque plaquette thermoformée contient un dessiccant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
France

#### **Fabricant**

Les Laboratoires Servier Industrie  
905, route de Saran  
45520 Gidy  
France

Servier (Ireland) Industries Limited  
Gorey Road,  
Arklow,  
Co. Wicklow,  
Y14 E284,  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

#### **Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

#### **Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

#### **Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

#### **Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel: +372 664 5040

#### **Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

#### **Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: +356 21 22 01 74

#### **Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

#### **Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

#### **Österreich**

Servier Austria GmbH

Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.

Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier

Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.

Tel.: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.

Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia

Tel: +371 67502039

Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda

Tel.: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL

Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d. o. o.

Tel.: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.

Tel.:+421 (0) 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy

P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB

Tel : +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0)1753 666409

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/> et sur le site internet de l'ANSM <http://ansm.sante.fr/>.