

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr LONSURF®
Comprimés de trifluridine et de tipiracil

15 mg de trifluridine / 6,14 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil)
20 mg de trifluridine / 8,19 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil)

Antinéoplasique
Inhibiteur de la thymidine phosphorylase/inhibiteur métabolique nucléosidique

Taiho Pharma Canada, Inc.
2010 Winston Park Drive, bureau 503
Oakville (Ontario) L6H 5R7
Canada

Date d'approbation initiale :
23 janvier 2018

Date de révision :
29 octobre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235999

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

INDICATIONS (1)	11-2019
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Personnes âgées (6.1.4)	11-2019
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (3.3)	10-2020
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (6), Système rénal	10-2020

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
3.3 Administration	9
3.4 Dose oubliée.....	9
4 SURDOSAGE	9
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
6.1 Populations particulières.....	13
6.1.1 Femmes enceintes	13
6.1.2 Femmes qui allaitent	13
6.1.3 Enfants.....	14
6.1.4 Personnes âgées.....	14
7 EFFETS INDÉSIRABLES	15
7.1 Aperçu des effets indésirables	15
7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques.....	16
7.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques	20
7.4 Anomalies des résultats hématologiques de laboratoire	21
7.5 Effets indésirables du médicament signalés après la mise en marché	21
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
8.1 Aperçu.....	22
8.2 Interactions médicament-médicament	22
8.3 Interactions médicament-aliment.....	23
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	23
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	23

9	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
9.1	Mode d’action.....	23
9.2	Pharmacodynamie.....	23
9.3	Pharmacocinétique.....	24
10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		29
11	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
12	ESSAIS CLINIQUES.....	31
12.1	Conception de l’essai et aspects démographiques de l’étude.....	31
12.2	Résultats de l’étude	33
13	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Lonsurf® (comprimés de trifluridine et de tipiracil [sous forme de chlorhydrate de tipiracil]) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont préalablement reçu les traitements existants incluant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents biologiques anti-VEGF et, en présence d'un gène *RAS* de type sauvage, les agents anti-EGFR, ou des patients qui ne sont pas de bons candidats pour ces traitements.

Lonsurf en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique ou d'un adénocarcinome de la jonction œso-gastrique, ayant déjà reçu au moins deux chimiothérapies antérieures, y compris une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane soit l'irinotécan et, s'il y a lieu, un traitement ciblant les récepteurs HER2/neu.

L'efficacité clinique de Lonsurf est fondée sur les bienfaits observés lors d'une étude pivot réalisée chez des patients ayant préalablement reçu tous les traitements existants mentionnés ci-dessus.

1.1 Enfants

Enfants (0 - 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Lonsurf chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Chez les personnes âgées (65 ans ou plus) comparativement aux patients plus jeunes (moins de 65 ans), aucune différence globale n'a été signalée quant à l'efficacité de Lonsurf dans le traitement du cancer colorectal métastatique et du cancer gastrique métastatique.

Chez les patients âgés (65 ans ou plus) atteints d'un cancer gastrique qui ont reçu Lonsurf, la fréquence des anomalies des analyses hématologiques aux épreuves de laboratoire était plus élevée que chez ceux âgés de moins de 65 ans.

Les données sur l'efficacité et l'innocuité sont limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'administration de Lonsurf est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre ingrédient de la préparation, ou à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Des hémogrammes doivent être effectués avant d'instaurer le traitement et, au besoin, pour surveiller la numération globulaire, mais tout au moins avant chaque cycle de traitement.

Le traitement ne doit pas être amorcé si la numération absolue des neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/L$, si la numération des plaquettes est $< 75 \times 10^9/L$ ou en présence d'une toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 d'importance clinique non résolue et attribuable aux traitements antérieurs et/ou à des cycles antérieurs de Lonsurf.

Lonsurf est un médicament cytotoxique. Il importe de suivre les procédures de manipulation et d'élimination particulières qui s'y appliquent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, CARCINOGENÈSE ET MUTAGENÈSE**).

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie initiale de Lonsurf recommandée chez les adultes est de 35 mg/m²/dose administrée par voie orale avec de l'eau, deux fois par jour, dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir, du 1^{er} au 5^e jour et du 8^e au 12^e jour de chaque cycle de 28 jours. Chaque cycle est répété toutes les quatre semaines tant que le traitement procure des bienfaits ou jusqu'à ce que des effets toxiques inacceptables surviennent. Consulter le [Tableau 1](#) pour savoir comment calculer la dose en fonction de la surface corporelle. La dose ne doit pas dépasser 80 mg, en fonction de la composante trifluridine.

Lonsurf ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans (voir **TOXICOLOGIE**).

Tableau 1. Calcul de la dose initiale de Lonsurf en fonction de la surface corporelle

Dose de Lonsurf	Surface corporelle (m ²)	Dose en mg (2 fois par jour)	Comprimés par dose		Dose quotidienne totale (mg)
			15/6,14 mg	20/8,19 mg	
35 mg/m ²	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Des modifications posologiques peuvent s'avérer nécessaires pour des motifs d'innocuité ou de tolérabilité individuelles.

Trois réductions de dose au maximum sont autorisées, sans descendre sous la dose minimale de 20 mg/m², deux fois par jour. Après avoir réduit la dose, il n'est pas permis de l'augmenter

progressivement.

Si des effets toxiques de nature hématologique et/ou non hématologique surviennent, les patients doivent respecter les critères d'interruption et de reprise du traitement, ainsi que les modalités de réduction des doses, présentés au [Tableau 2](#), au [Tableau 3](#) et au [Tableau 4](#).

Tableau 2. Critères d'interruption et de reprise du traitement en présence d'effets hématotoxiques liés à une myélosuppression

Paramètre	Critères dictant l'interruption du traitement	Critères dictant la reprise du traitement ^a
Neutrophiles	< 0,5 x 10 ⁹ /L	≥ 1,5 x 10 ⁹ /L
Plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	≥ 75 x 10 ⁹ /L

a) Les critères de reprise du traitement étaient appliqués au début du cycle suivant pour tous les patients, peu importe s'ils répondaient ou non aux critères d'interruption du traitement.

Tableau 3. Modifications de la dose de Lonsurf recommandées en cas d'effets indésirables survenus en cours de traitement de nature hématologique et non hématologique

Effets indésirables survenus en cours de traitement (EICT)	Modifications de la dose recommandées
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie fébrile • Neutropénie de grade 4 selon les critères CTCAE* (< 0,5 x 10⁹/L) ou thrombocytopénie de grade 4 (< 25 x 10⁹/L) ayant entraîné un retard de l'amorce du cycle suivant de plus de 1 semaine • EICT de nature non hématologique de grade 3 ou de grade 4 selon les critères CTCAE*; sauf les cas de nausées et/ou de vomissements de grade 3 maîtrisés par un traitement antiémétique ou les cas de diarrhée répondant aux médicaments antidiarrhéiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre la dose jusqu'à ce que l'effet toxique s'estompe et atteigne le grade 1 ou revienne au grade initial. • Lors de la reprise du traitement, diminuer la concentration de 5 mg/m²/dose par rapport à la concentration précédente (Tableau 4). • Les réductions de dose sont autorisées jusqu'à une posologie minimale de 20 mg/m²/dose, deux fois par jour (ou 15 mg/m²/dose, deux fois par jour, en cas d'insuffisance rénale grave) (Tableau 5). • Ne pas augmenter la dose après qu'elle a été réduite.

* CTCAE : Critères terminologiques courants pour les réactions indésirables (*Common terminology criteria for adverse events*)

Tableau 4. Réductions de la dose de Lonsurf en fonction de la surface corporelle

Dose de Lonsurf	Surface corporelle (m ²)	Dose en mg (2 fois par jour)	Comprimés par dose (2 fois par jour)		Dose quotidienne totale (mg)
			15/6,14 mg	20/8,19 mg	
1^{re} réduction de la dose : de 35 mg/m² à 30 mg/m²					
30 mg/m²	< 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
2^e réduction de la dose : de 30 mg/m² à 25 mg/m²					
25 mg/m²	< 1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10 – 1,29	30	2	0	60
	1,30 – 1,49	35	1	1	70
	1,50 – 1,69	40	0	2	80
	1,70 – 1,89	45	3	0	90
	1,90 – 2,09	50	2	1	100
	2,10 – 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
3^e réduction de la dose : de 25 mg/m² à 20 mg/m²					
20 mg/m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

^a Pour une dose quotidienne totale de 50 mg, les patients doivent prendre 1 comprimé à 20/8,19 mg le matin et 2 comprimés à 15/6,14 mg le soir.

Modifications posologiques pour les populations particulières

Patients atteints d'insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min) ou insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min) : Aucune modification de la dose initiale n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Une modification de la dose en raison d'une hématotoxicité accrue peut être requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée, et ces derniers doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POPULATIONS PARTICULIÈRES, SYSTÈME RÉNAL**).

Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 mL/min) : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'administration de Lonsurf à une dose initiale de 20 mg/m² (en fonction de la composante trifluridine) est recommandée par voie orale, deux

fois par jour, avec des aliments, les jours 1 à 5 ainsi que les jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours (**tableau 5**) [voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE**]. Diminuer la dose à 15 mg/m² deux fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, qui ne tolèrent pas une dose de 20 mg/m² deux fois par jour (**Tableau 5**). Il ne faut pas envisager d'augmenter la dose après l'avoir réduite. Abandonner définitivement la prise de Lonsurf chez les patients qui ne tolèrent pas une dose de 15 mg/m² deux fois par jour. (**Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POPULATIONS PARTICULIÈRES, SYSTÈME RÉNAL; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**)

Tableau 5. Posologie recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, en fonction de la surface corporelle

SC (m ²)	Dose quotidienne totale (mg)	Dose (mg) administrée deux fois par jour	Comprimés par dose	
			15 mg	20 mg
Pour une dose de 20 mg/m² deux fois par jour :				
< 1,14	40	20	0	1
1,14 – 1,34	50	25*	2 le soir*	1 le matin*
1,35 – 1,59	60	30	2	0
1,60 – 1,94	70	35	1	1
1,95 – 2,09	80	40	0	2
2,10 – 2,34	90	45	3	0
≥ 2,35	100	50	2	1
Pour une dose de 15 mg/m² deux fois par jour :				
< 1,15	30	15	1	0
1,15 – 1,49	40	20	0	1
1,50 – 1,84	50	25*	2 le soir*	1 le matin*
1,85 – 2,09	60	30	2	0
2,10 – 2,34	70	35	1	1
≥ 2,35	80	40	0	2

* Pour une dose quotidienne totale de 50 mg, demander aux patients de prendre 1 comprimé à 20 mg le matin et 2 comprimés à 15 mg le soir.

Néphropathie terminale (clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min) :

L'administration de Lonsurf n'est pas recommandée car il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de ce médicament chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère : Aucune modification de la dose initiale n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

Insuffisance hépatique modérée ou grave : L'administration du médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints initialement d'une insuffisance hépatique modérée ou grave (catégories C et D selon les critères du NCI [National Cancer Institute], définies par un taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Une fréquence plus élevée d'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été observée chez les patients atteints initialement d'une insuffisance hépatique modérée, d'après des données limitées. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3 X LSN ou tout taux d'AST) n'ont pas participé aux études.

Personnes âgées

Aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Origine ethnique

Aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique du patient. Les données sur Lonsurf sont limitées chez les patients de race noire/afro-américaine, mais rien ne suppose qu'il existe une différence sur le plan biologique entre ce sous-groupe et l'ensemble de la population.

3.3 Administration

Lonsurf est destiné à une administration par voie orale. Lonsurf doit être pris avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE, ABSORPTION**).

3.4 Dose oubliée

Si le patient a oublié ou omis une dose, il ne doit pas prendre une dose de médicament de plus pour compenser celle qu'il a manquée.

4 SURDOSAGE

La dose la plus élevée de Lonsurf administrée dans le cadre des essais cliniques était de 180 mg/m² par jour.

Les EICT signalés en association avec des surdoses étaient conformes au profil d'innocuité établi.

La principale complication anticipée d'une surdose est une myélosuppression.

Il n'y a pas d'antidote connu au surdosage par Lonsurf.

La prise en charge médicale d'une surdose doit inclure des interventions thérapeutiques et médicales de soutien habituelles visant à corriger les manifestations cliniques et à prévenir

leurs complications possibles.

Pour la prise en charge d'une surdose de médicament soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de trifluridine à 15 mg/tipiracil à 6,14 mg (sous forme de chlorhydrate de tipiracil)	Acide stéarique, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium
Orale	Comprimé de trifluridine à 20 mg/tipiracil à 8,19 mg (sous forme de chlorhydrate de tipiracil)	Acide stéarique, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde ferrique, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium

Lonsurf à 15 mg/6,14 mg en comprimés

Chaque comprimé Lonsurf contient 15 mg de trifluridine et 6,14 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil à 7,065 mg). Le comprimé est rond, biconvexe, blanc et enrobé d'une pellicule, fait 7,1 mm de diamètre et 2,7 mm d'épaisseur, et porte l'inscription « 15 » d'un côté et les inscriptions « 102 » et « 15 mg » de l'autre, à l'encre pharmaceutique grise.

Lonsurf à 20 mg/8,19 mg en comprimés

Chaque comprimé Lonsurf contient 20 mg de trifluridine et 8,19 mg de tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil à 9,420 mg). Le comprimé est rond, biconvexe, rouge clair et enrobé d'une pellicule, fait 7,6 mm de diamètre et 3,2 mm d'épaisseur, et porte l'inscription « 20 » d'un côté et les inscriptions « 102 » et « 20 mg » de l'autre, à l'encre pharmaceutique grise.

Les deux comprimés portent des inscriptions avec une encre comestible contenant les ingrédients suivants : cire de carnauba, bleu FD&C n° 2 sur laque d'aluminium, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, vernis à la gomme laque et talc.

Lonsurf est présenté dans une plaquette alvéolée d'aluminium-aluminium avec des plateaux laminés desséchants (oxyde de calcium) contenant 10 comprimés.

Chaque boîte contient 20 comprimés.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Lonsurf (comprimés de trifluridine et de tipiracil) doit être administré uniquement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi d'agents chimiothérapeutiques contre le cancer.
- Myélosuppression (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDESIRABLES**)
- Toxicité gastro-intestinale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDESIRABLES**)

Généralités

Lonsurf est un médicament cytotoxique. Il importe de suivre les procédures de manipulation et d'élimination particulières qui s'y appliquent.

Carcinogénèse et mutagenèse

Lonsurf doit être considéré comme potentiellement carcinogène (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ignore si Lonsurf affecte la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Pendant le traitement par Lonsurf, si le patient manifeste des symptômes tels que de la fatigue, des étourdissements et/ou un malaise qui nuisent à sa capacité de se concentrer et de réagir, il lui est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines tant que ces effets persistent.

Appareil digestif

Lonsurf a entraîné une augmentation de la fréquence des toxicités gastro-intestinales incluant les nausées, les vomissements et la diarrhée. Chez les patients ayant des nausées, des vomissements, de la diarrhée et d'autres manifestations toxiques gastro-intestinales, il faut exercer une surveillance étroite et instaurer rapidement un traitement antiémétique et antidiarrhéique, et prendre d'autres mesures, telles qu'une rééquilibration hydroélectrolytique, selon les indications cliniques. Des modifications posologiques (report et/ou réduction de la dose) doivent être effectuées selon les besoins (voir **POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE**).

Intolérance au lactose

Ce médicament contient du lactose; les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit congénital en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose doivent consulter leur médecin pour déterminer si les bienfaits du médicament l'emportent sur les risques encourus.

Système hématologique

Myélosuppression : Lonsurf peut causer une myélosuppression grave, voire mortelle. Au cours de l'essai pivot sur le cancer colorectal métastatique (étude RECOURSE), des cas de neutropénie (38 %), de leucopénie (21 %), d'anémie (18 %), de thrombocytopenie (5 %) et de neutropénie fébrile (4 %) de grade 3 ou 4 ont été observés. Un patient (0,2 %) est décédé en

raison d'une infection neutropénique. Au cours de l'essai pivot sur le cancer gastrique métastatique (étude TAGS), des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 (38 %), d'anémie (19 %), de leucopénie (21 %), de thrombocytopénie (6 %) et de neutropénie fébrile (2 %) ont été observés.

Des hémogrammes doivent être effectués avant d'instaurer le traitement et, au besoin, pour surveiller la numération globulaire, mais tout au moins avant chaque cycle de traitement.

Le traitement ne doit pas être amorcé si la numération absolue des neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/L$, si la numération des plaquettes est $< 75 \times 10^9/L$ ou en présence d'une toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 d'importance clinique non résolue et attribuable aux traitements antérieurs et/ou à des cycles antérieurs de Lonsurf.

Des infections graves ont été signalées après un traitement par Lonsurf. Étant donné que la majorité des cas d'infection survenus au cours des études RECORSE et TAGS ont été signalés dans le contexte d'une myélosuppression, l'état des patients doit être surveillé étroitement, et les mesures appropriées, telles que l'administration d'agents antimicrobiens et d'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes, doivent être instaurées selon les indications cliniques. Dans les études RECORSE et TAGS, 9,4 % et 17,3 % des patients des groupes traités par Lonsurf, respectivement, ont reçu des facteurs de stimulation des colonies de granulocytes, principalement à des fins thérapeutiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

L'utilisation de Lonsurf n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (catégories C et D selon les critères du NCI [National Cancer Institute], définies par un taux de bilirubine totale supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Une fréquence plus élevée d'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 a été observée chez les patients atteints initialement d'une insuffisance hépatique. Au cours d'une étude pharmacocinétique, des cas d'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 ont été observés chez cinq ou six patients atteints initialement d'une insuffisance hépatique modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale $> 3 \times$ LSN ou tout taux d'AST) n'ont pas participé aux études (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et analyses de laboratoire

Des hémogrammes doivent être effectués avant d'instaurer le traitement et, au besoin, pour surveiller la numération globulaire, mais tout au moins avant chaque cycle de traitement.

Le traitement ne doit pas être amorcé si la numération absolue des neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/L$, si la numération des plaquettes est $< 75 \times 10^9/L$ ou en présence d'une toxicité non hématologique de grade 3 ou 4 d'importance clinique non résolue et attribuable aux traitements antérieurs et/ou à des cycles antérieurs de Lonsurf.

La surveillance de la protéinurie au moyen d'un examen des urines par bandelette réactive est recommandée avant l'instauration du traitement et pendant celui-ci.

Radiothérapie

Dans le cadre de l'étude RECORSE, la fréquence des EICT globaux de nature hématologique et liés à une myélosuppression, y compris la neutropénie fébrile, était légèrement plus élevée chez les patients ayant déjà reçu une radiothérapie que chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie (54,6 % contre 49,2 %, respectivement).

Protéinurie : La surveillance de la protéinurie au moyen d'un examen des urines par bandelette réactive est recommandée avant l'instauration du traitement et pendant celui-ci.

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite : Des cas de pneumopathie interstitielle ou de pneumonie grave menaçant la vie ou mortelle ont été rarement observés au cours d'un essai clinique mené chez des patients asiatiques, de même qu'après la commercialisation du médicament.

Il faut surveiller, chez les patients, l'apparition de symptômes respiratoires évocateurs de pneumopathie interstitielle ou de pneumonie. Abandonner définitivement la prise de Lonsurf en cas de diagnostic de pneumopathie interstitielle ou de pneumonie liée à l'emploi de cet agent, une fois exclues les autres causes possibles (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Lonsurf chez les femmes enceintes. D'après son mode d'action, la trifluridine pourrait entraîner des malformations congénitales lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Des études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Lonsurf ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme dicte un traitement par Lonsurf.

À la lumière des résultats d'études menées chez l'animal, la trifluridine peut exercer des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'elle est administrée à des femmes enceintes. Les femmes doivent éviter de devenir enceintes pendant le traitement par Lonsurf et jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, les femmes aptes à procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives très efficaces tout au long du traitement par Lonsurf et pendant six mois après l'arrêt du traitement.

On ignore actuellement si Lonsurf peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux; par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux doivent ajouter une méthode contraceptive de type barrière.

Hommes et femmes aptes à procréer

Contraception

En raison du potentiel génotoxique de Lonsurf, il faut conseiller aux hommes ayant une partenaire apte à procréer d'utiliser une méthode contraceptive adéquate pendant le traitement par Lonsurf et jusqu'à six mois après l'administration de la dernière dose (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

6.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la trifluridine ou le chlorhydrate de tipiracil sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. En raison du risque d'effets indésirables graves auquel le nourrisson est exposé, il faut conseiller aux femmes d'éviter d'allaiter durant le traitement par Lonsurf et le jour suivant l'administration de la dernière dose (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Les études effectuées chez l'animal montrent que la trifluridine, le tipiracil et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

6.1.3 Enfants

Enfants (de 0 à 18 ans) : Lonsurf ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 18 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de Lonsurf chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

6.1.4 Personnes âgées

Les personnes âgées doivent faire l'objet d'une étroite surveillance à la recherche d'anomalies hématologiques. Les patients âgés de 65 ans ou plus ayant reçu Lonsurf, comparativement aux patients de moins de 65 ans, présentaient une fréquence plus élevée des anomalies hématologiques aux épreuves de laboratoire suivantes : neutropénie de grade 3 ou 4 (46 % contre 32 %), anémie de grade 3 (22 % contre 16 %) et thrombocytopénie de grade 3 ou 4 (7 % contre 4 %). Lors des études RECOURSE et TAGS, 868 patients ont reçu Lonsurf; 45 % avaient 65 ans ou plus et 10 % avaient 75 ans ou plus.

6.1.5 Système rénal

Dans les études RECOURSE et TAGS, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min) accusaient une incidence plus élevée (définie comme une différence d'au moins 5 % de réactions indésirables de grade ≥ 3 (taux d'hémoglobine (diminution) et leucocytes (diminution de leur nombre), réactions défavorables graves, et reports et réductions de doses par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine ≥ 90 mL/min) ou qui étaient atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine = 60 à 89 mL/min). Dans l'étude menée expressément sur l'insuffisance rénale chez les patients présentant tous des tumeurs solides, une réduction de dose de 20 mg/m² à 15 mg/m² a été signalée chez 25 % des sujets (2/8) atteints d'insuffisance rénale grave. Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EICT) ont augmenté en fonction du degré d'insuffisance rénale. L'administration de Lonsurf n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une néphropathie terminale (clairance de la créatinine < 15 mL/min ou recours à la dialyse), car Lonsurf n'a pas été étudié chez ces patients.

Aucune modification de la dose initiale de Lonsurf n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 89 mL/min). Il faut demeurer à l'affût de tout signe d'hématotoxicité accrue chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, car leur dose pourrait devoir être modifiée. Réduire la dose initiale de Lonsurf chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 mL/min). (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; PHARMACOCINÉTIQUE, POPULATIONS PARTICULIÈRES ET ÉTATS PATHOLOGIQUES, INSUFFISANCE RÉNALE**)

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 761 patients ont été exposés à Lonsurf à la dose recommandée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dans l'étude RECORSE, et 335 patients atteints d'un cancer gastrique métastatique l'ont été dans le cadre de l'étude TAGS. Les EICT ou les anomalies aux épreuves de laboratoire les plus courants ($\geq 10\%$) étaient l'anémie, la neutropénie, la fatigue/l'asthénie, les nausées, la thrombocytopénie, la diminution de l'appétit, la diarrhée, les vomissements et la pyrexie.

Cancer colorectal

Au total, 761 patients atteints d'un cancer colorectal ont reçu Lonsurf à une dose de 35 mg/m², 2 fois par jour. Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EICT) les plus graves observés chez les patients recevant Lonsurf étaient la myélosuppression et la toxicité gastro-intestinale.

Au cours des études cliniques, les EICT le plus souvent observés chez les patients recevant Lonsurf étaient la neutropénie (58,3 %; 444/761), grade ≥ 3 (38,7 %; 295/761); les nausées (50 %; 381/761), grade ≥ 3 (2,4 %; 18/761); la fatigue (37,8 %; 288/761), grade ≥ 3 (3,5 %; 27/761); l'anémie (32,7 %; 249/761), grade ≥ 3 (13,9 %; 106/761) et la leucopénie (37 %; 282/761), grade ≥ 3 (15 %; 114/761).

Au cours des études cliniques, 8,9 % (68/761) des patients traités par Lonsurf ont présenté des EICT ayant commandé l'abandon du traitement et 56,6 % (431/761) des patients ont présenté des EICT ayant entraîné une interruption ou un report du traitement ou encore une réduction de la dose.

Dans les études cliniques, 2,6 % (20/761) des patients traités par Lonsurf ont présenté des EICT ayant eu une issue fatale.

Les EICT les plus courants chez les patients recevant Lonsurf qui ont entraîné l'abandon du traitement, une réduction de la dose, un report de la dose ou l'interruption de l'administration étaient la neutropénie, la détérioration générale de l'état de santé, l'anémie, la neutropénie fébrile, la fatigue, la diarrhée et la dyspnée.

Cancer gastrique

En tout, 335 patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la JEG ont reçu Lonsurf et les meilleurs soins palliatifs (MSP); 168 patients du groupe placebo ont reçu les MSP seulement. Lonsurf à 35 mg/m²/dose a été administré deux fois par jour les jours 1 à 5, ainsi que les jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, en plus des meilleurs soins palliatifs.

Lors de l'étude clinique, les EICT observés le plus souvent chez les patients (fréquence $\geq 10\%$ et supérieure à celle du placebo) sous Lonsurf après l'administration de la première dose et dans les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose étaient les suivants : neutropénie (52,5 %; 176/335), neutropénie de grade ≥ 3 (34,0 %; 114/335); anémie (44,5 %; 149/335), anémie de grade ≥ 3 (18,8 %; 63/335); nausées (37 %; 124/335), nausées de grade ≥ 3 (0 %; 10/335); diminution de l'appétit (34,3 %; 115/335), diminution de l'appétit de grade ≥ 3 (8,7 %; 29/335); fatigue (26,6 %; 89/335), fatigue de grade ≥ 3 (6,9 %; 23/335); vomissements (24,8 %; 83/335), vomissements de grade ≥ 3 (3,6 %; 12/335); diarrhée (22,7 %; 76/335), diarrhée de grade ≥ 3 (2,7 %; 9/335) et leucopénie (17 %; 57/335), leucopénie de grade ≥ 3 (6,9 %;

23/335).

Lors de l'étude TAGS, il a fallu diminuer la dose chez 11 % (37/335) des patients ayant reçu Lonsurf. Les EICT ou les anomalies aux épreuves de laboratoire les plus fréquents ayant mené à la réduction de la dose étaient les suivants : neutropénie, anémie, neutropénie fébrile, pancytopenie, diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée et nausées.

Chez les patients traités par Lonsurf, la fréquence des événements ayant entraîné le report du traitement de 4 jours était de 42 % (322/773 des cycles totaux); celle des événements entraînant un report du traitement de 8 jours était de 14 % (105/773 des cycles totaux).

Lors de l'étude TAGS, 13 % (43/335) des patients ont arrêté le traitement par Lonsurf à cause d'un EICT, et 17 % (28/168) des patients l'ont arrêté dans le groupe placebo.

Quatre pour cent (4 %) des patients (14/335) traités par Lonsurf ont présenté des effets indésirables ayant eu une issue fatale.

Le [tableau 8](#) et le [tableau 9](#) présentent une liste d'EICT et d'anomalies de laboratoire (dont le grade a été évalué selon les critères CTCAE v4.03), respectivement, observés lors de l'étude TAGS. Quatre pour cent (4 %) des patients (14/335) traités par Lonsurf ont présenté des effets indésirables ayant eu une issue fatale.

Les résultats sur l'innocuité observés chez les patients atteints d'un cancer gastrique, y compris les EICT de grade ≥ 3 , étaient semblables à ceux des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Aucun nouveau problème d'innocuité n'est apparu chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique.

7.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Cancer colorectal

Les données décrites ci-dessous proviennent de l'étude RECURSE, un essai à double insu avec répartition aléatoire (rapport 2:1) et contrôlé par placebo au cours duquel 533 patients (âge médian de 63 ans; 61 % d'hommes; 57 % de race blanche, 35 % d'origine asiatique, 1 % de race noire) ayant déjà été traités pour un cancer colorectal métastatique ont reçu Lonsurf comme agent unique à une dose de 35 mg/m²/dose administrée deux fois par jour du 1^{er} au 5^e jour et du 8^e au 12^e jour de chaque cycle de 28 jours. La durée moyenne du traitement par Lonsurf était de 12,7 semaines.

Les EICT ou les anomalies aux épreuves de laboratoire le plus souvent observés (tous grades confondus et à une fréquence ≥ 10 %) chez les patients recevant Lonsurf et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo étaient l'anémie, la neutropénie, la fatigue/l'asthénie, les nausées, la thrombocytopénie, la diminution de l'appétit, la diarrhée, les vomissements, la pyrexie et les douleurs abdominales.

Des EICT ayant mené à l'abandon du traitement sont survenus chez 55 (10,3 %) patients du groupe Lonsurf et 36 (13,6 %) patients du groupe placebo. Dans le groupe Lonsurf, les plus fréquents étaient la détérioration générale de l'état de santé (2,3 %), la fatigue (1,1 %) et la dyspnée (0,6 %). Dans le groupe placebo, les EICT les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement étaient la hausse du taux de bilirubine (2,3 %), la détérioration générale de l'état de santé (1,9 %), l'ascite (1,9 %), la diminution de l'appétit (1,5 %), l'insuffisance hépatique (1,1 %), les douleurs abdominales (1,1 %) et l'asthénie (1,1 %).

Au moins une réduction de la dose a été signalée en cours de traitement chez 13,7 % des patients du groupe Lonsurf. Des EICT ayant mené à une réduction de la dose ont été relevés chez 72 de ces patients. Les EICT les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose dans le groupe Lonsurf étaient : neutropénie (17, 3,2 %), anémie (11, 2,1 %), baisse du nombre de neutrophiles (10; 1,9 %), neutropénie fébrile (10; 1,9 %), fatigue (8; 1,5 %) et diarrhée (7; 1,3 %). Dans le groupe placebo, 3 (1,1 %) patients ont eu recours une fois à une réduction de la dose, commandée chez 2 d'entre eux par des EICT (1, anémie; 1, bronchopneumonie).

Tableau 6. Effets indésirables survenus en cours de traitement très fréquents (≥ 10 %) et fréquents (≥ 1 % et ≤ 10 %) observés chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique dans le cadre de l'étude RECOURSE

	Lonsurf et MSP N = 533 (%)		Placebo et MSP N = 255 (%)	
	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	40	16	8	3
Neutropénie	29	20	0	0
Thrombocytopénie	7	2	0,4	0,4
Leucopénie	5	2	0	0
Neutropénie fébrile	4	4	0	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	48	1,9	24	1,1
Diarrhée	32	3	12	0,4
Vomissements	28	2	14	0,4
Douleurs abdominales	15	2	14	4
Stomatite	8	0,4	6	0
Dyspepsie	3	0	0,4	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	35	4	23	6
Asthénie	18	3	11	3
Pyrexie	18	1,1	14	0,4
Inflammation muqueuse	6	0,4	5	0
Malaise	4	0	2	0
Syndrome grippal	1,7	0	0,4	0
Douleur	2	0,8	1,1	0
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	4	0	1,5	0

Infection des voies respiratoires supérieures	3	0	1,5	0
Infection des voies urinaires	3	0,6	1,9	1,1
Zona	1,5	0,2	0	0
Investigations				
Baisse du nombre de neutrophiles	28	16	0,4	0
Baisse du nombre de leucocytes	27	10	0,4	0
Baisse du nombre de plaquettes	15	2	2	0
Baisse du nombre de lymphocytes	4	1,9	1,9	1,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	39	4	29	5
Hypokaliémie	4	2	1,9	0,8
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	7	0	2	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	4	0	1,9	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Embolie pulmonaire	2	2	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	7	0	1	0
Éruption cutanée	4	0	2	0,4

MSP : meilleurs soins palliatifs

Cancer gastrique

Un total de 507 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir Lonsurf (N = 337) ou un placebo (N = 170) deux fois par jour les jours 1 à 5, ainsi que les jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, en plus des meilleurs soins palliatifs. L'âge médian des patients était de 63 ans; 73 % étaient des hommes; 70 % et 16 % étaient de races blanche et asiatique, respectivement.

Les EICT ou les anomalies aux épreuves de laboratoire le plus souvent observés (tous grades confondus et à une fréquence ≥ 10 %) chez les patients recevant Lonsurf et à une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo étaient les suivants : anémie, neutropénie, fatigue/asthénie, nausées, thrombocytopénie, diminution de l'appétit, diarrhée, vomissements, pyrexie et douleurs abdominales.

Dans le groupe Lonsurf, les EICT les plus fréquents ayant mené à l'abandon du traitement comprenaient la détérioration générale de l'état de santé (1,2 %), la diarrhée (0,6 %), la fatigue (0,6 %), la septicémie neutropénique (0,6 %), la hausse de la bilirubine sanguine (0,6 %), la diminution de l'appétit (0,6 %), la cachexie (0,6 %), l'embolie pulmonaire (0,6 %) et la dyspnée (0,6 %). Dans le groupe placebo, les EICT les plus fréquents ayant entraîné l'abandon du traitement étaient le malaise (1,8 %), la détérioration générale de l'état de santé (1,2 %), l'asthénie (1,2 %) et la diminution de l'appétit (0,9 %).

Au moins une réduction de la dose a été signalée en cours de traitement chez 11 % des patients du groupe Lonsurf. Les EICT les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose dans le groupe Lonsurf comprenaient : neutropénie (12; 3,6 %), anémie (7; 2,1 %), neutropénie fébrile (3; 0,9 %), pancyclopénie (3; 0,9 %), diarrhée (3; 0,9 %) et baisse du nombre de neutrophiles (3; 0,9 %). Dans le groupe placebo, 1 % des patients ont eu recours

une fois à une réduction de la dose, commandée chez deux d'entre eux par des effets indésirables (1, asthénie; 1, éruption maculo-papuleuse).

Tableau 7. Effets indésirables très fréquents (≥ 10 %) et fréquents (≥ 1 % et < 10 %) apparus en cours de traitement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique, signalés plus souvent que chez les patients ayant reçu un placebo lors de l'étude TAGS

	Lonsurf et MSP N = 335 (%)		Placebo et MSP N = 168 (%)	
	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	45	19	19	8
Neutropénie	39	23	4	0
Leucopénie	17	7	2	0
Thrombocytopénie	10	2	1	0
Lymphopénie	6	2	5	2
Neutropénie fébrile	2	2	0	0
Pancytopénie	2	2	0	0
Troubles cardiaques				
Palpitations	2	0	1	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	1	0	1	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	37	3	32	3
Vomissements	25	4	20	2
Diarrhée	23	3	14	2
Constipation	13	1	15	2
Dysphagie	6	2	5	2
Stomatite	5	0	2	0
Hémorragie gastro-intestinale	2	1	1	1
Hématémèse	2	1	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	27	7	21	6
Pyrexie	8	0	5	1
Dégradation générale de la santé physique	7	7	10	9
Frissons	1	0	0	0
Affections hépatobiliaires				
Hyperbilirubinémie	3	2	2	1
Trouble du foie	1	0	0	0
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	3	0	0	0
Candidose orale	2	0	1	0
Rhinopharyngite	2	0	0	0
Septicémie neutropénique	1	1	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	34	9	31	7

	Lonsurf et MSP N = 335 (%)		Placebo et MSP N = 168 (%)	
	Tous grades confondus	Grade ≥ 3	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
Hypoalbuminémie	7	1	6	1
Hypokaliémie	3	1	2	0
Hypocalcémie	3	0	1	0
Cachexie	1	0	1	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	8	1	7	2
Douleurs musculosquelettiques	3	0	1	0
Arthralgie	2	0	1	1
Myalgie	2	0	0	0
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie	3	0	1	0
Somnolence	3	0	1	0
Neuropathie périphérique	2	0	1	0
Paresthésie	2	0	0	0
Troubles psychiatriques				
Anxiété	3	0	2	0
Insomnie	3	0	6	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épanchement pleural	4	2	3	1
Embolie pulmonaire	3	2	2	1
Épistaxis	1	0	1	0
Toux	3	0	4	0
Toux productive	1	0	1	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	4	0	1	0
Peau sèche	2	0	1	0
Prurit	2	0	1	0
Éruption cutanée (rash)	1	0	1	0
Affections vasculaires				
Hypotension	2	1	1	1

Les EICT et les anomalies aux épreuves de laboratoire ont été évalués au moyen des critères CTCAE v4.03.

7.3 Effets indésirables moins courants observés lors des essais cliniques

Les EICT du médicament d'importance clinique qui surviennent chez 0,1 à < 1 % des patients traités par Lonsurf, et qui ont été observés chez au moins deux patients recevant Lonsurf sont les suivants :

Affections gastro-intestinales : sensibilité abdominale, selles anormales, colite, gastrite, saignement gingival, iléus

Infections et infestations : cellulite, infection liée à un dispositif, infection de l'oreille, infection fongique, gastroentérite, grippe, infection des voies respiratoires inférieures, candidose buccale, paronychie, pneumonie staphylococcique, sepsie, choc septique d'issue fatale

Investigations : hausse du taux de bilirubine conjuguée, baisse du taux sanguin de potassium,

baisse de l'hématocrite, baisse des protéines totales.

7.4 Anomalies des résultats hématologiques de laboratoire

Tableau 8. Variations des principaux paramètres hématologiques par rapport aux valeurs initiales – étude RECOURSE

Paramètre de laboratoire	Lonsurf + MSP			Placebo + MSP		
	Tous grades confondus (%)	Grade [†] 3 (%)	Grade [†] 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade [†] 3 (%)	Grade [†] 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	77	18	s.o.	33	3	s.o.
Neutropénie	67	27	11	1	0	0
Thrombocytopénie	42	5	1	8	0	< 1

MSP : meilleurs soins palliatifs; s.o. : sans objet

† Critères CTCAE : Critères terminologiques courants pour les réactions indésirables (*Common terminology criteria for adverse events*), v4.03

Un EICT de type anémie de grade 4 selon les critères cliniques a été signalé.

Tableau 9. Variations des principaux paramètres hématologiques par rapport aux valeurs initiales – étude TAGS

Paramètre de laboratoire	Lonsurf + MSP			Placebo + MSP		
	Tous grades (%)	Grade [†] 3 (%)	Grade [†] 4 (%)	Tous grades (%)	Grade [†] 3 (%)	Grade [†] 4 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Leucopénie	72	19	2	4	0	0
Neutropénie	66	27	11	4	0	0
Anémie	63	19	0	38	7	0
Thrombocytopénie	34	4	2	9	0	0

† CTCAE : Critères terminologiques courants pour les réactions indésirables (*Common terminology criteria for adverse events*, v4.03).

La fréquence des anomalies hématologiques aux épreuves de laboratoire liées à une myélosuppression a été beaucoup plus élevée dans le groupe Lonsurf que dans le groupe placebo. La myélosuppression était habituellement maîtrisée par des réductions de dose, un report de l'amorce du cycle et l'utilisation occasionnelle d'un facteur de stimulation des colonies de granulocytes.

7.5 Effets indésirables du médicament signalés après la mise en marché

La pneumopathie interstitielle (signalée principalement chez des patients japonais), compte parmi les effets indésirables signalés après la mise en marché. Une pneumopathie interstitielle a été signalée chez 15 (0,2 %) des quelque 7000 patients exposés à Lonsurf au cours des études cliniques et en pratique clinique en Asie, et elle s'est soldée par la mort de 3 d'entre eux.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Des études *in vitro* ont montré que la trifluridine est un substrat des transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. Le tipiracil est un substrat des transporteurs OCT2 et MATE1. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de l'utilisation de médicaments qui interagissent avec ces transporteurs.

8.2 Interactions médicament-médicament

Aucune étude pharmacocinétique clinique portant sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec Lonsurf.

La trifluridine est un substrat de la thymidine phosphorylase et elle n'est pas métabolisée par les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP). Le tipiracil n'est pas métabolisé dans la fraction S9 d'un homogénat de foie humain ni dans les hépatocytes humains.

Lors de la réalisation d'études menées *in vitro*, la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et son métabolite 5-trifluorométhyluracile n'ont pas inhibé l'activité des isoformes du cytochrome P450 (CYP) chez l'humain. Une évaluation *in vitro* a révélé que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-trifluorométhyluracile n'exercent pas d'effet inducteur sur les isoformes CYP humains.

Des études *in vitro* ont indiqué que la trifluridine est un substrat des transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'utilisation de médicaments qui interagissent avec ces transporteurs, comme la zidovudine. Le tipiracil étant un substrat des transporteurs OCT2 et MATE1, sa concentration pourrait être augmentée si Lonsurf (comprimés de trifluridine et de tipiracil) est administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'OCT2 ou de MATE1, comme la cimétidine ou le dolutégravir.

D'après les résultats d'une étude *in vitro* réalisée sur des cellules tumorales coliques humaines, la zidovudine (AZT) a atténué les effets inhibiteurs de la trifluridine sur la croissance cellulaire, essentiellement à une concentration s'approchant de la concentration clinique. Une atténuation de l'activité antitumorale de Lonsurf est possible si ce dernier est utilisé en concomitance avec la zidovudine en pratique clinique.

La prudence est de mise lors de l'utilisation de médicaments qui sont des substrats de la thymidine kinase humaine comme la zidovudine. De tels médicaments utilisés en concomitance avec Lonsurf peuvent entrer en concurrence avec l'effecteur, la trifluridine, lors de leur activation par les thymidine kinases. Ainsi, lorsque des médicaments antiviraux qui sont des substrats de la thymidine kinase humaine sont utilisés, il faut surveiller une réduction possible de l'efficacité de l'agent antiviral et envisager de passer à un autre médicament antiviral qui n'est pas un substrat de la thymidine kinase humaine, comme la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine et l'abacavir.

On ignore si Lonsurf peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Par conséquent, les femmes utilisant un contraceptif hormonal doivent également utiliser une méthode contraceptive de type barrière.

8.3 Interactions médicament-aliment

Il est recommandé de prendre Lonsurf dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

L'association trifluridine/tipiracil est constituée d'un analogue nucléosidique antinéoplasique à base de thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase, le tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil).

Une fois absorbée dans les cellules cancéreuses, la trifluridine est phosphorylée par la thymidine kinase et métabolisée de nouveau dans les cellules en un substrat de l'acide désoxyribonucléique (ADN); ce substrat est ensuite incorporé directement dans l'ADN, modifiant ainsi la fonction de l'ADN afin de prévenir la prolifération cellulaire. Toutefois, la trifluridine est rapidement dégradée par la thymidine phosphorylase et est facilement métabolisée par un effet de premier passage après administration orale, d'où l'association avec l'inhibiteur de la thymidine phosphorylase, le tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil).

Dans les études non cliniques, l'association trifluridine/tipiracil a montré une activité antitumorale contre les lignées cellulaires du cancer colorectal tant sensibles que résistantes au 5-fluorouracile.

Une forte corrélation a été observée entre l'activité cytotoxique de l'association trifluridine/tipiracil contre plusieurs xénogreffes de tumeurs humaines et la quantité de trifluridine incorporée dans l'ADN, laissant supposer qu'il s'agit du mode d'action principal.

9.2 Pharmacodynamie

Dans le cadre d'une étude ouverte menée chez des patients présentant des tumeurs solides de stade avancé, Lonsurf (comprimés de trifluridine et de tipiracil) n'a pas eu d'effet clinique d'importance sur l'allongement des intervalles QT/QTc par rapport au placebo.

Lors d'une étude clinique exhaustive sur l'intervalle QT qui a été réalisée chez 30 patients atteints de tumeurs solides au stade avancé, Lonsurf à 35 mg/m² administré en une dose unique et en doses multiples (2 fois par jour du 1^{er} au 5^e jour et du 8^e au 12^e jour) n'a pas entraîné d'allongement pertinent sur le plan clinique des intervalles QT, QTcF ou QTcB comparativement au placebo. Aucun patient n'a présenté un intervalle QT, QTcF ou QTcB > 500 ms à quelque moment que ce soit. Lonsurf n'a pas semblé avoir d'effet arythmogène,

comme l'illustre l'absence d'effets indésirables de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de syncope et de convulsions.

Des études menées chez des macaques de Buffon ont révélé que la trifluridine et le tipiracil administrés à des doses pouvant atteindre 108,8 mg/kg et 1000 mg/kg, respectivement, n'ont aucun effet sur les paramètres cardiovasculaires.

De plus, au cours d'un test mené sur une lignée cellulaire HEK293 exprimant le gène hERG, la trifluridine et le tipiracil, à des concentrations pouvant aller jusqu'à 300 µmol/L et 100 µmol/L, respectivement, n'ont pas bloqué le canal potassique hERG.

9.3 Pharmacocinétique

Après l'administration biquotidienne de Lonsurf (comprimés de trifluridine et de tipiracil), l'exposition systémique (aire sous la courbe des concentrations, ASC) à la trifluridine a augmenté au-delà de l'augmentation proportionnelle à la dose escomptée pour la plage des doses de 15 à 35 mg/m² le 1^{er} jour. Cependant, l'exposition systémique au tipiracil était généralement proportionnelle à la dose. Après l'administration d'une dose unique de Lonsurf à 35 mg/m², la demi-vie apparente moyenne ($t_{1/2}$) de la trifluridine était de 1,4 heure et celle du tipiracil, de 1,7 heure, sur une période d'échantillonnage de 10 heures. La demi-vie apparente moyenne de la trifluridine à l'état d'équilibre était de 2,0 heures et celle du tipiracil, de 2,4 heures.

Après l'administration d'une dose unique de Lonsurf (comprimés de trifluridine et de tipiracil) à 35 mg/m², l'ASC₀₋₁₂ moyenne de la trifluridine était 37 fois plus élevée et la C_{max} 22 fois plus élevée, mais la variabilité était réduite comparativement à celle de la trifluridine à 35 mg/m² administrée seule.

Absorption

Après l'administration orale de Lonsurf contenant de la trifluridine marquée au carbone 14 ([¹⁴C]-trifluridine), au moins 57 % de la dose de trifluridine administrée était absorbée et seulement 3 % de la dose était excrétée dans les fèces. Après administration orale de Lonsurf contenant du tipiracil marqué au carbone 14 ([¹⁴C]-tipiracil), au moins 27 % de la dose du tipiracil administrée était absorbée et 50 % de la radioactivité totale était mesurée dans les fèces, ce qui évoque une absorption gastro-intestinale modérée du tipiracil.

Après l'administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m²) à des patients présentant des tumeurs solides de stade avancé, les temps moyens écoulés jusqu'à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) de trifluridine et de tipiracil étaient de 2 heures et de 3 heures environ, respectivement.

Dans les analyses pharmacocinétiques sur l'administration de doses multiples de Lonsurf (selon un cycle de 28 jours répété toutes les 4 semaines prévoyant l'administration d'une dose de 35 mg/m², 2 fois par jour, 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 de la concentration en fonction du temps pour la trifluridine durant l'intervalle posologique (ASC₀₋₁₂) était environ 3 fois plus élevée et la concentration maximale (C_{max}) était environ 2 fois plus élevée après l'administration de doses multiples de Lonsurf (12^e jour du 1^{er} cycle) qu'après l'administration d'une dose unique (1^{er} jour du 1^{er} cycle).

Toutefois, il n'y a pas eu d'accumulation de tipiracil ni d'augmentation de l'accumulation de trifluridine lors des cycles successifs (12^e jour des 2^e et 3^e cycles) après l'administration de doses multiples de Lonsurf (35 mg/m² deux fois par jour) chez les patients présentant des tumeurs solides de stade avancé.

Rôle du tipiracil : Après l'administration d'une dose unique de Lonsurf (35 mg/m²/dose), l'ASC₀₋₁₂ moyenne de la trifluridine était 37 fois plus élevée et la C_{max}, 22 fois plus élevée, et la variabilité était réduite comparativement à celle de la trifluridine administrée seule (35 mg/m²/dose).

Linéarité/non-linéarité

Après l'administration biquotidienne de Lonsurf, l'exposition systémique (aire sous la courbe des concentrations, ASC) à la trifluridine a augmenté au-delà de l'augmentation proportionnelle à la dose escomptée pour la plage des doses de 15 à 35 mg/m². Cependant, l'exposition systémique au tipiracil était généralement proportionnelle à la dose.

Effet des aliments : Lorsque Lonsurf a été administré à une dose unique de 35 mg/m² à 14 patients présentant des tumeurs solides après un repas normalisé hypercalorique et riche en gras, l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) de la trifluridine n'a pas changé, mais la C_{max} de la trifluridine, la C_{max} et l'ASC du tipiracil ont diminué d'environ 40 % comparativement aux valeurs mesurées chez les patients à jeun. Dans les études cliniques, Lonsurf a été administré dans l'heure qui suivait la fin des repas du matin et du soir.

Distribution :

Le taux de fixation aux protéines de la trifluridine dans le plasma humain est supérieur à 96 % et la trifluridine se lie principalement à l'albumine sérique humaine. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques du tipiracil est inférieur à 8 %.

La radioactivité administrée a été excrétée dans le lait des rates qui avaient reçu l'association trifluridine/tipiracil contenant de la trifluridine marquée au carbone 14 ou du tipiracil marqué au carbone 14. Les taux de radioactivité découlant de la trifluridine étaient aussi élevés qu'environ 50 % de l'exposition dans le plasma maternel 1 heure après l'administration de l'association trifluridine/tipiracil, et ils étaient à peu près les mêmes que ceux observés dans le plasma maternel jusqu'à 12 heures suivant l'administration. L'exposition à la radioactivité découlant de la trifluridine était plus élevée dans le lait que dans le plasma maternel à partir de 2 heures suivant l'administration et jusqu'à au moins 12 heures après l'administration de l'association trifluridine/tipiracil.

Métabolisme :

Biotransformation

La trifluridine a été principalement éliminée par métabolisme faisant intervenir la thymidine phosphorylase pour former un métabolite inactif, le 5-trifluorométhyluracile. Après l'administration d'une dose unique de 60 mg de Lonsurf contenant de la trifluridine marquée au carbone 14, les analytes ayant été retrouvés en grande partie dans l'urine étaient le 5-trifluorométhyluracile et les isomères glucuroconjugués de la trifluridine. D'autres métabolites mineurs, le 5-carboxyuracile et la 5-carboxy-2'-désoxyuridine, ont été détectés, mais à des taux faibles ou infimes (traces) dans le plasma et l'urine.

Le tipiracil n'était pas métabolisé et ne se retrouvait ni dans la fraction S9 d'un homogénat de foie humain ni dans les hépatocytes humains cryoconservés. Le tipiracil était

systématiquement le principal composant et le 6-hydroxyméthyluracile était systématiquement le principal métabolite dans le plasma humain, l'urine et les fèces.

Élimination :

Après l'administration de doses multiples de Lonsurf à la dose et au schéma posologique recommandés, les demi-vies apparentes ($t_{1/2}$) moyennes de la trifluridine le 1^{er} jour du 1^{er} cycle et le 12^e jour du 1^{er} cycle étaient de 1,4 heure et de 2,0 heures, respectivement, sur une période d'échantillonnage de 10 heures. Étant donné l'accumulation par un facteur de 3 ou 4 observée dans l'ASC, la demi-vie terminale réelle de la trifluridine pourrait être plus longue en présence de tipiracil. Les $t_{1/2}$ moyennes du tipiracil le 1^{er} jour du 1^{er} cycle et le 12^e jour du 1^{er} cycle étaient de 1,7 heure et de 2,4 heures, respectivement. Aucune accumulation significative du tipiracil n'a été observée entre le 1^{er} jour et le 12^e jour du 1^{er} cycle.

Après l'administration biquotidienne de Lonsurf (35 mg/m²) pendant 5 jours, suivie d'un repos thérapeutique de 2 jours, sur une période de 2 semaines, à des patients présentant des tumeurs solides de stade avancé, la clairance orale apparente de la trifluridine et du tipiracil au 12^e jour (5^e jour de la deuxième semaine d'administration) était d'environ 3 L/h et de 90 L/h, respectivement. Après l'administration orale d'une dose unique de Lonsurf contenant de la trifluridine marquée au carbone 14, l'excrétion cumulative totale du marqueur radioactif était de 60 % de la dose administrée. La grande partie du marqueur récupérée était éliminée dans l'urine (55 % de la dose) en 24 heures, et l'excrétion était inférieure à 3 % tant dans les fèces que dans l'air expiré. Après l'administration orale d'une dose unique de Lonsurf contenant du chlorhydrate de tipiracil marqué au carbone 14, le taux du marqueur radioactif récupéré était de 77 % de la dose, dont 27 % étaient excrétés dans l'urine et 50 %, dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe ou l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la trifluridine ou du tipiracil.

Gastrectomie : Lors de l'étude RECOURSE sur le cancer colorectal, l'influence de la gastrectomie sur les paramètres pharmacocinétiques n'a pu être examinée en raison du très faible nombre de patients (1 % de l'ensemble) ayant subi une gastrectomie.

Insuffisance hépatique : Selon une analyse de la pharmacocinétique de population, les paramètres de la fonction hépatique incluant les taux de phosphatase alcaline (ALP, 36-2322 U/L), d'aspartate aminotransférase (AST, 11-197 U/L), d'alanine aminotransférase (ALT, 5-182 U/L), et de bilirubine totale (0,17-3,20 mg/dL) ne constituaient pas des covariables significatives pour établir les paramètres pharmacocinétiques de la trifluridine ni ceux du tipiracil. L'albumine sérique a modifié de façon importante la clairance de la trifluridine, selon une corrélation négative. Pour de faibles valeurs d'albumine allant de 2,2 à 3,5 g/dL, les valeurs de clairance correspondantes se situent entre 4,2 et 3,1 L/h. Aucune étude n'a été menée sur les cas d'insuffisance hépatique grave (catégories C et D selon les critères du NCI).

Dans le cadre d'une étude menée expressément, la pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil a été évaluée chez des patients cancéreux présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (catégories B et C, respectivement, selon les critères du NCI [National Cancer Institute]) et chez des patients dont la fonction hépatique était normale.

D'après des données limitées montrant une variabilité considérable, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les données pharmacocinétiques chez les patients dont la fonction hépatique était normale par rapport aux patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ASCt était de 40 à 50 % plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée que chez ceux dont la fonction hépatique était normale. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Insuffisance rénale : Des 533 patients enrôlés dans l'étude RECOURSE qui ont reçu Lonsurf, 306 (57 %) avaient une fonction rénale normale (clairance de la créatinine \geq 90 mL/min), 178 (33 %) étaient atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 mL/min), et 47 (9 %) étaient atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 mL/min), des données étant manquantes pour 2 patients. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'ont pas été enrôlés. Dans les analyses pharmacocinétiques de population menées auprès des patients enrôlés dans l'étude RECOURSE, une augmentation de l'exposition totale d'importance clinique à la trifluridine (43 %) et au tipiracil (65 %) a été signalée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale.

Une étude menée expressément pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale a été effectuée chez 43 patients présentant des tumeurs organiques solides et dont 28 % avaient une fonction rénale normale, 28 % étaient atteints d'insuffisance rénale légère, 26 % étaient atteints d'insuffisance rénale modérée, et 19 % étaient atteints d'insuffisance rénale grave. Tous les patients ont reçu Lonsurf à 35 mg/m² deux fois par jour, sauf les patients atteints d'insuffisance rénale grave, qui ont reçu une dose de 20 mg/m² deux fois par jour. L'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min, d'après la formule de Cockcroft-Gault) n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'ASC_{0-dernier} à l'état d'équilibre de la trifluridine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min), une augmentation de 56 % de l'ASC_{0-dernier} à l'état d'équilibre de la trifluridine et de 139 % de celle du tipiracil comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale (clairance de la créatinine \geq 90 mL/min) a été signalée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), il y a eu une augmentation de 37 % de l'ASC_{0-dernier} à l'état d'équilibre de la trifluridine et de 308 % de celle du tipiracil comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale. Une réduction de dose de 20 mg/m² à 15 mg/m² a été signalée chez 25 % (2/8) des sujets atteints d'insuffisance rénale grave.

Les expositions à la trifluridine déterminées dans le cadre de l'étude de phase 1 menée expressément pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale dans tous les cas de tumeurs solides ont été comparables à celles observées dans le cadre d'analyses pharmacocinétiques de population effectuées auprès de patients atteints de cancer colorectal présentant une insuffisance rénale légère ou modérée dans le cadre de l'étude RECOURSE.

La pharmacocinétique de la trifluridine et du tipiracil n'a pas été étudiée chez les patients atteints de néphropathie terminale.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Lonsurf doit être conservé à la température ambiante (de 15°C à 30 °C).

Il faut se laver les mains après avoir manipulé les comprimés.

Toute portion inutilisée du médicament et tout déchet doivent être jetés conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique – Trifluridine

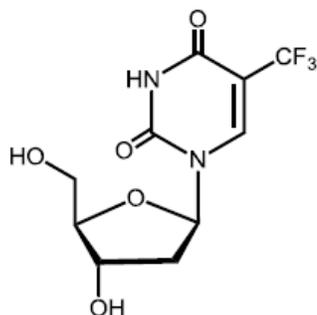
Nom propre : Trifluridine

Nom chimique : 2'-déoxy-5-trifluorométhyluridine,
trifluorothymidine

Formule moléculaire : $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$

Masse moléculaire : 296,20

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description	Poudre cristalline blanche non hygroscopique
Solubilité	La trifluridine est soluble dans l'eau, l'éthanol, l'acide chlorhydrique à 0,01 mol/L, une solution d'hydroxyde de sodium à 0,01 mol/L; très soluble dans le méthanol, l'acétone; peu soluble dans le propan-2-ol, l'acétonitrile; légèrement soluble dans l'oxyde de diéthyle et très légèrement soluble dans l'oxyde de di(propan-2-yle).
Point de fusion	180 °C (avec décomposition)
pH	pH de 4,81 (10 mg/mL, eau, à 22,4 °C)
pK _a	8,08

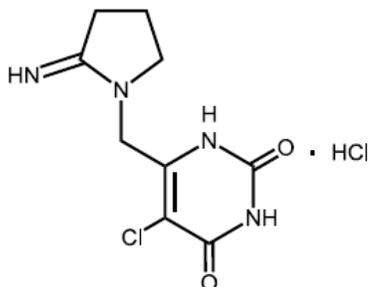
Substance pharmaceutique – Tipiracil (chlorhydrate)

Nom chimique : 5-chloro-6-[(2-imino-1-pyrrolidiny)méthyl], chlorhydrate de 2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinedione (1:1)

Formule moléculaire : C₉H₁₁ClN₄O₂·HCl

Masse moléculaire du chlorhydrate de tipiracil : 279,12 (base libre du tipiracil : 242,66)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description	Poudre cristalline blanche
Solubilité	Le chlorhydrate de tipiracil est très légèrement soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans le méthanol, presque insoluble dans le propan-2-ol, l'acétonitrile, l'acétone, l'oxyde de di(propan-2-yle) et l'oxyde de diéthyle. Le chlorhydrate de tipiracil est soluble dans l'acide chlorhydrique à 0,01 M et une solution d'hydroxyde de sodium à 0,01 M.
Point de fusion	240 °C (avec décomposition)
pH	pH de 3,74 (10 mg/mL, eau)
pK _a	5,95

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 10. Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé à des essais cliniques

Nom de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge médian (tranche)	Sexe
TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) Cancer colorectal métastatique	Étude multinationale de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire comportant deux volets avec groupes parallèles	Lonsurf, dose initiale de 35 mg/m ² /dose 2 f.p.j. ou Placebo, 2 fois par jour, 5 jours/ semaine, sur 2 semaines, puis 14 jours sans traitement (cycle de traitement de 28 jours) Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'évolution de la maladie ou la survenue de réactions toxiques inacceptables	N = 800 Lonsurf : 534 Placebo : 266	63,0 ans (27-82 ans) 44,0 % des patients ≥ 65 ans	Hommes : 61,4 % Femmes : 38,6 %
TAS-102-302 (TAGS) Cancer gastrique métastatique	Étude multinationale de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles	Lonsurf, dose initiale de 35 mg/m ² /dose 2 fois par jour ou Placebo, 2 fois par jour, 5 jours/ semaine, sur 2 semaines, puis 14 jours sans traitement (cycle de traitement de 28 jours) Le traitement a été poursuivi jusqu'à l'évolution de la maladie ou la survenue de réactions toxiques inacceptables.	N = 507 Lonsurf : 337 Placebo : 170	63,0 ans (24 à 89 ans)	Hommes : 72,8 % Femmes : 27,2 %

Étude TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) – Cancer du côlon métastatique

L'efficacité et l'innocuité cliniques de Lonsurf (comprimés de trifluridine et de tipiracil) ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo (RECOURSE) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant déjà été traités. Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la survie globale et les paramètres secondaires comprenaient la survie sans progression et le taux de réponse global, ainsi que le taux de maîtrise de la maladie.

Au total, 800 patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport 2:1 pour recevoir Lonsurf (N = 534) et les meilleurs soins palliatifs (MSP) ou le placebo correspondant (N = 266) et les MSP. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du statut du gène *KRAS* (de type sauvage ou muté), du temps écoulé depuis le diagnostic de la première métastase (< 18 mois ou ≥ 18 mois) et de la région (Japon ou États-Unis, Europe et Australie). Les principaux critères d'admissibilité comprenaient un traitement antérieur par au moins deux chimiothérapies standard contre le cancer colorectal métastatique et une maladie réfractaire à ces traitements ou l'intolérance à ceux-ci, un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1, l'absence de métastases cérébrales et l'absence d'ascite ayant nécessité un drainage dans les quatre dernières semaines.

La posologie de Lonsurf était calculée en fonction de la surface corporelle, la dose initiale étant de 35 mg/m². Au cours des 2 premières semaines, le traitement à l'étude était administré 2 fois par jour par voie orale après les repas du matin et du soir, les 5 premiers jours d'une semaine suivis de 2 jours sans traitement, puis de 14 jours sans traitement. Le traitement était répété toutes les 4 semaines. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à l'évolution de la maladie ou jusqu'à la survenue de réactions toxiques inacceptables.

Chez les 800 patients répartis aléatoirement, l'âge médian était de 63 ans, 61 % étaient des hommes, 58 % étaient de race blanche, 35 % étaient d'origine asiatique/orientale et 1 % étaient de race noire/afro-américaine, et tous les patients présentaient un indice fonctionnel de 0 ou de 1 selon l'échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Le principal foyer de la maladie était le côlon (62 %) ou le rectum (38 %). Au moment de leur admission à l'étude, les patients étaient porteurs d'un gène *KRAS* de type sauvage (49 %) ou d'un gène *KRAS* muté (51 %). Le nombre médian d'intentions de traitement antérieures de la maladie métastatique était de 3. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan. Tous les patients, sauf un, avaient reçu du bevacizumab et tous, à l'exception de deux, qui présentaient des tumeurs exprimant le gène *KRAS* de type sauvage avaient reçu du panitumumab ou du cétuximab. Les deux groupes de traitement étaient comparables en ce qui a trait aux caractéristiques initiales de la maladie et aux données démographiques.

Étude TAS-102-302 (TAGS) – Cancer gastrique métastatique

L'efficacité de Lonsurf a été évaluée lors de l'étude de phase III TAGS, une étude internationale, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints d'un cancer gastrique métastatique ou d'un adénocarcinome de la jonction œso-gastrique (JEG) ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs à cause d'une maladie au stade avancé. Les traitements antérieurs devaient comprendre une fluoropyrimidine, un platine et soit un taxane, soit l'irinotécan. Les patients dont les tumeurs exprimaient les récepteurs HER2/neu devaient avoir déjà reçu un traitement ciblant ces récepteurs, le cas échéant. Une chimiothérapie adjuvante pouvait être considérée comme un traitement antérieur chez les patients ayant présenté une récurrence pendant une chimiothérapie

adjuvante ou dans les six mois suivants. Les autres principaux critères d'admissibilité comprenaient un indice fonctionnel (IF) ECOG de 0 ou 1.

Un total de 507 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir Lonsurf (N = 337) ou un placebo (N = 170). La répartition aléatoire a été stratifiée selon l'IF ECOG initial (0 ou 1), le traitement antérieur par le ramucirumab (oui ou non) et la région géographique (Japon ou reste du monde). Les patients ont reçu Lonsurf à 35 mg/m² 2 fois par jour par voie orale après les repas du matin et du soir, les 5 premiers jours d'une semaine suivis de 2 jours sans traitement, puis de 14 jours sans traitement. Le traitement était répété toutes les 4 semaines jusqu'à l'évolution de la maladie ou la survenue de réactions toxiques inacceptables. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale; un critère d'évaluation additionnel était la survie sans progression.

Les caractéristiques de la population à l'étude étaient les suivantes : âge médian de 63 ans (24 à 89 ans); 73 % étaient des hommes; 70 % étaient de race blanche, 16 % étaient asiatiques et 1 % étaient de race noire; 38 % avaient un IF ECOG initial de 0 et 62 % avaient un IF ECOG initial de 1. Parmi les patients ayant reçu Lonsurf, certains étaient résistants à l'irinotécan (98 %), aux taxanes (90 %), à la fluoropyrimidine (88 %) ou aux platines (86 %). Parmi les patients ayant reçu Lonsurf, certains étaient intolérants à la fluoropyrimidine (11 %), aux platines (11 %), aux taxanes (10 %) ou à l'irinotécan (2 %). Le nombre de patients ayant déjà subi une gastrectomie était similaire dans le groupe Lonsurf [44 %, (n = 147)] et le groupe placebo [44 % (n = 74)].

Les patients atteints d'insuffisance rénale grave et d'insuffisance hépatique modérée ou grave ont été exclus. En tout, 71 % des patients étaient atteints de tumeurs gastriques, 29 % étaient atteints de tumeurs de la JEG, et 2 patients avaient des tumeurs gastriques/JEG. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie à base de platine, 99 % ont reçu un traitement à base de fluoropyrimidine, 91 % ont reçu un taxane, 55 % ont reçu de l'irinotécan et 33 % ont reçu du ramucirumab. Le statut HER2 était négatif chez 62 % des patients, positif chez 19 % et inconnu chez 20 % des patients. Parmi les 94 patients dont les tumeurs étaient HER2+, 89 % avaient déjà reçu un traitement anti-HER2.

12.2 Résultats de l'étude

Étude TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) – Cancer du côlon métastatique

Une analyse de la survie globale de l'étude réalisée comme prévu sur 72 % des événements (N = 574) a montré que Lonsurf (comprimés de trifluridine et de tipiracil) et les meilleurs soins palliatifs étaient associés à un effet bénéfique sur la survie statistiquement significatif comparativement au placebo associé aux MSP. La survie sans progression a été significativement améliorée chez les patients recevant Lonsurf et les meilleurs soins palliatifs (voir [Tableau 11](#), [Figure 2](#) et [Figure 3](#)).

Tableau 11. Résultats de l'étude RECOURSE relatifs à l'efficacité

Principaux paramètres d'évaluation	Lonsurf + MSP (N = 534)	Placebo + MSP (N = 266)
Survie globale (SG)		
Nombre de décès, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
SG médiane (mois) ^a [IC à 95 %] ^b	7,1 [6,5, 7,8]	5,3 [4,6, 6,0]

Risque relatif [IC à 95 %]	0,68 [0,58, 0,81]	
Valeur de p^c	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	
Survie sans progression (SSP)^d		
Nombre de cas où la maladie a évolué ou nombre de décès, N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
SSP médiane (mois) ^a [IC à 95 %] ^b	2,0 [1,9, 2,1]	1,7 [1,7, 1,8]
Risque relatif [IC à 95 %]	0,48 [0,41, 0,575]	
Valeur de p^c	< 0,0001 (tests unilatéral et bilatéral)	

a) Estimations de Kaplan-Meier

b) Méthode de Brookmeyer et Crowley

c) Test de Mantel-Haenszel stratifié, bilatéral (strates : statut du gène *KRAS*, temps écoulé depuis le diagnostic de la première métastase, région)

Figure 1. Survie globale (courbes de Kaplan-Meier), étude RECOURSE

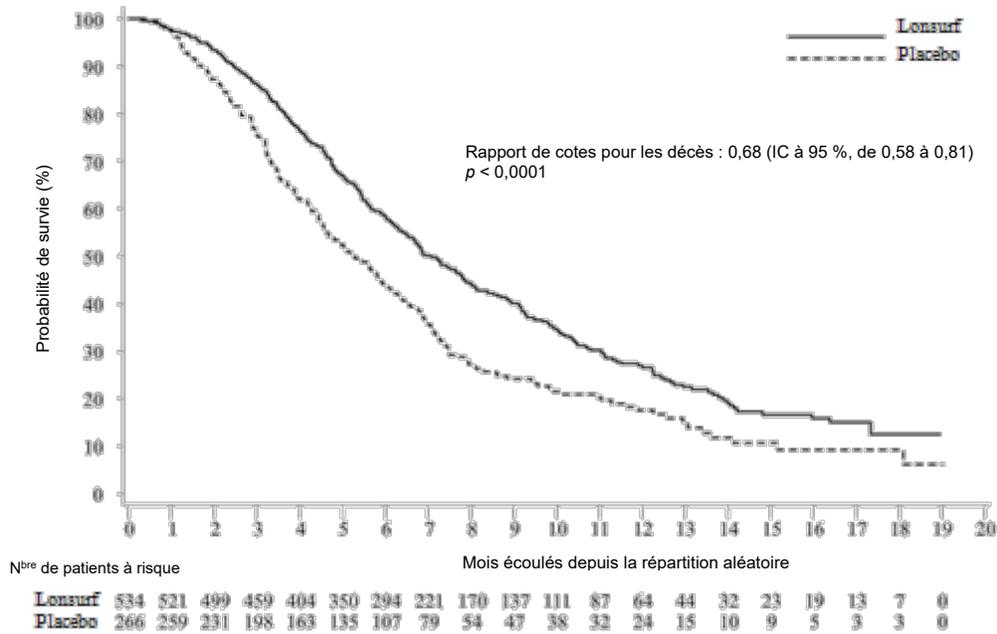
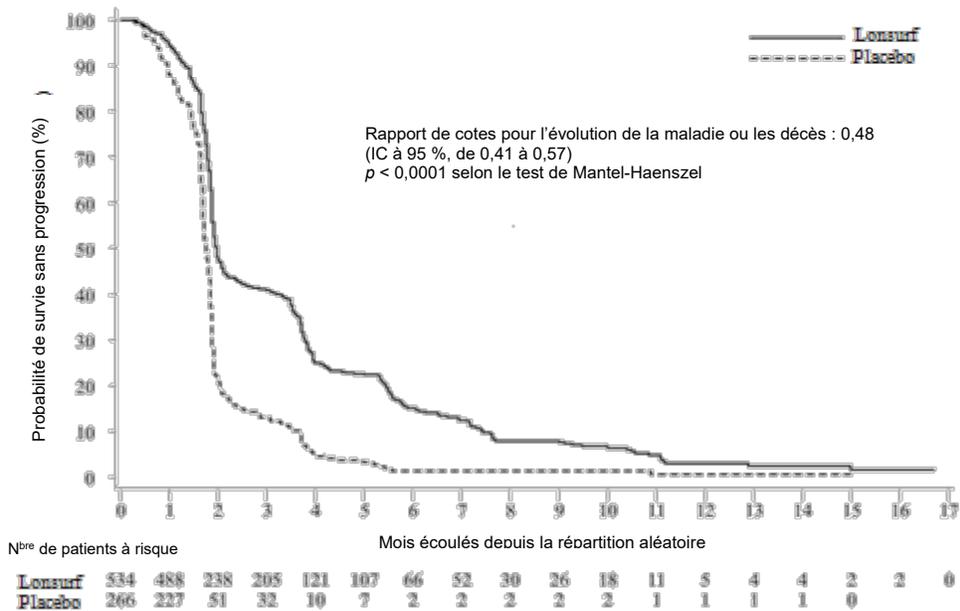


Figure 2. Survie sans progression (courbes de Kaplan-Meier), étude RECOURSE



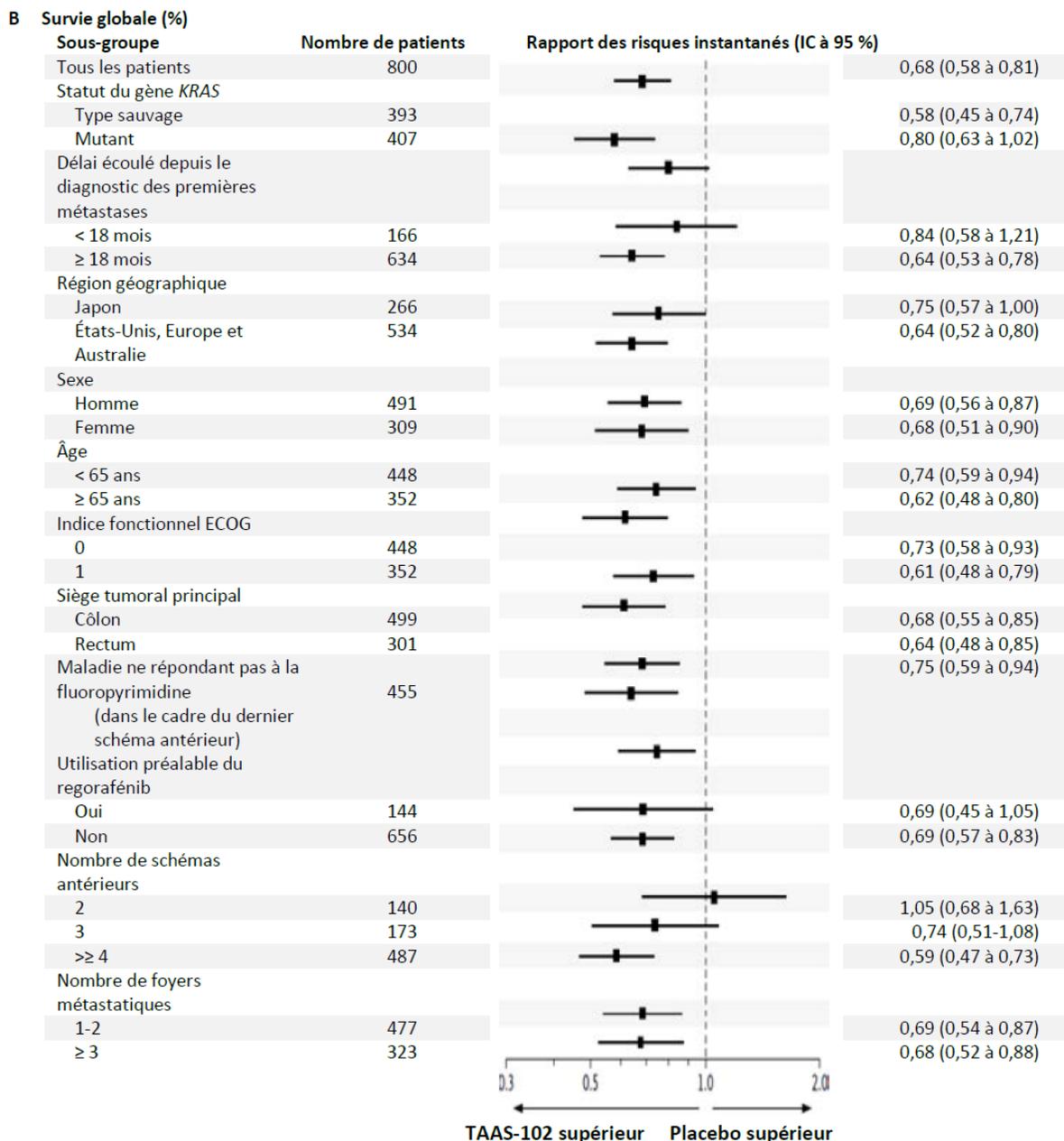
Une analyse de la survie globale actualisée, réalisée sur 89 % des événements (N = 712), a confirmé l'effet bénéfique cliniquement et statistiquement significatif sur la survie de Lonsurf et des MSP par rapport au placebo associé aux MSP (risque relatif : 0,69; IC à 95 %, de 0,59 à 0,81; $p < 0,0001$). De plus, la survie globale médiane était de 7,2 mois contre 5,2 mois, dans les groupes Lonsurf et MSP et placebo et MSP, respectivement.

L'effet bénéfique de Lonsurf sur la survie globale a été observé invariablement dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis.

De tous les patients répartis aléatoirement, 61 % (N = 485) avaient reçu une chimiothérapie contenant de la fluoropyrimidine dans le cadre du dernier schéma thérapeutique précédant la répartition aléatoire. Parmi ces patients, 455 (94 %) ne répondaient pas à la fluoropyrimidine à ce moment-là et l'effet bénéfique de Lonsurf sur la survie globale a été maintenu.

De tous les patients répartis au hasard, 18 % (N = 144) avaient reçu un traitement par le régorafénib avant la répartition aléatoire. Parmi ces patients, l'effet bénéfique de Lonsurf sur la survie globale a été maintenu. L'effet bénéfique a été également maintenu chez les patients n'ayant pas reçu le régorafénib.

Figure 3. Graphique en forêt des risques relatifs de l'effet du traitement sur la survie globale, en fonction de sous-groupes prédéterminés, étude RECOURSE



Le taux de réponse globale (réponse complète ou réponse partielle) était de 1,6 % chez les patients traités par Lonsurf et de 0,4 % chez les patients ayant reçu le placebo.

Étude TAS-102-302 (TAGS) – Cancer gastrique métastatique

Le principal critère d'évaluation de l'étude TAGS était la survie globale. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (intervalle entre la répartition aléatoire et la progression radiologique de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur ou le décès de toutes causes) ainsi que l'innocuité et la tolérabilité.

L'analyse de la survie globale selon les données de l'étude TAGS a montré un effet bénéfique cliniquement et statistiquement significatif sur la survie de Lonsurf associé aux MSP par rapport aux MSP (risque relatif : 0,69; IC à 95 % : 0,56 à 0,85; $p < 0,0006$). De plus, la survie globale médiane était de 5,7 mois contre 3,6 mois, respectivement. La SSP a été significativement meilleure chez les patients recevant Lonsurf associé aux MSP (voir [Tableau 12](#), [Figure 4](#), [Figure 5](#)).

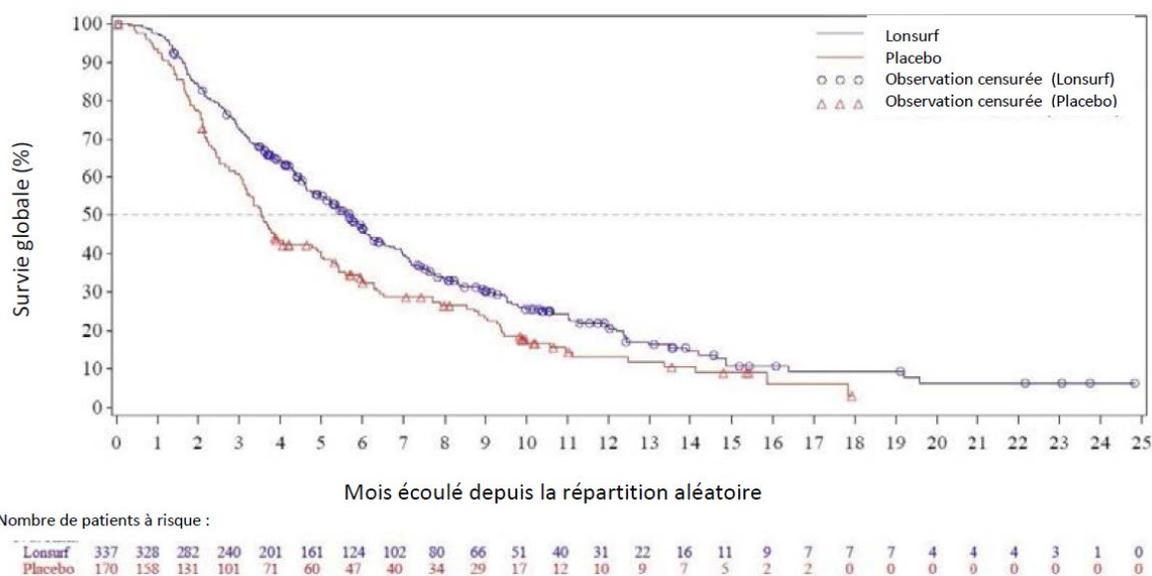
Tableau 12. Résultats de l'étude TAGS relatifs à l'efficacité

Principaux paramètres d'évaluation	Lonsurf + MSP (N = 337)	Placebo + MSP (N = 170)
Survie globale (SG)		
Nombre de décès, N (%)	244 (72)	140 (82)
SG médiane (mois) ^a [IC à 95 %]	5,7 [4,8, 6,2]	3,6 [3,1, 4,1]
Risque relatif [IC à 95 %]	0,69 [0,56, 0,85]	
Valeur p^b	0,0006	
Survie sans progression (SSP)		
SSPm (mois) [IC à 95 %]	2,0 [1,9, 2,3]	1,8 [1,7, 1,9]
Risque relatif [IC à 95 %]	0,57 [0,47, 0,70]	
Valeur p^b	< 0,0001	
Nombre d'événements, N (%)	287 (85)	156 (92)

^a Estimations de Kaplan-Meier

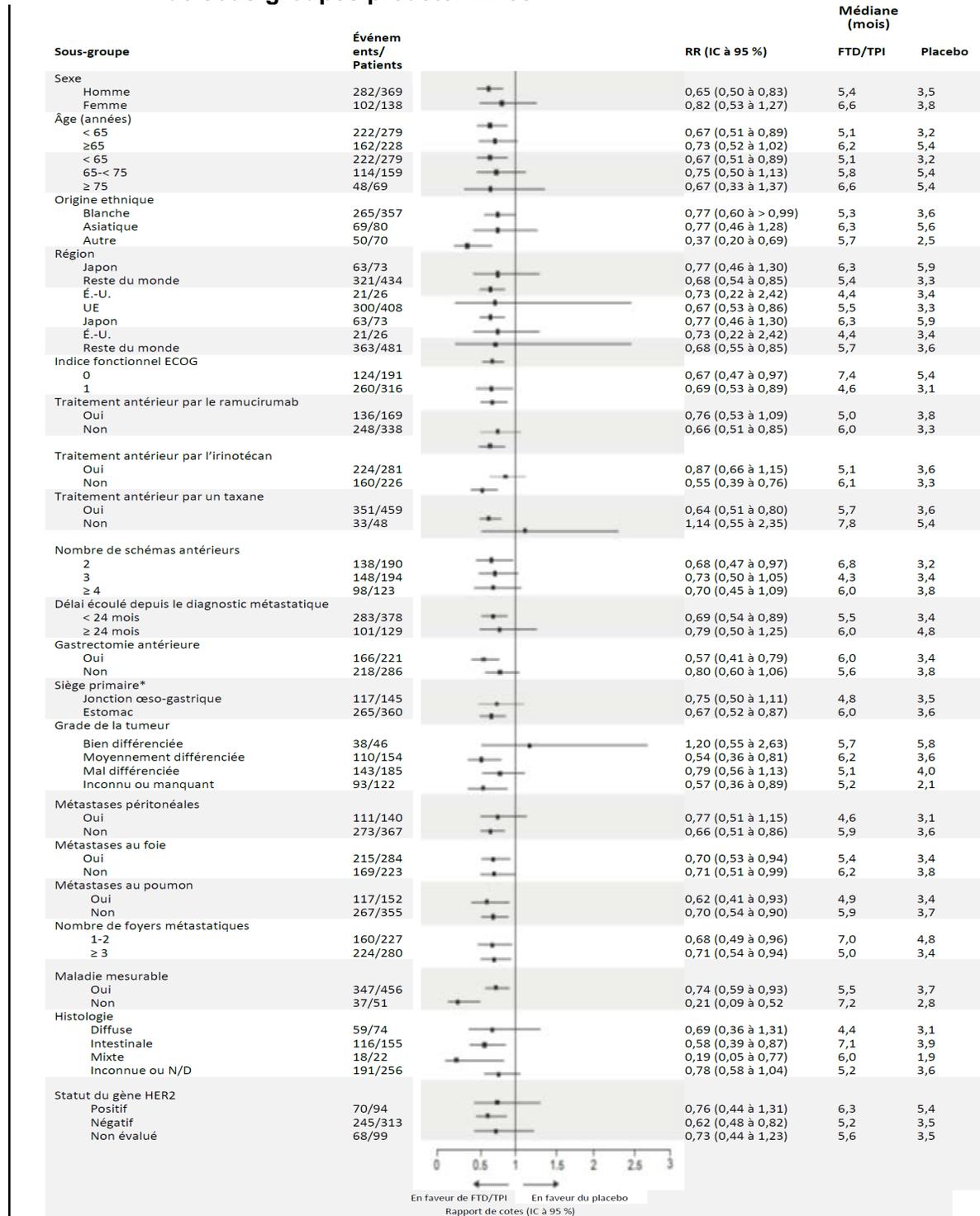
^b Test de Mantel-Haenszel stratifié, bilatéral (strates : IF ECOG, traitement antérieur par le ramucirumab, région)

Figure 4. Survie globale (courbes de Kaplan-Meier), TAGS (population ITT)



L'effet bénéfique de Lonsurf sur la survie globale a été observé invariablement dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis. Voir la [Figure 5](#).

Figure 5. Risques relatifs de l'effet du traitement sur la survie globale, en fonction de sous-groupes prédéterminés



*Deux patients présentaient des lésions primaires aux deux sièges; ce sous-groupe n'a pas fait l'objet d'une analyse de la SG en raison de sa taille insuffisante.

Abréviations : IF ECOG = indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group; UE = Union européenne; FTD/TPI = TAS-102; HER 2 = récepteur 2 du facteur de croissance épidermoïde humain; RR = risque relatif; NE = non évalué; ROW = reste du monde; É.-U. = États-Unis

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 et le tractus gastro-intestinal ont été reconnus comme des organes cibles. Tous les effets, notamment leucopénie, anémie, hypoplasie de la moelle osseuse, modifications atrophiques dans les tissus lymphatiques et hématopoïétiques et dans le tractus gastro-intestinal, ont été réversibles dans les neuf semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement. Chez les rats traités par l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil, des effets comme un blanchiment, des fractures et une malocclusion ont été observés sur les dents; ceux-ci sont considérés comme des effets spécifiques des rongeurs, mais ne sont pas pertinents pour les humains.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée n'a évalué le pouvoir carcinogène de l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil chez les animaux. La trifluridine s'est révélée génotoxique lors d'une épreuve de mutation inverse bactérienne, de l'essai d'aberration chromosomique dans des cellules de mammifères et d'un test du micronoyau dans des cellules de souris. Par conséquent, Lonsurf doit être considéré comme potentiellement carcinogène.

Toxicité pour la reproduction

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur la fertilité des rats mâles. Chez les rates, une augmentation liée à la dose du nombre de corps jaunes et du nombre d'embryons implantés a été observée, mais la fertilité des femelles n'a pas été affectée. Il a été mis en évidence que chez des rates gravides, l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil pouvait être à l'origine d'une létalité embryofœtale et d'une toxicité embryofœtale lorsqu'elle était administrée à des doses inférieures à celles correspondant à une exposition clinique. Aucune étude périnatale et postnatale de toxicité sur le développement n'a été effectuée.

Jeunes animaux.

Une toxicité dentaire, comprenant le blanchiment, des fractures et une malocclusion (dégénérescence et désorganisation des améloblastes, des cellules de la couche papillaire et des odontoblastes), a été observée chez des rats traités par l'association trifluridine/tipiracil à des doses supérieures ou égales à 50 mg/kg (environ 0,33 fois l'exposition à la dose clinique de 35 mg/m², 2 fois par jour).

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrLONSURF®

Comprimés de trifluridine et de tipiracil

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Lonsurf** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre problème de santé et du traitement et pour savoir s'il existe de nouveaux renseignements sur **Lonsurf**.

Mises en garde et précautions importantes

Lonsurf doit être prescrit uniquement par un médecin ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments contre le cancer.

Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez des personnes qui prenaient Lonsurf :

- **Suppression de la moelle osseuse (myélosuppression) :** signes et symptômes d'infection (y compris : fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères de la bouche), fatigue, ecchymoses fréquentes, saignement du nez, des gencives ou de la bouche, minuscules points rouges sur la peau, éruptions cutanées, essoufflement, pâleur de la peau, des lèvres et du lit des ongles.
- **Problèmes d'estomac (toxicité gastro-intestinale) :** nausées, vomissements et diarrhée pouvant entraîner une déshydratation.

Pourquoi Lonsurf est-il utilisé?

Lonsurf est un médicament utilisé pour traiter certains types de cancers qui se sont propagés à d'autres parties du corps. Ces cancers comprennent :

- Le cancer du côlon ou du rectum
 - Lonsurf est utilisé lorsque d'autres traitements n'ont pas été efficaces ou qu'ils ne vous conviennent pas.
- Un type de cancer de l'estomac appelé cancer gastrique ou un type de cancer de l'œsophage appelé cancer de la jonction œso-gastrique.
 - Lonsurf est utilisé après au moins deux autres traitements.

Comment Lonsurf agit-il?

Lonsurf est un traitement d'association de deux médicaments : la trifluridine et le tipiracil. Les deux médicaments peuvent aider à stopper la progression du cancer.

Quels sont les ingrédients de Lonsurf?

Ingrédients médicinaux : trifluridine et tipiracil (sous forme de chlorhydrate de tipiracil)

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, amidon prégélatinisé, bleu FD&C n° 2 sur laque d'aluminium, cire de carnauba, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge polyéthylène glycol et stéarate de magnésium, talc et vernis à la gomme laque.

Lonsurf se présente sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés : 15 mg/6,14 mg et 20 mg/8,19 mg

Ne prenez pas Lonsurf si vous :

- êtes allergique à la trifluridine ou au tipiracil, ou à tout autre ingrédient du médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Lonsurf, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez une maladie rénale ou des antécédents de maladie rénale;
- avez une maladie du foie ou des antécédents de maladie du foie;
- avez déjà subi une radiothérapie contre le cancer;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou votre partenaire compte devenir enceinte
- allaitez (ou avez l'intention d'allaiter). Vous ne devez pas allaiter durant le traitement par Lonsurf et le jour suivant la prise de la dernière dose.
- avez une intolérance au lactose;
- êtes âgé de 65 ans ou plus, car vous pourriez être exposé à un risque accru d'effets secondaires liés à de faibles taux de cellules sanguines.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse et contraception

Lonsurf peut être nocif pour votre bébé à naître. Vous ne devez pas devenir enceinte ou concevoir un enfant pendant que vous recevez Lonsurf. Si vous êtes une femme qui pourrait devenir enceinte ou un homme dont la partenaire pourrait devenir enceinte, vous devez utiliser un contraceptif très efficace pendant que vous prenez Lonsurf et pendant six mois après l'administration de votre dernière dose. On ignore si Lonsurf réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux (comme la pilule contraceptive) et, par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux devraient aussi utiliser une méthode de contraception de type barrière comme des condoms. Si vous pensez être enceinte, ou si votre partenaire pense être enceinte, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves

Mentionnez immédiatement à votre professionnel de la santé si l'une de ces situations se produit, car elle pourrait être un signe d'effets secondaires graves :

- vous manifestez des signes d'infection tels qu'un mal de gorge, des ulcères dans la bouche ou de la fièvre, ce sont des signes possibles d'un faible taux de globules blancs
- vous vous sentez essoufflé ou fatigué, ou vous avez la peau pâle, ce sont des signes possibles d'un faible taux de globules rouges (anémie)
- vous avez des ecchymoses ou des saignements inhabituels – ce sont des signes possibles d'un faible taux de plaquettes
- vous avez des problèmes d'estomac; vous vous sentez malade (maux de cœur ou nausées), vous êtes malade (vomissements) ou vous avez de la diarrhée – vous pouvez présenter un risque de déshydratation.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous présentez des symptômes tels que de la fatigue, des étourdissements ou une sensation de malaise général qui nuisent à votre capacité de vous concentrer et de réagir pendant le traitement par Lonsurf, vous ne devez pas conduire un véhicule ni utiliser des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment prendre Lonsurf :

- Prenez Lonsurf 2 fois par jour : le matin, dans l'heure qui suit la fin du petit-déjeuner, et le soir, dans l'heure qui suit la fin du souper.
- Prenez exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier / ère en cas de doute.
- Lonsurf doit être pris avec un verre d'eau. Avalez les comprimés Lonsurf entiers. Prenez Lonsurf du 1^{er} au 5^e jour puis du 8^e au 12^e jour du cycle de traitement de 28 jours. Chaque cycle est répété toutes les 4 semaines.
- Lonsurf doit être manipulé avec prudence. Lavez-vous toujours les mains après avoir manipulé les comprimés Lonsurf.

Dose habituelle chez l'adulte :

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient. Votre dose dépendra de votre poids et de votre taille et si vous avez de graves problèmes rénaux. Votre professionnel de la santé vous dira combien de comprimés prendre.

Lonsurf est offert en deux teneurs. Votre médecin peut vous prescrire une ou les deux teneurs pour la dose prescrite.

Votre médecin peut interrompre ou réduire votre dose ou vous aviser d'arrêter de prendre Lonsurf. Cela peut arriver si vous ressentez certains effets secondaires.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Lonsurf, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Ne prenez pas des doses additionnelles de Lonsurf pour compenser les doses oubliées ou omises.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Lonsurf?

En prenant Lonsurf, vous pourriez manifester des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Faiblesse
- Sensation de fatigue

- Appétit diminué
- Douleurs abdominales
- Indigestion
- Rhume
- Perte de cheveux
- Enflure des gencives, de la langue, des lèvres et/ou de la bouche
- Éruption cutanée (rash)
- Saignements des gencives
- Modification du goût

Il est important de vous soumettre régulièrement à des tests sanguins et urinaires pendant que vous prenez Lonsurf. Vous devez vous soumettre à ces tests sanguins avant de commencer le traitement par Lonsurf et avant chaque nouveau cycle de traitement. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment vous devrez passer ces tests et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Problèmes d'estomac (toxicité gastro-intestinale) : nausées, vomissements et diarrhée pouvant entraîner une déshydratation		√	
RARE			
Suppression de la moelle osseuse (myélosuppression) : les symptômes incluent : ecchymoses ou saignements inhabituels, sensation d'essoufflement ou de fatigue, peau pâle ou signes d'infection (fièvre, frissons, mal de gorge, ulcères de la bouche)		√	
Embolie pulmonaire : essoufflement, douleur intense à la poitrine, crachement de sang			√
Problèmes pulmonaires (pneumopathie interstitielle, pneumonite) : mortels ou graves ou accompagnés d'une aggravation soudaine de l'essoufflement, respiration			√

sifflante, fatigue, possiblement accompagnés de toux ou de fièvre; une respiration douloureuse a été signalée chez les patients d'origine asiatique (en particulier d'origine japonaise).			
---	--	--	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Les comprimés Lonsurf doivent être conservés à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Il faut se laver les mains après avoir manipulé les comprimés Lonsurf.

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

Il ne faut pas jeter les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Consultez votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet de Lonsurf, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), ainsi que sur le site Web du fabricant au : www.taihopharma.ca. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au 1-844-648-2446.

Le présent feuillet de renseignements a été préparé par Taiho Pharma Canada, Inc.
29 OCTOBRE 2020