



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

Antimétabolite



- Association d'un **antinéoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine** : la trifluridine ; et d'un **inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase)** : le chlorhydrate de tipiracil
- Indications : en monothérapie, 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 ;
 - d'un **cancer gastrique métastatique (CGm)** incluant l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne, ayant été précédemment traités avec au moins deux protocoles de traitement systémique au stade avancé de la maladie.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Comprimé blanc, biconvexe, rond, pelliculé, avec l'inscription « 15 » sur une face et « 102 » et « 15 mg » sur l'autre, dosé à **15 mg / 6,14 mg**
- Comprimé rouge pâle, biconvexe, rond, pelliculé, avec l'inscription « 20 » sur une face et « 102 » et « 20 mg » sur l'autre, dosé à **20 mg / 8,19 mg**
- Boîte de 20 ou 60 comprimés, sous plaquettes thermoformées de 10 unités
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou de cancérologie.
- Remboursement et agrément aux collectivités uniquement pour les patients dont le score de performance PS-ECOG est de 0 ou 1.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



Posologie usuelle recommandée : **35 mg/m²/dose** administrée, à raison de **2 administrations par jour**

Prise aux **jours 1 à 5** et aux **jours 8 à 12** de chaque cycle de traitement (**1 cycle = 28 jours**). Arrêt du traitement les jours 6 et 7 et les jours 13 à 28 de chaque cycle de traitement.

La dose à prendre doit être calculée en fonction de la surface corporelle et ne doit pas dépasser 80 mg/dose.

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : Un maximum de 3 réductions de dose est autorisé, sans descendre sous la dose minimale de 20 mg/m² x 2/jour. La dose ne doit ensuite pas être ré-augmentée si elle avait précédemment été réduite.

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE¹



- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : dose initiale de 20 mg/m², 2 fois par jour
- IR **terminale** : non recommandé



- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée** ou **sévère** : non recommandé

Modalités de prise : 2 prises/jour

dans l'heure qui suit la fin des repas du matin et du soir

- En cas d'oubli : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

◆ NFS	◆	Surveillance au minimum avant chaque initiation d'un nouveau cycle de traitement. Surveillance plus fréquente si IR modérée ou sévère.
◆ Protéinurie	◆	Bandelette urinaire à réaliser au cours du traitement
◆ Contraception	◆	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la dernière prise. Risque d'inefficacité des contraceptifs hormonaux, les femmes utilisant une contraception hormonale doivent également avoir recours à une méthode contraceptive mécanique.
◆ Grossesse/Allaitement	◆	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse, sauf si la situation clinique de la femme ne le justifie. Interrompre l'allaitement pendant le traitement.
◆ Intolérance au lactose	◆	Ne pas prescrire en cas de galactosémie congénitale, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	⚠ Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt
Précaution d'emploi	Antiviraux substrat de la thymidine kinase <i>Zidovudine</i>	⚠ Risque de ↓ efficacité de l'agent antiviral (inefficacité). Le cas échéant, envisager une alternative thérapeutique antivirale ayant recours à des médicaments qui ne sont pas substrats de la thymidine kinase (ex : lamivudine, didanosine, abacavir).
	Médicaments interagissant avec les transporteurs CNT1, ENT1 et ENT2	⚠ Risque de ↓ concentration (C°) plasmatique du trifluridine (inefficacité) ou ↑ de sa C° plasmatique (surdosage).
	Inhibiteurs de l'OCT2 ou du MATE1	⚠ Risque de ↑ C° plasmatique du tipiracil (surdosage).
A prendre en compte	Antiacides gastriques, résines chélatrices <i>(colestyramine, sévélamer...), topiques gastro-intestinaux</i>	⚠ ↓ Absorption intestinale du trifluridine/tipiracil (inefficacité) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
	Contraceptifs hormonaux	⚠ Risque de ↓ efficacité des contraceptifs hormonaux. Les femmes utilisant ces contraceptifs doivent aussi avoir recours à une méthode contraceptive mécanique.
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	⚠ A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

CNT1 : transporteur nucléosidique concentratif de type 1 ; ENT1 et ENT2 : transporteurs nucléosidiques équilibratif de type 1 et 2
OCT2 : transporteur de cations organiques de type 2 ; MATE1 : transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines de type 1



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Syndrome mains-pieds	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement selon les formes (modérée, hyperkératosique ou inflammatoire ; voir fiche d'aide à la prise en charge du syndrome mains-pieds ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (modifications cutanées type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée, douleurs abdominales	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (augmentation de plus de 7 selles/j par rapport à l'état habituel) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation) ; voir § 4.2 du RCP).
Stomatite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (douleur, érythème diffus, ulcération confluyente, alimentation liquide) ; voir § 4.2 du RCP).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si anémie de grade ≥ 3 (Hb < 8 g/dL) ; leucopénie de grade ≥ 3 (GB < 2 G/L) ; neutropénie fébrile et/ou de grade 4 (PNN < 0,5 G/L) ; ou thrombopénie de grade ≥ 3 (Plaquettes < 50 G/L) (voir § 4.2 du RCP).
Infections et infestations	
Infections des voies respiratoires basses, urinaires...	Sensibiliser le patient sur les mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). L'informer que tout symptôme évocateur d'infection (fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires) nécessite une information sans délai auprès du médecin.
Troubles généraux	
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).



D'autres EI peuvent survenir : dyspnée, neuropathie périphérique, protéinurie, prurit... (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients