

LONSURF® (Trifluridine/Tipiracil)

INDICATIONS AMM

Suite à son entrée dans les cellules cancéreuses, la trifluridine est phosphorylée par la thymidine kinase, puis métabolisée au sein de la cellule en un substrat de l'acide désoxyribonucléique (ADN), et ensuite directement incorporée dans l'ADN, interférant ainsi avec les fonctions de l'ADN, de façon à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses. Toutefois, la trifluridine est rapidement dégradée par la TPase et facilement métabolisée par un effet de premier passage après administration orale, c'est pourquoi elle est associée au chlorhydrate de tipiracil, inhibiteur de TPase.

Lonsurf est indiqué chez les adultes atteints d'un **cancer colorectal métastatique (CCRm)** :

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (hospitalière LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Quatre présentations sont disponibles sous plaquettes thermoformées de comprimés pelliculés :

- boîte de 20 comprimés dosés à 15mg/6.14mg (495 €)
- boîte de 60 comprimés dosés à 15mg/6.14mg (1485 €)
- boîte de 20 comprimés dosés à 20mg/8.19 mg (660 €).
- boîte de 60 comprimés dosés à 20mg/8.19 mg (1980 €).

Conserver ce médicament à une température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, et hors de portée des enfants.

POSOLOGIE

Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est **35 mg/m²/dose administrée** à raison de 2 administrations par jour : prise aux **Jours 1 à 5** puis **arrêt** aux **Jours 6 et 7** puis **prise** aux **Jours 8 à 12** puis **arrêt** aux **jours 13 à 28** de chaque cycle de traitement (**1 cycle de traitement = 28 jours**). La dose ne doit pas dépasser 80 mg par dose.

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

INTERACTIONS

La trifluridine est un substrat vis-à-vis des transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. Interactions possibles avec les médicaments agissant avec ces transporteurs

Le chlorhydrate de tipiracil étant un substrat des transporteurs OCT2 et MATE1, la concentration plasmatique pourrait par conséquent être augmentée si Lonsurf était administré en association avec des inhibiteurs de l'OCT2 ou du MATE 1 (RCP du 07/09/2017)

Interaction avec des médicaments antiviraux substrats de la thymidine kinase comme Zidovudine (éventuelle diminution de l'efficacité de l'agent antiviral) : envisager une alternative thérapeutique antivirale comme la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine et l'abacavir

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

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Diarrhées	<p>Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.</p> <p>Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.</p>	<p>Le patient devrait boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégier les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites et les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.</p>

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements Perte d'appétit	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
Neutropénie Leucopénie Anémie Thrombocytopénie	La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste L'anémie est à surveiller de très près.	Une adaptation du traitement (réduction de posologie voire arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.
Asthénie	Veillez à avoir une bonne hygiène de vie (manger et boire sainement). Respectez des temps de repos dans la journée, mais essayez de conserver une activité même modérée.	Si asthénie marquée, recherche de carence ou anémie ou hypothyroïdie.
Infections Stomatite	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche)	En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée
Syndrome main pied (érythème palmo plantaire)	A conseiller : Savon doux sans parfum A éviter : soleil et exposition à la chaleur. Vêtements et chaussures trop serrés, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs.	Mains et pieds à tremper dans l'eau fraîche, puis à sécher sans frotter. Crème émolliente à appliquer (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Contacter le spécialiste pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.

Un bilan sanguin doit être réalisé avant chaque cycle.

L'administration de LONSURF n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ou en cas d'insuffisance rénale sévère. La surveillance de la protéinurie au moyen d'un examen des urines par bandelette réactive est recommandée avant l'instauration et au cours du traitement

Rarement, une alopecie peut survenir pendant le traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



LONSURF se prend avec un grand verre d'eau, dans l'heure suivant le petit déjeuner et le dîner. Le patient essaie de respecter 12h entre chaque prise (la prise peut être décalée de 1 à 2 heures).



Le patient peut s'aider d'un calendrier pour repérer les prises



Les comprimés ne doivent jamais être coupés, mâchés, croqués ou écrasés.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les comprimés à la poubelle** mais les rapporter au **pharmacien pour aide dans les prises**.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament contient du lactose. En cas d'intolérance (ballonnements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée ou constipation, troubles de la concentration), contactez votre médecin.



Il est déconseillé de prendre LONSURF® pendant la grossesse et l'allaitement. Si vous êtes une femme vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace et si vous êtes un homme vous devez prendre les précautions nécessaires.



Il ne faut pas arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



En cas de vomissements, ne pas reprendre de dose supplémentaire ni doubler la dose suivante. Si vous pensez avoir pris accidentellement plus que la dose prescrite : contactez immédiatement votre médecin.



Contactez rapidement le médecin en cas de :

- fièvre, signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- Aphtes et diarrhées associés
- difficulté à respirer, essoufflement, toux

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit 07 09 2017).

Remerciements : - au Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL

- ICO Paul Papin Angers