

TRIFLUFRA

FRAPHARMA

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

TRIFLUFRA 15 mg/6,14 mg comprimés pelliculés

TRIFLUFRA 20 mg/8,19 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

TRIFLUFRA 15 mg/6,14 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé le comprimé contient 15 mg trifluridine et 6.14 mg tipiracil (comme chlorhydrate).

Excipient avec connu effet

Chaque comprimé pelliculé contient 90,735 mg de lactose monohydraté.

TRIFLUFRA 20 mg/8,19 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé le comprimé contient 20 mg trifluridine et 8.19 mg tipiracil (comme chlorhydrate).

Excipient avec connu effet

Chaque comprimé pelliculé contient 120,980 mg de

lactose monohydraté. Pour le plein liste de excipients,

voir article 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Colorectal cancer

TRIFLUFRA est indiqué en association avec le bevacizumab pour le

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

traitement des patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique (CCR) ayant déjà reçu deux schémas thérapeutiques anticancéreux y compris les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF, et/ou anti-EGFR agents.

TRIFLUFRA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de métastases colorectales. cancer qui ont déjà été traités avec les thérapies disponibles ou qui ne sont pas considérés comme candidats pour ces thérapies y compris les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, les agents anti-VEGF et anti-EGFR agents.

Gastrique cancer

TRIFLUFRA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique. y compris l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, qui ont été préalablement traités avec au moins deux avant schémas thérapeutiques systémiques pour les patients avancés maladie (voir paragraphe 5.1).

3.2 Posologie et méthode de administration

TRIFLUFRA doit être prescrit par des médecins expérimentés dans

l'administration de thérapies anticancéreuses. Posologie

La dose initiale recommandée de TRIFLUFRA chez l'adulte, en monothérapie ou en association avec bevacizumab, est de 35 mg/m² /dose administrée par voie orale deux fois par jour les jours 1 à 5 et les jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à maladie progression ou inacceptable toxicité (voir section 4.4).

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Lorsque TRIFLUFRA est utilisé en association avec le bevacizumab pour le traitement du CCR métastatique, la dose du bevacizumab est de 5 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines. Veuillez vous référer au produit complet information pour bévacizumab.

La dose est calculée en fonction de la surface corporelle (BSA) (voir tableau 1). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/dose.

Si doses étaient manqué ou détenu, le patient ne doit pas faire en haut pour manqué doses.

Tableau 1 - Démarrage dose calcul selon à BSA

Départ dose	BSA (m ²)	Dose en mg(2x tous les jours)	Comprimés par dose (2x tous les jours)		Total tous les jours dose (mg)
			15 mg/6,14 mg	20mg/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 -	60	0	3	120

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

	1,83				
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2.15 - 2.29	75	1	3	150
	≥ 14h30	80	0	4	160

Recommandé dose ajustements

Dosage ajustements peut être requis basé sur individuel sécurité
et tolérance.

Un maximum de 3 réductions de dose sont autorisées jusqu'à une dose minimale de 20 mg/m² deux fois par jour. Doseescalade est pas permis après il a été réduit.

En cas de toxicités hématologiques et/ou non hématologiques, les patients doivent respecter la doseinterruption, reprise et critères de réduction déclaré dans Tableau 2, Tableau 3 et tableau 4.

**Tableau 2 – Critères d'interruption et de reprise du
traitementhématologique toxicités en rapport à
myélosuppression**

Paramètre	Interruption critères	Reprise critères un
Neutrophiles	< 0,5 $\times 10^9$ /L	$\geq 1,5 \times 10^9$ /L
Plaquettes	< 50 $\times 10^9$ /L	$\geq 75 \times 10^9$ /L

^a Critères de reprise appliqués au début du cycle suivant pour tous les patients, qu'ils soient ou nonle interruption les critères étaient remplis.

**Tableau 3 - Modifications posologiques
recommandées pour TRIFLUFRA en cas de
hématologique et effet indésirable non
hématologique réactions**

Négatif réaction	Recommandé dose modifications
- Fébrile neutropénie - CTCAE* Grade 4 neutropénie ($< 0,5 \times 10^9 /L$) ou thrombocytopénie ($< 25 \times 10^9 /L$) qui donne lieu à plus de 1 semaines retard au début du prochain faire du vélo - CTCAE* non hématologique Grade 3 ou Effet indésirable de grade 4 ; à l'exception de Nausées et/ou vomissements de grade 3 contrôlé par un traitement antiémétique ou diarrhée sensible aux antidiarrhéiques médicaments	- Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité disparaisse Grade 1 ou ligne de base. - Lors de la reprise du traitement, diminuer la dose niveau de 5 mg/m^2 /dose par rapport au précédent dose niveau (Tableau 4). - Des réductions de dose sont autorisées à un dose minimale de 20 mg/m^2 /dose deux fois par jour (ou 15 mg/m^2 /dose deux fois par jour en grave rénal déficience). - N'augmentez pas la dose après avoir été réduit.

* Commun terminologie critères pour défavorable événements

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Tableau 4 - Dose réductions selon à la BSA

Réduit dose	BSA (m ²)	Dose en mg (2x tous les jours)	Comprimés par dose (2x tous les jours)		Tot al tou s les jour s dos e (mg)
			15 mg/6,14 mg	20mg/8.19 mg	
Niveau 1 dose réduction: À partir de 35 mg/ m ² à 30 mg/ m ²					
30 mg/ m ²	< 1,09	30	2	0	60
	1.09 - 1.24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1h40 - 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
Niveau 2 dose réduction: À partir de 30 mg/ m ² à 25 mg/ m ²					
25 mg/ m ²	< 1,10	25 heures	2 une	1 une	50 une
	1.10 - 1,29	30	2	0	60
	13h30 - 1,49	35	1	1	70
	1.50 -	40	0	2	80

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

	1,69				
	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
Niveau 3 dose réduction: À partir du 25 mg/ m² à 20 mg/ m²					
20 mg/ m²	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 heures	2 une	1 une	50 une
	1h35 – 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 À une dose quotidienne totale de 50 mg, les patients doivent prendre 1 comprimé à 20 mg/8,19 mg le matin et 2x15 mg/6,14 mg comprimés dans le soirée.

Spécial populations

Rénal déficience

□ *Insuffisance rénale légère (ClCr 60 à 89 mL/min) ou insuffisance rénale modérée (ClCr 30 à 59 ml/min)*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. déficience (voir les articles 4.4 et 5.2).

□ *Grave rénal déficience (ClCr 15 à 29 ml/min)*

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Pour les patients avec grave rénal déficience un départ dose de 20 mg/ m^2 deux fois tous les jours est recommandé (voir sections 4.4 et 5.2). Un dose réduction à un dose minimale de 15 mg/ m^2 deux fois quotidiennement est permis en fonction de la sécurité et de la tolérabilité individuelles (voir tableau 5).

L'augmentation de la dose n'est pas autorisée après a été réduit.

En cas de toxicités hématologiques et/ou non hématologiques, les patients doivent respecter la dose interruption, reprise et critères de réduction déclaré dans Tableau 2, Tableau 3 et tableau 5.

Tableau 5 – Dose initiale et réduction de dose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère selon à la BSA

Réduit dose	BSA (m ²)	Dose en mg (2x tous les jours)	Comprimés par dose (2x tous les jours)		Tot al tous les jour s dos e (mg)
			15 mg/6,14 mg	20mg/8.19 mg	
Départ dose					
20 mg/ m ²	< 1,14	20	0	1	40
	1.14 – 1,34	25 heur es	2 une	1 une	50 une
	1h35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	$\geq$ 2,35	50	2	1	10 0
Dose réduction : À partir de 20 mg/m² à 15 mg/m²					
15 mg/m²	< 1,15	15	1	0	30
	1,15 – 1,49	20	0	1	40
	1,50 – 1,84	25 heures	2 une	1 une	50 une
	1,85 – 2,09	30	2	0	60
	2,10 – 2,34	35	1	1	70
	$\geq$ 2,35	40	0	2	80

^a À une dose quotidienne totale de 50 mg, les patients doivent prendre 1 comprimé à 20 mg/8,19 mg le matin et 2 x15 mg/6,14 mg comprimés dans la soirée.

□ *Fin scène rénal maladie (ClCr ci-dessous 15 mL/min ou exigeant dialyse)*

L'administration n'est pas recommandée chez les patients atteints

d'insuffisance rénale terminale car il n'existe aucune donnée disponible pour ces patients (voir paragraphe 4.4).

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Hépatique déficience

☐ *Bénin hépatique déficience*

Aucun ajustement de la dose initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir section 5.2).

☐ *Modéré ou hépatique sévère déficience*

L'administration n'est pas recommandée chez les patients présentant au départ une insuffisance hépatique modérée ou sévère. (Groupes de critères C et D du National Cancer Institute [NCI] définis par une bilirubine totale > 1,5 x LSN) comme suit : une incidence plus élevée d'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 est observée chez les patients présentant un hépatique déficience, bien que cela est basé sur très limité données (voir sections 4.4 et 5.2).

Âgé

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients ≥ 65 ans (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Efficacité et sécurité données dans patients plus 75 ans est limité.

Pédiatrique population

Il n'existe pas d'utilisation pertinente de TRIFLUFRA dans la population pédiatrique pour les indications de métastases. cancer colorectal et cancer gastrique métastatique.

Course

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de la race du patient (voir rubriques 5.1 et 5.2). Il existe des données limitées sur TRIFLUFRA chez les patients noirs/afro-américains, mais il n'existe aucune étude biologique. raisonnement s'attendre à une différence entre ce sous-

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

groupe et l'ensemble population.

Méthode de administration

TRIFLUFRA est destiné à un usage oral. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau dans l'heure qui suit la fin.de le matin et le soir repas.

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substances ou à n'importe lequel de les excipients répertorié dans article 6.1.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utilisation

Os moelle suppression

TRIFLUFRA a provoqué une augmentation de l'incidence de la myélosuppression, notamment de l'anémie, de la neutropénie, la leucopénie, et thrombocytopénie.

Une numération globulaire complète doit être obtenue avant le début du traitement et au besoin pour surveillertoxicité, mais à un le minimum, avant chaque cycle de traitement.

Traitement ne doit pas être commencé si le absolu nombre de neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9 /L$, si le numération plaquettaire sont $< 75 \times 10^9 /L$, ou si le patient présente un trouble cliniquement non hématologique non résolu de grade 3 ou 4.toxicité depuis thérapies antérieures.

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Des infections graves ont été rapportées suite au traitement par TRIFLUFRA (voir rubrique 4.8). Étant donné que la majorité ont été rapportés dans le cadre d'une aplasie médullaire, l'état du patient doit être surveillé de près et des mesures appropriées, telles que des agents antimicrobiens et des colonies de granulocytes facteur stimulant (G-CSF), doit être administré selon les indications cliniques. Dans RECOURS, TAGS et Dans les études SUNLIGHT, 9,4%, 17,3% et 19,5% des patients du groupe TRIFLUFRA ont respectivement reçu du G-CSF principalement à usage thérapeutique. Dans l'étude SUNLIGHT, 29,3% des patients du TRIFLUFRA avec bévacizumab le groupe a reçu du G-CSF dont 16,3% à usage thérapeutique.

Gastro-intestinal toxicité

TRIFLUFRA causé un augmenter dans le incidence de gastro-intestinal toxicités y compris nausée, vomissement et diarrhée.

Les patients souffrant de nausées, de vomissements, de diarrhée et d'autres toxicités gastro-intestinales doivent être soigneusement traités. surveillance et mesures antiémétiques, antidiarrhéiques et autres, telles que le remplacement des liquides/électrolytes traitement, doit être administré selon les indications cliniques. Modifications de dose (retard et/ou réduction) devrait sois appliqué si nécessaire (voir paragraphe 4.2).

Rénal déficience

TRIFLUFRA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine [ClCr] < 15 mL/min ou nécessitant une dialyse), car TRIFLUFRA n'a pas été étudié chez ces patients (voir section 5.2). L'incidence globale des événements indésirables (EI) est similaire dans la fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min), sous-groupes d'insuffisance rénale légère (ClCr = 60 à 89 mL/min) ou modérée (ClCr = 30 à 59 mL/min). Cependant, l'incidence des EI graves et graves, ainsi que des EI entraînant une modification de la dose, a tendance à augmenter avec des niveaux croissants d'insuffisance rénale. De plus, une exposition plus élevée à la trifluridine et au tipiracil le chlorhydrate a été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, par rapport aux patients présentant une insuffisance rénale modérée. normale rénale fonction ou les patients avec bénin rénale déficience (voir rubrique 5.2).

Les patients avec grave rénale déficience (ClCr = 15 à 29 mL/min) et ajusté départ dose de 20 mg/m² deux fois par jour présentait un profil d'innocuité cohérent avec le profil d'innocuité de TRIFLUFRA chez les patients atteints de fonction rénale normale ou insuffisance rénale légère. Leur exposition à la trifluridine était similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale et leur exposition au chlorhydrate de tipiracil a été augmentée par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale, une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubriques 4.2 et 4.2).et 5.2).

Les patients présentant une insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés lorsqu'ils sont traités par TRIFLUFRA ; les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère doivent être surveillés plus fréquemment pour des raisons hématologiques. toxicités.

Hépatique déficience

TRIFLUFRA n'est pas recommandé chez les patients présentant au départ une insuffisance hépatique modérée ou sévère. (Groupes de critères C et D du National Cancer Institute [NCI] définis par une bilirubine totale $> 1,5 \times \text{LSN}$), en tant que une incidence plus élevée d'hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4 est observée chez les patients présentant un hépatique déficience, même si ce est basé sur très données limitées (voir section 5.2).

Protéinurie

Une surveillance de la protéinurie par analyse d'urine par bandelette réactive est recommandée avant et pendant le traitement. (voir paragraphe 4.8).

Lactose intolérance

TRIFLUFRA contient du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, à la lactase totale carence ou glucose-galactose la malabsorption devrait pas prendre ce médicament produit.

3.5 Interaction avec autre médicaments et autre formes de interaction

in vitro ont indiqué que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le 5-[trifluorométhyl]uracile (FTY) n'a pas inhibé l'activité des isoformes du cytochrome P450 humain (CYP). Évaluation *in vitro* indiquée que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY n'avaient aucun effet inductif sur les isoformes humaines du CYP (voir section 5.2).

in vitro ont indiqué que la trifluridine est un substrat pour les transporteurs nucléosidiques CNT1, ENT1 et ENT2. Par conséquent, la prudence est de

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

mise lors de l'utilisation de médicaments qui interagissent avec ces transporteurs. Le chlorhydrate de tipiracil était un substrat pour OCT2 et MATE1, par conséquent, la concentration peut être augmentée lorsque TRIFLUFRA est administré en concomitance avec des inhibiteurs de 2OCT ou MATE1.

La prudence est de mise lors de l'utilisation de médicaments qui sont des substrats de la thymidine kinase humaine, par exemple, zidovudine. Ces médicaments, s'ils sont utilisés en concomitance avec TRIFLUFRA, peuvent concurrencer le effecteur, la trifluridine, pour l'activation via les thymidine kinases. Par conséquent, lors de l'utilisation d'un médicament antiviral produits qui sont des substrats de la thymidine kinase humaine, surveiller une éventuelle diminution de l'efficacité du médicament antiviral et envisager de passer à un autre médicament antiviral qui soit pas un thymidine humaine substrat de kinase, tel comme la lamivudine, didanosine et abacavir (voir section 5.1).

On ne sait pas si TRIFLUFRA peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Donc, femmes en utilisant hormonal contraceptif doit utiliser aussi une barrière contraceptif méthode.

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de maternité potentiel / La contraception dans mâles et les femelles

D'après les résultats obtenus chez l'animal, la trifluridine peut nuire au fœtus lorsqu'elle est administrée à des femmes enceintes. femmes. Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant qu'elles prennent TRIFLUFRA et jusqu'à 6 mois après. mettre fin au traitement. Par conséquent, les femmes en âge de procréer doivent utiliser un contraceptif très efficace.mesures pendant le traitement par TRIFLUFRA et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement. Il est actuellement inconnu si TRIFLUFRA peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, et donc les femmes utilisantcontraceptifs hormonaux devrait ajouter une méthode contraceptive barrière.

Les hommes ayant un partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement etpour jusqu'à 6 mois après l'arrêt de traitement.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de TRIFLUFRA chez la femme enceinte. Basé sur le mécanisme de action, la trifluridine est soupçonnée de provoquer des malformations congénitales lorsqu'elle est administrée pendant grossesse. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). TRIFLUFRA ne devrait pasêtre utilisé pendant grossesse sauf si le clinique condition de le femme a besoin traitement avec TRIFLUFRA.

Allaitement maternel

On ne sait pas si TRIFLUFRA ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez les animaux ont montré excrétion de la trifluridine, chlorhydrate de tipiracil et/ou leur métabolites dans lait (voir paragraphe 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompupendant traitement avec TRIFLUFRA.

La fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets de TRIFLUFRA sur la fertilité humaine. Les résultats des études animales ont fait n'indique pas un effet de TRIFLUFRA sur la fertilité masculine ou féminine (voir rubrique 5.3). Les patients qui souhaitent concevoir qu'il faut conseiller à un enfant de rechercher des conseils en matière de reproduction et de cryoconservation de l'un ou l'autre le ovule ou sperme avant à départ TRIFLUFRA traitement.

3.7 Effets sur capacité conduire et utiliser Machines

TRIFLUFRA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue, vertiges ou malaise peut se produire pendant traitement (voir paragraphe 4.8).

3.8 Indésirable effets

Résumé de sécurité profil

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant TRIFLUFRA sont la moelle osseuse suppression et gastro-intestinal toxicité (voir section 4.4).

TRIFLUFRA comme monothérapie

Le profil de sécurité de TRIFLUFRA en monothérapie est basé sur les données regroupées de 1 114 patients atteints de métastatique colorectal ou gastrique cancer dans contrôlé phase III clinique études.

Le la plupart commun négatif réactions ($\geq 30\%$) sont neutropénie (53 % [34% $\geq$ Grade 3]), nausée (31%

[1 % $\geq$ Grade 3]), la fatigue (31 % [4 % $\geq$ Grade 3]) et l'anémie (30 % [11 % $\geq$ Grade 3]). Les plus effets indésirables fréquents ($\geq 2\%$) ayant entraîné l'arrêt du traitement, une réduction de la dose, une dose un retard ou une interruption du traitement étaient une neutropénie, une anémie, une fatigue, une leucopénie, une thrombocytopénie, diarrhée, et des nausées.

TRIFLUFRA dans combinaison avec bévacizumab

Le profil de sécurité de TRIFLUFRA en association avec le bevacizumab est basé sur les données de 246 patients. avec métastatique colorectal cancer dans le contrôlé phase III étude clinique (LUMIÈRE DU SOLEIL).

Le la plupart commun négatif réactions ($\geq 30\%$) sont neutropénie (69 % [48% $\geq$ Grade 3]), fatigue (35%

[3% $\geq$ Catégorie 3]), et nausées (33 % [1% $\geq$ Catégorie 3]).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 2\%$) ayant entraîné l'arrêt du traitement, une réduction de la dose, un retard de dose ou une interruption de dose de TRIFLUFRA lorsqu'il est utilisé en association avec le bevacizumab ont été neutropénie, fatigue, thrombocytopénie, nausées et anémie.

Lorsque TRIFLUFRA est utilisé en association avec le bevacizumab, la fréquence des effets indésirables suivants les réactions ont été augmentées par rapport à TRIFLUFRA en monothérapie : neutropénie (69 % contre 53 %), sévère neutropénie (48% contre 34%), thrombocytopénie (24% contre 16%), stomatite (11% contre 6 %).

Tabulé liste de négatif réactions

Les effets indésirables observés chez les 533 patients traités atteints d'un cancer colorectal métastatique étude clinique de phase III (RECOURSE) contrôlée par placebo, les 335 patients traités avec cancer gastrique dans l'étude clinique de phase III contrôlée par placebo (TAGS), les 246 patients traités avec TRIFLUFRA en monothérapie et les 246 patients traités par TRIFLUFRA en association au bevacizumab pour le cancer colorectal métastatique dans l'étude clinique contrôlée de phase III (SUNLIGHT) sont présentés dans Tableau 6. Ils sont classés selon la classe de systèmes d'organes (SOC) et les critères médicaux appropriés. Le terme MedDRA (Dictionary for Regulatory) est utilisé pour décrire une certaine réaction médicamenteuse et ses conséquences. synonymes et conditions connexes. Des effets indésirables connus avec TRIFLUFRA administré seul ou avec le bevacizumab peuvent survenir pendant traitement par ces médicaments en association, même si ces réactions n'ont pas été rapportées clinique essais avec combinaison thérapie.

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

Dans chaque fréquence groupe, négatif réactions sont présenté dans commande de décroissant gravité.

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Tableau 6 - Effets indésirables rapportés dans clinique études dans les patients traité avec TRIFLUFRA

Classe d'organes système (MedDRA) ^{un}	Négatif réactions	Fréquence	
		Monothérapie	Combinaison avec bévacicumab
Infections et infestations	Voies respiratoires inférieures infection	Commun	-
	Neutropénique état septique	Rare	-
	Biliaire tract infection	Rare	-
	Infection	Rare	Commun
	Urinaire tract infection	Rare	Rare
	Bactérien infection	Rare	-
	Candidose infection	Rare	-
	Conjonctivite	Rare	-
	Herpès zona	Rare	-
	Grippe	Rare	-
	Supérieur respiratoire tract infection	Rare	-
	Entérite infectieux	Rare	-
	Septique choc ^b	Rare	-
	Gingivite	Rare	Rare
	Tinée pédicure	Rare	-
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifié (y compris kystes et polypes)	Cancer douleur	Rare	-
Système sanguin et lymphatique troubles	Anémie	Très commun	Très commun
	Neutropénie	Très commun	Très commun
	Leucopénie	Très commun	Commun

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Système Cours d'orgue (MedDRA) ^{un}	Négatif réactions	Fréquence	
		Monothérapie	Combinaison avec bévacicumab
	Thrombocytopénie	Très commun	Très commun
	Fébrile neutropénie	Commun	Rare
	Lymphopénie	Commun	Commun
	Pancytopenie	Rare	Rare
	Erythropénie	Rare	-
	Leucocytose	Rare	-
	Monocytopénie	Rare	-
	Monocytose	Rare	-
	Granulopénie	Rare	-
Métabolisme et nutrition troubles	Diminué appétit	Très commun	Très commun
	Hypoalbuminémie	Commun	Rare
	Déshydratation	Rare	-
	Hyperglycémie	Rare	Rare
	Hyperkaliémie	Rare	-
	Hypocalcémie	Rare	-
	Hypokaliémie	Rare	-
	Hyponatrémie	Rare	-
	Hypophosphatémie	Rare	-
	Goutte	Rare	-
	Hypernatrémie	Rare	-
Psychiatrique troubles	Anxiété	Rare	-
	Insomnie	Rare	-
Nerveux troubles du système	Dysgueusie	Commun	Commun
	Vertiges	Rare	Commun
	Mal de tête	Rare	Commun
	Neuropathie périphérique	Rare	Rare
	Paresthésie	Rare	Rare
	Léthargie	Rare	-
	Neurotoxicité	Rare	-
	Brûlant sensation	Rare	-
	Dysesthésie	Rare	-
	Hyperesthésie	Rare	-
	Hypoesthésie	Rare	-

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

	Syncope	Rare	-
Troubles oculaires	Cataracte	Rare	-
	Diplopie	Rare	-
	Oeil sec	Rare	-
	Vision flou	Rare	-
	Visuel acuité réduit	Rare	-
Oreille et labyrinthe troubles	vertige	Rare	-
	Oreille inconfort	Rare	-
Cardiaque troubles	Angine pectoral	Rare	-
	Arythmie	Rare	-
	Palpitations	Rare	-
Vasculaire troubles	Hypertension	Rare	Commun
	Rinçage	Rare	-
	Hypotension	Rare	-
	Embolie	Rare	-
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles	Dyspnée	Commun	Commun
	Pulmonaire embolie ^b	Rare	-
	Dysphonie	Rare	Rare
	Toux	Rare	-
	Epistaxis	Rare	-

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Système Cours d'orgue (MedDRA) ^{un}	Négatif réactions	Fréquence	
		Monothér apie	Combinaison avec bévacicumab
	Rhinorrhée	Rare	Rare
	Douleur oropharyngée	Rare	-
	Pleurale effusion	Rare	-
Gastro-intestinal troubles	Diarrhée	Très commun	Très commun
	Vomissement	Très commun	Très commun
	Nausée	Très commun	Très commun
	Abdominal douleur	Commun	Commun
	Stomatite	Commun	Très commun
	Constipation	Commun	Commun
	Iléus	Rare	-
	Gastro-intestinal hémorragie	Rare	-
	Colite	Rare	Rare
	Bouche ulcération	Rare	Commun
	Oral désordre	Rare	Commun
	Abdominal distension	Rare	Rare
	Anal inflammation	Rare	Rare
	Dyspepsie	Rare	Rare
	Flatulence	Rare	Rare
	Gastrite	Rare	-
	Gastro-œsophagien reflux maladie	Rare	-
	Glossite	Rare	-
	Avec facultés affaiblies gastrique vidange	Rare	-
	Haut-le-cœur	Rare	-
	Dent désordre	Rare	-
	Ascite	Rare	-
	Pancréatite aigu	Rare	-
	Subiléus	Rare	-
	Haleine odeur	Rare	-
	Buccal polype	Rare	-
	Entérocolite hémorragique	Rare	-
	Gingivale saignement	Rare	-
	Œsophagite	Rare	-

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

	Parodontale maladie	Rare	-
	Proctalgie	Rare	-
	Reflux gastrite	Rare	-
Hépatobiliaire troubles	Hyperbilirubinémie	Commun	Commun
	Hépatotoxicité	Rare	-
	Biliaire dilatation	Rare	-
Peau et sous-cutané tissutroubles	Alopécie	Commun	Commun
	Sec peau	Commun	Commun
	Prurit	Commun	Rare
	Eruption cutanée	Commun	Rare
	Clou désordre	Rare	Rare
	Palmo-plantaire	Rare	Rare
	érythrodysesthésie		
	syndrome ^c		
	Acné	Rare	-
	Hyperhidrose	Rare	-
	Urticaire	Rare	-
	Cloque	Rare	-
	Erythème	Rare	-
	Photosensibilité réaction	Rare	-
	Peau exfoliation	Rare	-

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Système Cours d'orgue (MedDRA) ^{un}	Négatif réactions	Fréquence	
		Monothér apie	Combinaison avec bévacicumab
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	Arthralgie	Rare	Commun
	Myalgie	Rare	Commun
	Musclé faiblesse	Rare	Rare
	Douleur dans extrémité	Rare	Rare
	Douleur osseuse	Rare	-
	Membre inconfort	Rare	-
	Muscle spasmes	Rare	-
Rénal et urinaire troubles	Articulation gonflement	Rare	-
	Protéinurie	Commun	Rare
	Rénal échec	Rare	-
	Hématurie	Rare	-
	Miction désordre	Rare	-
	Cystite non infectieux	Rare	-
Reproducteur système et sein troubles	Leucocyturie	Rare	-
	Menstruel désordre	Rare	Rare
Général troubles et administration site conditions	Fatigue	Très commun	Très commun
	Pyrexie	Commun	Rare
	Muqueuse inflammation	Commun	Rare
	Malaise	Commun	-
	Œdème	Commun	-
	Général physique santé détérioration	Rare	-
	Douleur	Rare	Rare
	Sentiment de corps	Rare	-
	température		
	changement		
	Xérose	Rare	-
Enquêtes	Poids diminué	Commun	Commun
	Hépatique enzyme augmenté	Commun	Commun
	Phosphatase alcaline	Commun	Rare
	sanguine augmenté		
	Sang lactate	Rare	-

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

déshydrogénase		
augmenté		
C-réactif protéine	Rare	-
augmenté		
Sang créatinine	Rare	-
augmenté		
Sang urée augmenté	Rare	-
Hématocrite diminué	Rare	-
International normalisé	Rare	-
rapport		
augmenté		
Activé partiel	Rare	-
thromboplastine temps		
prolongé		
Électrocardiogra	Rare	-
mme QT		
prolongé		
Protéine total diminué	Rare	-

- Différents termes privilégiés par MedDRA, considérés comme cliniquement similaires, ont été regroupés en un célibataire terme.
- Fatal cas avoir a été signalé.
- Main-pied peau réaction.

Âgé

Les patients âgés de 65 ans ou plus ayant reçu TRIFLUFRA en monothérapie présentaient une incidence plus élevée ($\geq 5\%$) de le suivant lié au traitement négatif événements par rapport aux malades plus jeune que 65 années:

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

neutropénie (58,9% contre 48,2%), grave neutropénie (41,3% contre 27,9%),
anémie (36,5% contre 25,2%),
anémie sévère (14,1 % contre 8,9 %), diminution de l'appétit (22,6 % contre
17,4 %) et thrombocytopénie (21,4 % vs 12,1 %). Lorsque TRIFLUFRA est
utilisé en association avec le bevacizumab, les patients âgés de 65 ans ou plus
présentaient une incidence plus élevée (≥ 5 %) des événements indésirables
suivants liés au traitement que les patients plus jeune que 65 ans : neutropénie
(75,0% contre 65,1%), neutropénie sévère (57,0% contre 41,8%), fatigue
(39,0 % contre 32,2 %), thrombocytopénie (28,0 % contre 20,5 %)

et stomatite (14,0 % contre 8,9 %). Infections

Dans les études cliniques de phase III contrôlées par placebo, les
infections liées au traitement sont survenues davantage fréquemment
chez les patients traités par TRIFLUFRA (5,8%) par rapport à ceux
recevoir placebo (1,8%).

Dans l'étude clinique en association avec le bevacizumab, les infections liées au
traitement se sont produites de la même manière.chez les patients ayant reçu
TRIFLUFRA avec du bevacizumab (2,8 %) par rapport aux patients traités par
TRIFLUFRA (2,4%).

Protéinurie

Dans les études cliniques de phase III contrôlées par placebo, la protéinurie liée
au traitement s'est produite plus souvent fréquemment chez les patients
traités par TRIFLUFRA (1,8 %) par rapport à ceux recevant le placebo (0,9 %),
tous étaient 1^{re} année ou 2 en gravité (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude clinique en association avec le bevacizumab, un patient ayant
reçu TRIFLUFRA avec le bevacizumab (0,4 %) a signalé une protéinurie liée au
traitement de grade 2 et aucune parmi les Traité TRIFLUFRA patients (voir

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

rubrique 4.4).

Radiothérapie

Il y avait une incidence légèrement plus élevée d'effets indésirables globaux hématologiques et liés à la myélosuppression. réactions chez les patients ayant reçu une radiothérapie antérieure par rapport aux patients sans radiothérapie préalable dans RECOURS (54,6% contre 49,2%, respectivement), de note fébrile neutropénie était plus haut dans

Traité TRIFLUFRA les patients OMS reçu avant radiothérapie contre. ceux ça a fait pas.

Dans l'étude clinique en association avec le bevacizumab, aucune augmentation de l'incidence globale Des effets indésirables hématologiques et liés à la myélosuppression ont été observés chez les patients qui ayant reçu une radiothérapie antérieure par rapport aux patients sans radiothérapie préalable dans les deux bras SOLEIL : TRIFLUFRA avec bevacizumab (73,7 % contre 77,4 %) et chez les patients traités par TRIFLUFRA (64,7 % contre 67,7 %).

Post-commercialisation expérience dans les patients avec non résécable avancé ou récurrent colorectal cancer

Des cas de maladies pulmonaires interstitielles ont été signalés chez des

patients recevant TRIFLUFRA après l'approbation. Rapports d'effets

indésirables suspectés réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié à l'Annexe V.

3.9 Surdosage

Le dose la plus élevée de TRIFLUFRA administré dans clinique études était 180 mg/ ^{m2} par jour.

Les effets indésirables rapportés en association avec des surdosages étaient conformes aux sécurité profil.

La principale complication attendue d'un surdosage est la

suppression de la moelle osseuse. Là n'est pas connu antidote

pour une surdose de TRIFLUFRA.

La prise en charge médicale d'un surdosage doit inclure les soins médicaux habituels et de soutien. intervention visant à corriger les manifestations cliniques présentées et à prévenir leurs éventuelles complications.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques,

antimétabolites, code ATC : L01BC59 Mécanisme de action

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

Après son absorption dans les cellules cancéreuses, la trifluridine est phosphorylée par la thymidine kinase, métabolisé dans les cellules en substrat d'acide désoxyribonucléique (ADN) et incorporé directement dans l'ADN, ainsi interférer avec l'ADN fonction pour prévenir cellule prolifération.

Cependant, la trifluridine est rapidement dégradée par la TPase et facilement métabolisée par effet de premier passage. suivant oral administration, ainsi le inclusion de la TPase inhibiteur, tipiracil chlorhydrate.

Dans des études non cliniques, l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil a démontré une activité antitumorale contre les deux 5-fluorouracile (5-FU) sensible et résistant colorectal cancer cellule lignes.

L'activité cytotoxique du chlorhydrate de trifluridine/tipiracil contre plusieurs xénogreffes de tumeurs humaines fortement corrélé à la quantité de trifluridine incorporée dans l'ADN, ce qui suggère qu'il s'agit du principal mécanisme de action.

Pharmacodynamique effets

TRIFLUFRA n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'allongement de l'intervalle QT/QTc par rapport au placebo dans une étude ouverte. étude d'étiquette chez les patients avec tumeurs solides avancées.

Clinique efficacité et sécurité

Métastatique colorectal cancer

Randomisé phase III étude de TRIFLUFRA en monothérapie versus placebo

L'efficacité clinique et la sécurité de TRIFLUFRA ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale, randomisée, à double étude de phase III en aveugle et contrôlée par placebo (RECOURSE) chez des patients atteints de métastases préalablement traitées cancer colorectal. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG) et l'efficacité de soutien les critères d'évaluation étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse globale (ORR) et le taux de contrôle de la maladie. (DCR).

Au total, 800 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir TRIFLUFRA (N = 534) ainsi que les meilleurs soins de soutien. (BSC) ou placebo correspondant (N = 266) plus BSC. Le dosage de TRIFLUFRA était basé sur la BSA avec un dose de 35 mg/m²/dose. Le traitement de l'étude a été administré par voie orale deux fois par jour après le matin et repas du soir 5 jours par semaine avec 2 jours de repos pendant 2 semaines, suivis de 14 jours de repos, répétés tous les 4 semaines. Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2).

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Sur les 800 patients randomisés, l'âge médian était de 63 ans, 61 % étaient des hommes, 58 % étaient Caucasiens/Blancs, 35% étaient asiatiques/orientaux, et 1% étaient Noirs/Africains Américains, et tous les patients avaient un indice de performance (PS) de base de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Le site principal de la maladie était le côlon (62 %) ou le rectum (38 %). Le statut KRAS était sauvage (49 %) ou mutant (51%) à l'entrée aux études. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures pour une maladie métastatique était de 3. Tous les patients ont déjà reçu un traitement à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan. chimiothérapie. Tous les patients sauf 1 ont reçu du bevacizumab, et tous les patients atteints de KRAS de type sauvage sauf 2. Les tumeurs ont reçu du panitumumab ou du cétuximab. Les 2 groupes de traitement étaient comparables en ce qui concerne démographique et ligne de base maladie caractéristiques.

Une analyse de SG de l'étude, réalisée comme prévu pour 72 % (N = 574) des événements, a démontré un bénéfice de survie cliniquement significatif et statistiquement significatif de TRIFLUFRA plus BSC par rapport à placebo plus BSC (rapport de risque : 0,68 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % [0,58 à 0,81] ; $p < 0,0001$) et un SG médiane de 7,1 mois contre 5,3 mois, respectivement ; avec des taux de survie à 1 an de 26,6 % et 17,6 %, respectivement. La SSP a été significativement améliorée chez les patients recevant TRIFLUFRA plus BSC (rapport de risque : 0,48 ; IC à 95 % [0,41 à 0,57] ; $p < 0,0001$ (voir Tableau 7, Figure 1 et Chiffre 2).

Tableau 7 - Résultats d'efficacité depuis le Phase III (RECOURS) étude clinique en les patients avec métastatique colorectal cancer

	TRIFLUFRA plus BSC (N = 534)	Placebo plus BSC (N=266)
--	---	---

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Dans l'ensemble survie		
Nombre de décès, N (%)	364 (68,2)	210 (78,9)
Médian Système d'exploitation (mois) ^{un} [95 % CI] ^b	7.1 [6.5, 7.8]	5.3 [4.6, 6.0]
Danger rapport [IC à 95 %]	0,68 [0,58, 0,81]	
Valeur P ^c	< 0,0001 (1 face et 2 faces)	
Sans progression Survie		
Nombre de progression ou de décès,N (%)	472 (88,4)	251 (94,4)
Médian PSF (mois) ^{un} [95 % CI] ^b	2.0 [1.9, 2.1]	1.7 [1.7, 1.8]
Danger rapport [IC à 95 %]	0,48 [0,41, 0,57]	
Valeur P ^c	<0,0001 (1 face et 2 faces)	

^{un} Kaplan-Meier estimations

^b Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

^c Stratifié log-rank test (strates : KRAS statut, temps depuis diagnostic de d'abord métastase, région)

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Figure 1- Courbes de Kaplan-Meier de survie globale chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (RECOURS)

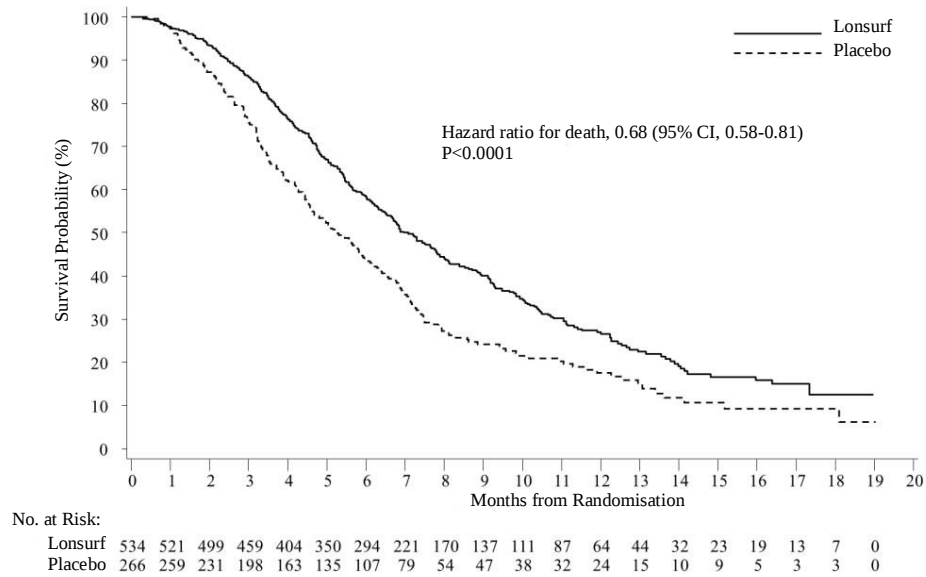
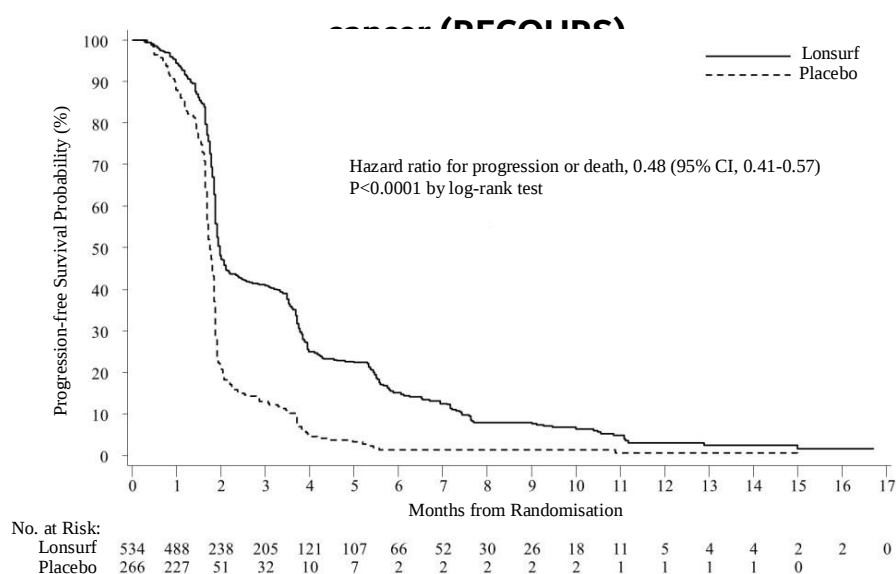


Figure 2 - Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression chez les patients atteints de métastases colorectal



Une analyse actualisée de la SG, réalisée pour 89 % (N = 712) des événements, a confirmé l'effet cliniquement significatif et statistiquement significatif survie avantage de TRIFLUFRA plus BSC par rapport à placebo plus BSC (dangerrapport : 0,69 ; IC à 95 % [0,59 à 0,81] ; $p < 0,0001$) et une SG médiane de 7,2 mois contre 5,2 mois ; avec 1- année survie taux de 27,1% et 16,6%, respectivement.

Le bénéfice sur la SG et la SSP a été observé de manière constante dans tous les sous-groupes prédéfinis pertinents, y compris race, région géographique, âge (< 65 ; ≥ 65), sexe, ECOG PS, statut KRAS, temps écoulé depuis le diagnostic du premier métastases, nombre de sites métastatiques et site de la tumeur primaire. Le bénéfice de survie de TRIFLUFRA était maintenu après ajustement pour tous les facteurs pronostiques significatifs, à savoir le temps écoulé depuis le diagnostic du premier métastase, ECOG PS et numéro de métastatique sites (rapport de risque : 0,69 ; 95% IC [0,58 à 0,81]).

Soixante et un pour cent (61 %, N = 485) de tous les patients randomisés ont reçu une fluoropyrimidine dans le cadre d'un leur dernier schéma thérapeutique avant à randomisation, de lequel 455 (94%) étaient

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

réfractaire à la fluoropyrimidine à ce moment-là. Parmi ces patients, le bénéfice de SG avec TRIFLUFRA a été maintenu (danger rapport: 0,75, IC à 95 % [0,59 à 0,94]).

Dix-huit pour cent (18 %, N = 144) de tous les patients randomisés ont reçu du régorafénib avant randomisation. Parmi ces patients, le bénéfice de SG avec TRIFLUFRA a été maintenu (rapport de risque : 0,69, IC à 95 % [0,45 à 1,05]). L'effet s'est également maintenu chez les patients naïfs de régorafénib (rapport de risque : 0,69, IC à 95 % [0,57 à 0,83]).

Le DCR (réponse complète ou réponse partielle ou maladie stable) était significativement plus élevé chez les patients traités avec TRIFLUFRA (44% contre 16%, $p < 0,0001$).

Le traitement par TRIFLUFRA plus BSC a entraîné une prolongation statistiquement significative de la PS < 2 chez comparaison avec un placebo plus BSC. Le temps médian jusqu'à PS ≥ 2 pour le groupe TRIFLUFRA et le groupe placebo était 5.7 mois et 4.0 mois, respectivement, avec un danger rapport de 0,66 (95 % CI : [0,56, 0,78]), $p < 0,0001$.

Randomisé phase III étude de TRIFLUFRA dans combinaison avec bévacizumab contre TRIFLUFRA

L'efficacité clinique et la sécurité de TRIFLUFRA en association avec le bevacizumab, par rapport à TRIFLUFRA en monothérapie, ont été évalués dans une étude internationale, randomisée, ouverte de phase III (SUNLIGHT) chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui avaient déjà été traités par un maximum de deux schémas thérapeutiques systémiques antérieurs pour une maladie avancée, y compris un fluoropyrimidine, irinotécan, oxaliplatine, un anticorps monoclonal anti-VEGF

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

et/ou un anti-EGFR anticorps monoclonal pour les patients atteints d'une tumeur RAS de type sauvage. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était dans l'ensemble survie (OS) et le clé secondaire efficacité point final était sans progression survie (SSP).

Au total, 492 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir TRIFLUFRA avec du bevacizumab (N = 246) ou TRIFLUFRA monothérapie (N = 246).

Les patients ont reçu TRIFLUFRA (dose initiale de 35 mg/m²) administré par voie orale deux fois par jour les jours 1 à 5. et jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, seul ou en association avec le bevacizumab (5 mg/kg) administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (les jours 1 et 15) de chaque cycle de 4 semaines. Les patients ont continué le traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (voir rubrique 4.2). Le bévacizumab en monothérapie n'a pas été autorisé. Les caractéristiques de base étaient généralement équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian était âgé de 63 ans (extrêmes : 20-90), avec 44 % ≥ 65 ans et 12 % ≥ 75 ans, 52 % des patients étaient des hommes et 95 % étaient blancs, 46 % avaient un ECOG PS 0 et 54 % avaient un ECOG PS 1. Le site principal de maladie était côlon (73%) ou rectum (27 %). Dans l'ensemble, 71% de les patients avait un RAS mutant tumeur.

Le médian durée de traitement était 5 mois dans le TRIFLUFRA-bevacizumab groupe et 2 mois dans le groupe TRIFLUFRA. Au total, 92 % des patients ont déjà reçu deux schémas thérapeutiques anticancéreux pour CRC avancé, 5 % en ont reçu un et 3 % en ont reçu plus de deux. Tous les patients reçus auparavant fluoropyrimidine, irinotécan et oxaliplatine, 72 % ont déjà reçu un anticorps monoclonal anti-VEGF, 94 % de patients avec un SRA sauvage taper tumeur reçu avant anti-EGFR monoclonal anticorps.

TRIFLUFRA en association avec le bevacizumab a entraîné une amélioration

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

statistiquement significative de la SGet PSF par rapport vers TRIFLUFRA en monothérapie (voir Tableau 8 et figures 3 et 4). Tableau 8 - Efficacité résultats depuis le Phase III (LUMIÈRE DU SOLEIL) étude clinique dans les patients avec

métastatique colorectal cancer

	TRIFLUFRA plus bevacizumab (N=246)	TRIFL UFRA (N=246)
Dans l'ensemble survie		
Nombre de décès, N (%)	148 (60,2)	183 (74,4)
Médian Système d'exploitation (mois) ^{un} [95 % CI] ^b	10.8 [9.4, 11.8]	7.5 [6.3, 8.6]
Danger rapport [IC à 95 %]	0,61 [0,49, 0,77]	
Valeur P ^c	< 0,001 (1 face)	
Sans progression survie (par enquêteur)		
Nombre de progression ou de décès,N (%)	206 (83,7)	236 (95,9)
Médian PSF (mois) ^{un} [95 % CI] ^b	5.6 [4.5, 5.9]	2.4 [2.1, 3.2]
Danger rapport [IC à 95 %]	0,44 [0,36, 0,54]	
Valeur P ^c	< 0,001 (1 face)	

^{un} Kaplan-Meier estimations

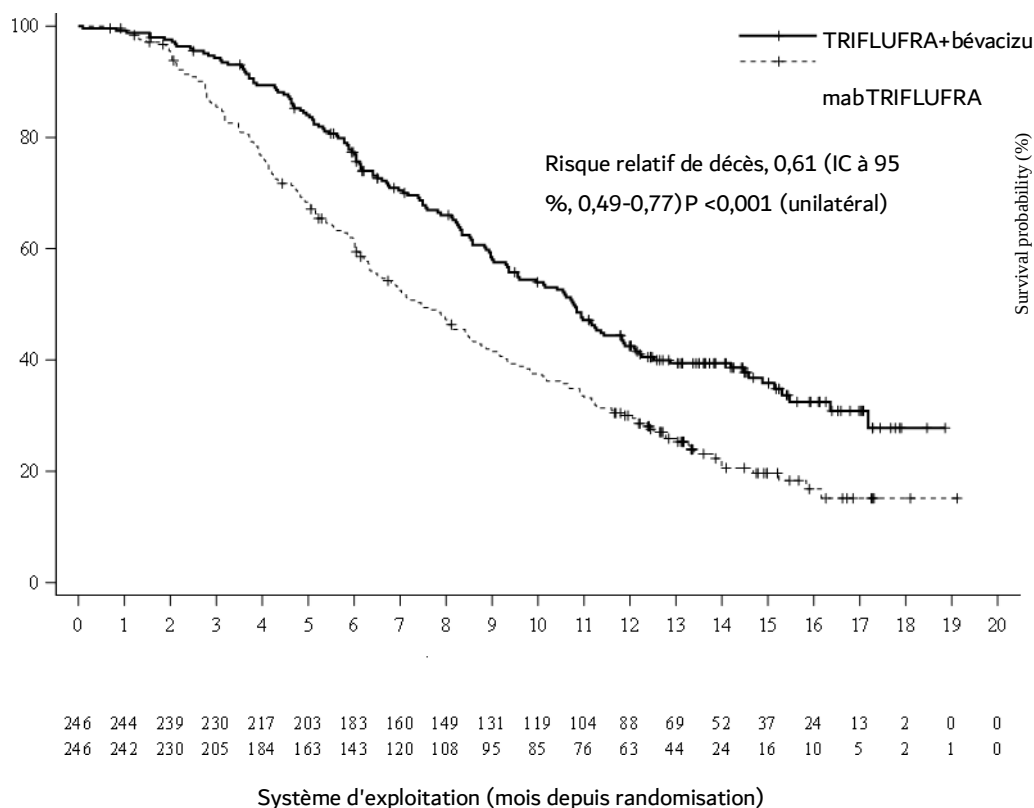
^b Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

^c Stratifié log-rank test (couches: région, temps depuis d'abord métastase diagnostic, RAS statut)

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Figure 3- Courbes de Kaplan-Meier de survie globale chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (LUMIÈRE DU SOLEIL)

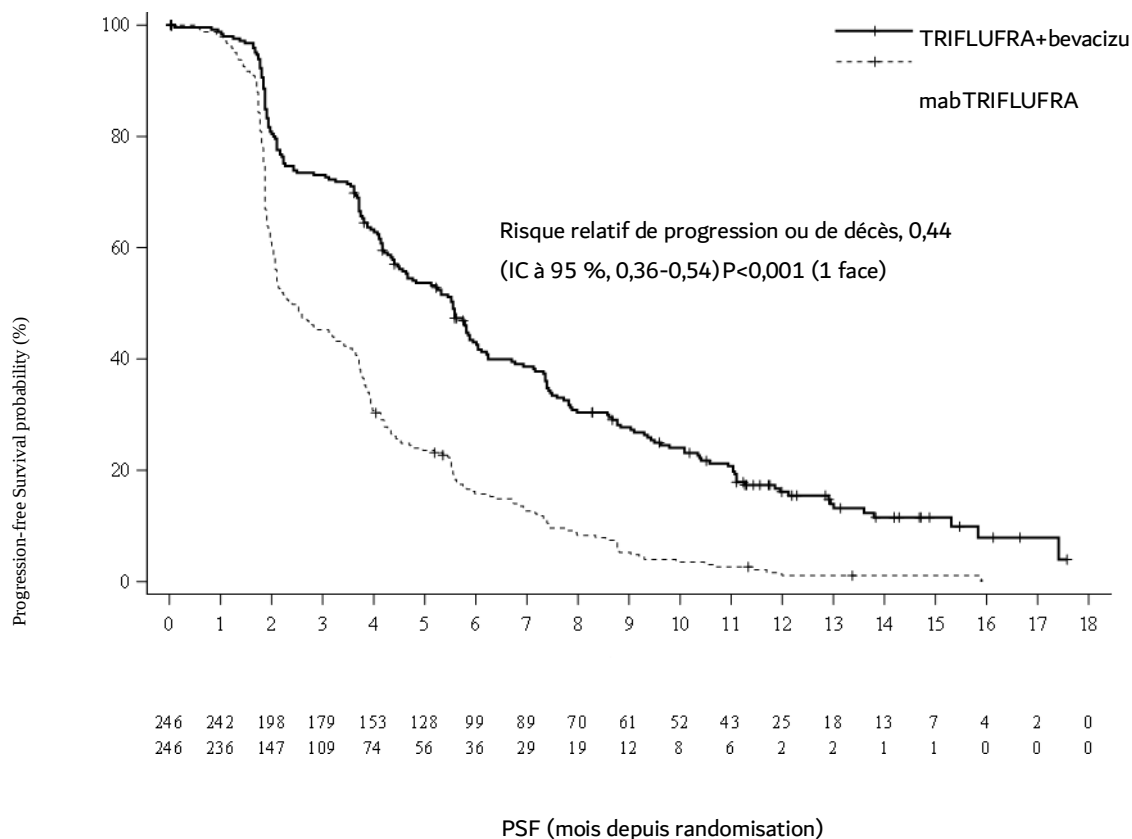


TRIFLUFRA+bevacizumab
 TRIFLUFRA

Nombre de les patients à risque

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Figure 4 - Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression chez les patients atteints de métastases colorectal cancer (LUMIÈRE DU SOLEIL)



Nombre de les
TRIFLUFRA+bévacizumab patients à risque
TRIFLUFRA

Le bénéfice en matière de SG et de SSP a été observé de manière constante, dans toutes les strates de randomisation et dans des conditions prédéfinies. sous-groupes, y compris le sexe, l'âge (< 65, ≥ 65 ans), la localisation de la maladie primaire (droite, gauche), ECOG indice de performance (0, ≥1), résection chirurgicale antérieure, nombre de sites métastatiques (1-2, ≥ 3), neutrophiles rapport lymphocytes (NLR < 3, NLR ≥ 3), nombre de traitements médicamenteux métastatiques antérieurs (1, ≥ 2), BRAF statut, MSI statut, bevacizumab antérieur Et subséquente régorafénib.

Métastatique gastrique cancer

L'efficacité clinique et la sécurité de TRIFLUFRA ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale, randomisée, à double étude de phase III (TAGS) en aveugle et contrôlée par placebo chez des patients atteints de métastases gastriques préalablement traitées cancer (y compris adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne), qui avait déjà été traité avec au moins deux schémas thérapeutiques systémiques antérieurs pour une maladie avancée, y compris la fluoropyrimidine-, chimiothérapie à base de platine, de taxane ou d'irinotécan, plus si nécessaire une chimiothérapie épidermique humaine thérapie ciblée sur le récepteur 2 du facteur de croissance (HER2). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG) et les critères d'efficacité favorables étaient la survie sans progression (SSP), le taux de réponse global (ORR), taux de contrôle de la maladie (DCR), délai jusqu'à détérioration de l'état de performance ECOG ≥2 et qualité de vie (QdV). Évaluations des tumeurs, selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), version 1.1, étaient effectué par le enquêteur/radiologue local chaque 8 semaines.

Au total, 507 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

recevoir TRIFLUFRA (N = 337) ainsi que les meilleurs soins de soutien. (BSC) ou placebo (N = 170) plus BSC. TRIFLUFRA dosage était basé sur BSA avec un départ dose de 35 mg/m² /dose. Le traitement de l'étude a été administré par voie orale deux fois par jour après les repas du matin et du soir. pour 5 jours une semaine avec 2 jours de repos pendant 2 semaines, suivi par 14 jours de repos, répétés tous les 4 semaines.

Les patients a continué thérapie jusqu'à la maladie progression ou inacceptable toxicité (voir section 4.2).

Sur les 507 patients randomisés, l'âge médian était de 63 ans, 73 % étaient des hommes, 70 % étaient blancs, 16 % étaient asiatiques et <1 % étaient noirs/afro-américains, et tous les patients avaient au départ un traitement coopératif oriental. Statut de performance (PS) de l'Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Le cancer primitif était gastrique (71,0 %) ou cancer de la jonction gastro-œsophagienne (28,6 %) ou les deux (0,4 %). Le nombre médian de régimes antérieurs de le traitement de la maladie métastatique était de 3. Presque tous (99,8 %) les patients avaient déjà reçu de la fluoropyrimidine, 100 % ont déjà reçu un traitement au platine et 90,5 % ont déjà reçu un traitement au taxane. Environ la moitié (55,4%) de les patients reçu avant l'irinotécan, 33,3% reçu avant le ramucirumab, et 16,6% reçu thérapie antérieure ciblée sur HER2. Les 2 groupes de traitement étaient comparables en termes démographiques et ligne de base caractéristiques de la maladie.

Une analyse de SG de l'étude, réalisée comme prévu pour 76 % (N = 384) des événements, a démontré que TRIFLUFRA plus BSC ont entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport au placebo plus BSC avec un rapport de risque (HR) de 0,69 (IC à 95 % : 0,56, 0,85 ; les valeurs p unilatérales et bilatérales étaient de 0,0003 et 0,0006 respectivement) correspondant à une réduction de 31% du risque de décès dans le groupe TRIFLUFRA. La SG médiane était de 5,7 mois (IC à 95 % :

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

4,8 ; 6,2) pour le groupe TRIFLUFRA contre 3,6 mois (IC à 95 % : 3,1, 6,2).4.1) pour le groupe placebo ; avec survie à 1 an les taux de 21,2% et 13,0%, respectivement.

La SSP a été significativement améliorée chez les patients recevant TRIFLUFRA plus BSC par rapport au placebo plus BSC (HEURE de 0,57 ; IC à 95 % [0,47 à 0,70] ; $p < 0,0001$ (Voir le tableau 9, Chiffre 5 et Chiffre 6).

Tableau 9 - Résultats d'efficacité depuis la phase III (TAGS) clinique étude chez les patients avec métastatique gastrique cancer

	TRIFLUFRA plus BSC (N = 337)	Placebo plus BSC (N=170)
Dans l'ensemble survie		
Nombre de décès, N (%)	244 (72,4)	140 (82,4)
Médian Système d'exploitation (mois) ^{un} [95 % CI] ^b	5.7 [4.8, 6.2]	3.6 [3.1, 4.1]
Danger rapport [IC à 95 %]	0,69 [0,56, 0,85]	
Valeur P ^c	0,0003 (recto), 0,0006 (2 faces)	
Sans progression Survie		
Nombre de progression ou de décès,N (%)	287 (85,2)	156 (91,8)
Médian PSF (mois) ^{un} [95 % CI] ^b	2.0 [1.9, 2.3]	1.8 [1.7, 1.9]
Danger rapport [IC à 95 %]	0,57 [0,47, 0,70]	

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Valeur P ^c

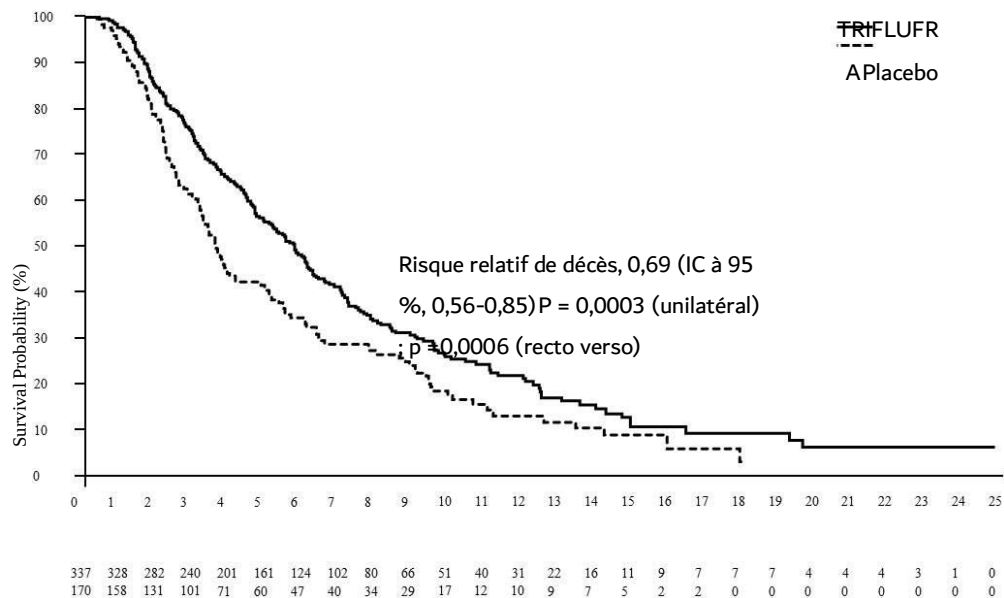
< 0,0001 (1 face et 2 faces)

^{un} Kaplan-Meier estimations

^b Méthodologie de Brookmeyer et Crowley

^c Stratifié log-rank test (couches: région, ECOG statut à ligne de base, avant ramucirumab traitement)

Figure 5- Courbes de Kaplan-Meier de survie globale chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique (MOTS CLÉS)



N° à Risque:

TRIFL

UFRA

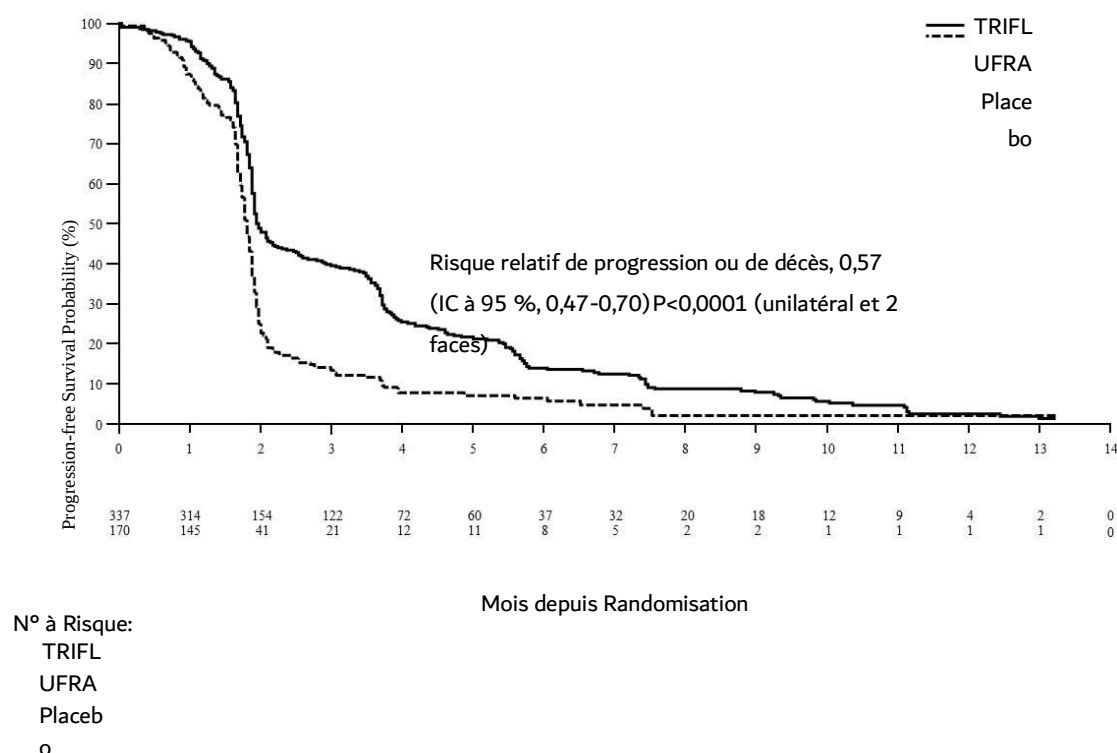
Place

bo

Mois depuis Randomisation

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Figure 6 - Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression chez les patients atteints de gastrie métastatique cancer (MOTS CLÉS)



Le bénéfice en matière de SG et de SSP a été observé de manière constante, dans toutes les strates de randomisation et dans la plupart des cas. sous-groupes prédéfinis, y compris le sexe, l'âge (< 65 ; ≥ 65 ans), l'origine ethnique, l'ECOG PS, les antécédents traitement par ramucirumab, traitement antérieur par irinotécan, nombre de schémas thérapeutiques antérieurs (2 ; 3 ; ≥ 4), antécédents gastrectomie, primaire tumeur site (gastrique ; jonction gastro-œsophagienne) et ELLE2 statut.

L'ORR (réponse complète + réponse partielle) n'était pas significativement plus élevé chez les patients traités par TRIFLUFRA (4,5 % vs 2,1 %, p-value = 0,2833) mais le DCR (réponse complète ou réponse partielle ou maladie stable) était significativement plus élevée chez les patients traités par TRIFLUFRA (44,1 % vs 14,5 %, p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la détérioration de

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

l'état de performance ECOG à ≥ 2 était de 4,3 mois pour le TRIFLUFRA. groupe contre 2,3 mois pour le groupe placebo avec HEURE de 0,69 (IC à 95 % : 0,562, 0,854),
valeur p =

0,0005.

Pédiatrique

population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec TRIFLUFRA dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le cancer colorectal métastatique réfractaire et dans réfractaire métastatique gastrique cancer (voir section 4.2 pour information sur pédiatrique utiliser).

Âgé

Là est limité données à TRIFLUFRA patients traités vieilli 75 années et au-dessus de:

- 87 patients (10 %) dans les données poolées des études RECOURSE et TAGS, dont 2 patients de 85 ans.ans ou plus. L'effet de TRIFLUFRA sur la survie globale était similaire chez les patients < 65 ans et ≥ 65 ans. années de âge.
- 58 patients (12 %) étaient âgés de 75 ans et plus, dont 1 patient avait 85 ans ou plus dans la Étude SOLEIL. L'effet de TRIFLUFRA en association avec le bevacizumab sur la survie globale a été similaire chez les patients < 65 ans et ≥ 65 ans de l'âge.

4.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Après administration orale de TRIFLUFRA avec de la [^{14}C]-trifluridine, au moins 57 % de la dose administrée la trifluridine a été absorbée et seulement 3 % de la dose a été excrétée dans les selles. Après administration orale de TRIFLUFRA avec du chlorhydrate de [^{14}C]-tipiracil, au moins 27 % du chlorhydrate de tipiracil administré a été absorbé et 50 % de la dose totale de radioactivité a été mesurée dans les selles, ce qui suggère une pollution modérée. absorption gastro-intestinale du tipiracil chlorhydrate. Après une dose unique de TRIFLUFRA (35 mg/m^2) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, la moyennes délais d'obtention des concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) de trifluridine et de chlorhydrate de tipiracil étaient d'environ 2 heures et 3 heures, respectivement.

Dans les analyses pharmacocinétiques (PK) de l'administration de doses multiples de TRIFLUFRA (35 mg/m^2 /dose, deux fois par jour pendant 5 jours par semaine avec 2 jours de repos pendant 2 semaines suivis d'un repos de 14 jours, répété tous les 4 semaines), l'aire de trifluridine sous la courbe concentration-temps du temps 0 au dernier mesurable la concentration ($\text{ASC}_{0\text{-dernière}}$) était environ 3 fois plus élevée et la concentration maximale (C_{max}) était environ 2 fois plus élevée après l'administration de doses multiples (jour 12 du cycle 1) de TRIFLUFRA que après dose unique (jour 1 de Cycle 1).

Cependant, il n'y a eu aucune accumulation de chlorhydrate de tipiracil, ni aucune autre accumulation de trifluridine avec cycles successifs (Jour 12 des cycles 2 et 3) d'administration de TRIFLUFRA. Suivant doses multiples de TRIFLUFRA (35 mg/m^2 /dose deux fois par jour) chez les patients atteints de

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

tumeurs solides avancées, les délais moyens pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) de trifluridine et de chlorhydrate de tipiracil étaient d'environ 2 heures et 3 heures, respectivement.

Contribution de chlorhydrate de tipiracil

L'administration d'une dose unique de TRIFLUFRA (35 mg/m²/dose) a augmenté l'ASC moyenne $AUC_{0-dernière}$ de la trifluridine de 37 fois et C_{max} par 22 fois avec réduit variabilité par rapport à trifluridine seule (35 mg/m²/dose).

Effet de nourriture

Lorsque TRIFLUFRA à dose unique de 35 mg/m² a été administré à 14 patients atteints de tumeurs solides après un repas standardisé riche en graisses et en calories, l'aire de trifluridine sous la courbe concentration-temps (ASC) n'a pas changé, mais la C_{max} de la trifluridine et la C_{max} du chlorhydrate de tipiracil et l'ASC a diminué de environ 40% par rapport à ceux à jeun. Dans les études cliniques, TRIFLUFRA a été administré dans 1 heure après achèvement de la matin et soirée repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison protéique de la trifluridine dans le plasma humain était supérieure à 96 % et la trifluridine se liait principalement à albumine sérique humaine. La liaison du chlorhydrate de tipiracil aux protéines plasmatiques était inférieure à 8 %. Suite à une dose unique de TRIFLUFRA (35 mg/m²) chez les patients atteints de tumeurs solides avancées, le volume apparent de distribution (V_d/F) pour trifluridine et tipiracil chlorhydrate était 21 L et 333 L, respectivement.

Biotransformation

La trifluridine a été principalement éliminée par métabolisme via la TPase pour former un métabolite inactif, le FTY. La trifluridine absorbée a été métabolisée et excrétée dans l'urine sous forme de FTY et de glucuronide de trifluridine isomères. D'autres métabolites mineurs, le 5-carboxyuracile et la 5-carboxy-2'-désoxyuridine, ont été détectés, mais ceux niveaux dans le plasma et l'urine étaient à faible ou des traces.

Le chlorhydrate de tipiracil n'a pas été métabolisé dans le foie humain S9 ni dans les cellules humaines cryoconservées. hépatocytes. Le chlorhydrate de tipiracil était le composant principal et le 6-hydroxyméthyluracile était le majeur métabolite systématiquement dans plasma humain, urine, et les selles.

Élimination

Après l'administration de doses multiples de TRIFLUFRA à la dose et au schéma recommandés, la demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) de la trifluridine au jour 1 du cycle 1 et au jour 12 du cycle 1 était de 1,4 heures et 2,1 heures, respectivement. Les valeurs moyennes $t_{1/2}$ pour le chlorhydrate de tipiracil au jour 1 du cycle 1 et le jour 12 du cycle 1 étaient 2,1 heures et 2,4 heures, respectivement.

Après une dose unique de TRIFLUFRA (35 mg/m^2) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, l'administration orale autorisation (CL/F) pour trifluridine et tipiracil chlorhydrate étaient 10.5 L/h et 109 L/h, respectivement. Après administration orale unique de TRIFLUFRA avec de la [^{14}C]-trifluridine, l'excrétion cumulée totale de la radioactivité représentait 60 % de la dose administrée. La majorité de la radioactivité récupérée était éliminé

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

dans l'urine (55 % de la dose) dans les 24 heures, et excrétion dans les selles et l'air expiré était inférieur à 3 % pour les deux. Après administration orale unique de TRIFLUFRA avec du [^{14}C]-tipiracil chlorhydrate, la radioactivité récupérée représentait 77 % de la dose, qui consistait en 27 % d'excrétion urinaire et 50 % fécale excrétion.

Linéarité/non-linéarité

Dans une étude de recherche de dose (15 à 35 mg/m² deux fois par jour), l'ASC entre 0 et 10 heures (ASC₀₋₁₀) de la trifluridine avait tendance à augmenter plus que prévu en fonction de l'augmentation de la dose ; cependant, oralement la clairance (CL/F) et le volume apparent de distribution (Vd/F) de la trifluridine étaient généralement constants à la plage de doses de 20 à 35 mg/m². Quant aux autres paramètres d'exposition à la trifluridine et au tipiracil chlorhydrate, ceux semblaient être proportionnel à la dose.

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Pharmacocinétique dans spécial populations

Âge, le sexe et course

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, il n'existe aucun effet cliniquement pertinent de l'âge, du sexe ou de la race sur la PK de trifluridine ou tipiracil chlorhydrate.

Rénal déficience

Sur les 533 patients de l'étude RECOURSE qui ont reçu TRIFLUFRA, 306 (57 %) avaient desfonction rénale ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 178 (33%) patients avait bénin rénal déficience ($\text{ClCr} 60 \text{ à}$

89 mL/min), et 47 (9 %) présentaient une insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} 30 \text{ à } 59 \text{ mL/min}$), avec des données manquantes pour 2 les patients. Les patients avec grave insuffisance rénale étaient pas inscrit dans l'étude.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition à TRIFLUFRA chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($\text{ClCr} = 60 \text{ à } 89 \text{ ml/min}$) était semblable à ceux dans patients avec rénale normale fonction

($\text{ClCr} \geq 90 \text{ mL/min}$). UN exposition plus élevée de TRIFLUFRA était observé en mode modéré insuffisance rénale (ClCr

$= 30 \text{ à } 59 \text{ ml/min}$). L'estimation (CrCl) était une covariable significative pour

CL/F dans les deux modèles finaux de trifluridine et chlorhydrate de tipiracil. Le

rapport relatif moyen de l'ASC chez les patients présentant une légère ($n = 38$)

et modéré ($n=16$) rénal déficience par rapport à les patients avec normale

fonction rénale ($n=84$) étaient

1.31 et 1,43 pour la trifluridine, respectivement, et 1,34 et 1,65 pour tipiracil chlorhydrate, respectivement.

Dans une étude dédiée, la pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil a été évaluée chezcancer les patients avec normale

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

rénal fonction (ClCr ≥ 90 mL/min, N=12), bénin rénale déficience (ClCr = 60 à 89 mL/min, N=12), insuffisance rénale modérée (CrCl = 30 à 59 mL/min, N=11) ou sévère insuffisance rénale (ClCr = 15 à 29 mL/min, N = 8). Les patients présentant une insuffisance rénale sévère ont reçu une dose initiale ajustée de 20 mg/m² deux fois par jour (réduite à 15 mg/m² deux fois par jour en fonction de la sécurité et de la tolérance). L'effet de l'insuffisance rénale après administration répétée était de 1,6 et d'augmentation de 1,4 fois de l'exposition totale à la trifluridine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère, respectivement, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale ; C_{max} _ est resté similaire. L'exposition au chlorhydrate de tipiracil chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère après l'administration répétée était respectivement 2,3 et 4,1 fois plus élevée que chez les patients présentant une fonction rénale; ceci étant lié à une clairance plus diminuée avec une insuffisance rénale croissante. La pharmacocinétique de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. maladie (ClCr < 15 mL/min ou nécessitant une dialyse) (voir sections 4.2 et 4.4).

Hépatique déficience

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, les paramètres de la fonction hépatique, notamment la phosphatase alcaline (ALP, 36-232 U/L), aspartate aminotransférase (AST, 11-197 U/L), alanine aminotransférase (ALT, 5-182 U/L) et la bilirubine totale (0,17-3,20 mg/dL) n'étaient pas des covariables significatives pour les paramètres pharmacocinétiques de soit trifluridine ou tipiracil chlorhydrate. Le sérum albumine était trouvé à significativement affecter trifluridine autorisation, avec une négative corrélation. Pour faibles valeurs variant depuis 2.2 à

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

3.5 g/dL, le correspondant valeurs de dégagement gamme depuis 4.2 à 3.1 L/h. Dans une étude dédiée, les propriétés pharmacocinétiques de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil ont été évaluées chez des patients cancéreux.

présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (groupes de critères B et C du National Cancer Institute [NCI], respectivement) et dans les patients avec des normales hépatique fonction. Basé sur limité données avec un variabilité considérable, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique chez les patients ayant une fonction hépatique normale par rapport aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Noncorrélation était vu pour trifluridine ni tipiracil chlorhydrate entre PK paramètres et AST ou/et la bilirubine sanguine totale. Durée de demi-vie ($t_{1/2}$) et taux d'accumulation de trifluridine et de tipiracil le chlorhydrate était similaire entre le modéré, bénin et hépatique normale fonction les patients.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 4.2).

Gastrectomie

L'influence de la gastrectomie sur les paramètres pharmacocinétiques n'a pas pu être examinée dans la population pharmacocinétique. analyse parce que là étaient peu des patients qui avaient subi gastrectomie (1% de dans l'ensemble).

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Dans vitro interaction études

La trifluridine est un substrat de la TPase, mais n'est pas métabolisée par le cytochrome P450 (CYP). Tipiracilchlorhydrate est pas métabolisé dans soit humain foie S9 ou hépatocytes cryoconservés.

in vitro ont indiqué que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY (métabolite inactif du trifluridine) n'a pas inhibé les isoformes du CYP testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5). L'évaluation *in vitro* a indiqué que la trifluridine, le chlorhydrate de tipiracil et le FTY n'ont eu aucun effet inductif sur le CYP1A2, le CYP2B6 ou le CYP2B6 humain.CYP3A4/5. Ainsi, la trifluridine et le chlorhydrate de tipiracil ne devraient pas provoquer ni faire l'objet d'un significatif médicinal produit interaction médiatisé par CYP.

in vitro de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil a été réalisée en utilisant l'absorption humaine et transporteurs d'efflux (trifluridine avec MDR1, OATP1B1, OATP1B3 et BCRP ; chlorhydrate de tipiracil avec OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MDR1 et BCRP). Ni trifluridine ni tipiracil le chlorhydrate était un inhibiteur ou un substrat pour les transporteurs humains d'absorption et d'efflux, basé *sur études in vitro*, à l'exception d'OCT2 et MATE1. Le chlorhydrate de tipiracil était un inhibiteur de l'OCT2 et MATE1 *dans vitro*, mais à concentration substantiellement plus haut que humain C_{max} plasmatique à régime stable État.

Il est donc peu probable qu'il provoque une interaction avec d'autres médicaments, aux doses recommandées, en raison de à l'inhibition d'OCT2 et de MATE1. Le transport du chlorhydrate de tipiracil par OCT2 et MATE1 pourrait être affecté quand TRIFLUFRA est administré concomitamment avec inhibiteurs de 2OCT et MATE1.

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Pharmacocinétique/pharmacodynamique relation

Le efficacité et sécurité de TRIFLUFRA dans cancer colorectal métastatique était par rapport entre un groupe à forte exposition ($>$ médiane) et un groupe à faible exposition ($\leq$ médiane) sur la base de la valeur médiane de l'ASC de trifluridine. La SG semblait plus favorable dans le groupe à AUC élevée par rapport au groupe à AUC faible (SG médiane de 9,3 contre 8,1 mois, respectivement). Tous les groupes AUC ont obtenu de meilleurs résultats que le placebo tout au long de la suivi période. Le incidents de Grade ≥ 3 neutropénie étaient plus haut dans le riche en trifluridine AUC groupe (47,8%) par rapport avec le faible teneur en trifluridine AUC groupe (30,4%).

5.3 Sécurité préclinique données

Dose répétée toxicité

Une évaluation toxicologique de l'association trifluridine/chlorhydrate de tipiracil a été réalisée chez le rat, le chien et singes. Les organes cibles identifiés étaient les systèmes lymphatique et hématopoïétique ainsi que le tube digestif. Tous les changements, c'est-à-dire leucopénie, anémie, hypoplasie médullaire, atrophie changements dans le lymphatique et hématopoïétique tissus et le gastro-intestinal tract, étaient réversible dans les 9 semaines suivant l'arrêt du médicament. Un blanchiment, une cassure et une malocclusion ont été observés sur les dents derats traités avec du chlorhydrate de trifluridine/tipiracil, qui sont considérés comme spécifiques aux rongeurs et non pertinent pour l'humain.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme évaluant le potentiel cancérigène du chlorhydrate

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

de trifluridine/tipiracil chez des animaux ont été réalisés. La trifluridine s'est révélée génotoxique lors d'un test de mutation inverse chez bactéries, un test d'aberration chromosomique sur des cellules cultivées sur des mammifères et un test du micronoyau chez la souris. Donc, TRIFLUFRA devrait être traité comme un potentiel cancérigène.

Reproducteur toxicité

Les résultats des études animales n'ont pas indiqué d'effet de la trifluridine et du chlorhydrate de tipiracil sur les mâles. et la fertilité féminine chez le rat. L'augmentation du nombre de corps jaunes et du nombre d'embryons implantés observés chez les rats femelles à des doses élevées n'ont pas été considérés comme indésirables (voir rubrique 4.6). TRIFLUFRA a été il a été démontré qu'il provoque une létalité embryo-fœtale et une toxicité embryo-fœtale chez la rate gravide lorsqu'il est administré à la doses niveaux inférieurs à l'exposition clinique. Aucune étude de toxicité pour le développement péri/postnatal n'a été effectué.

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

Noyau de la tablette

Lactose monohydraté

Amidon pré-gélatinisé

(maïs) Stéarique acide

Pelliculage

TRIFLUFRA 15 mg/6,14 mg pelliculé comprimés

Hypromellos

e Macrogol

(8000)

Dioxyde de titane

(E171) Magnésium

stéarate

TRIFLUFRA 20 mg/8,19 mg pelliculé comprimés

Hypromellos

e Macrogol

(8000)

Dioxyde de titane

(E171) Oxyde de

fer rouge (E172)

Magnésium

stéarate

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

Impression encre

Gomme laque
Oxyde de fer rouge
(E172) Oxyde de
fer jaune (E172)
Titane dioxyde
(E171)
Laque d'aluminium carmin
d'indigo (E132) Cire de
Carnauba
Talc

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Étagère vie

3 années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce le médicament fait pas exiger n'importe lequel stockage spécial conditions.

5.5 Nature et contenu de récipient

Plaquette aluminium/aluminium avec déshydratant laminé (oxyde de calcium) contenant 10 comprimés. Chaque le paquet contient 20, 40 ou

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

60 comprimés pelliculés.

Pas toutes les présentations peut être commercialisé.

5.6 Spécial précautions pour l'élimination et autre manutention

Mains devrait être lavé après manutention le comprimés.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit).Caractéristiques, paragraphe 4.2).

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique mise à jour de sécurité rapports (PSUR)**

Les conditions de dépôt des PSUR pour ce médicament sont précisées dans la liste des Dates de référence de l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et n'importe lequel subséquent mises à jour publié le le portail Web européen des médicaments.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA

SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LA MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque gestion plan (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requises et les interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 du plan de marketing. autorisation et tout accord ultérieur convenu mises à jour de le RMP.

Un RMP actualisé devrait être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations reçues susceptibles d'entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou à la suite d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) franchie atteinte.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

A. ÉTIQUETAGE

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

TRIFLUFRA 15 mg/6,14 mg
comprimés pelliculéstrifluridine /
tipiracil

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé le comprimé contient 15 mg trifluridine et 6.14 mg de tipiracil
(comme chlorhydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contient lactose monohydraté, voir brochure pour plus loin information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

20 pelliculé comprimés
40 pelliculé comprimés
60 pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral utiliser.
Lire le emballer dépliant avant utiliser.

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN
--

Garder hors de le vue et atteindre des enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY
--

Cytotoxique.

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Trifluridine 15mg & Tipiracil 6.14mg

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--