



[Summarized Information](#)

[Informations résumées Français](#)



[Samengevatte informatie Nederlands](#)

## Summarized Information\_English

Product Name	Lonsurf®
Active substance	Trifluridine/tipiracil

Indication and conditions of use	<p><b>Indication:</b> Lonsurf is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic gastric cancer including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction, who have been previously treated with at least two prior systemic treatment regimens for advanced disease</p> <p><b>Conditions of use:</b> Lonsurf is for oral use. The tablets must be taken with a glass of water within 1 hour after completion of the morning and evening meals. The proposed Lonsurf starting dose in adult patients with mGC is 35 mg/m<sup>2</sup> administered orally twice daily (BID) on days 1 to 5 and days 8 to 12 of each 28-day cycle, which is to be continued as long as benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs. This posology is identical to that previously accepted for treatment of adult patients with mCRC.</p> <p>The dosage is calculated according to body surface area (BSA) (see Table). The dosage must not exceed 80 mg/dose If doses were missed or held, the patient must not make up for missed doses.</p>					
	<b>Starting dose</b>	<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose in mg (2x daily)</b>	<b>Tablets per dose (2x daily)</b>		<b>Total daily dose (mg)</b>
	35 mg/m <sup>2</sup>	< 1.07	35	<b>15 mg/6.14 mg</b>	<b>20 mg/8.19 mg</b>	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	

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The treating physician has access to the full medical file of the patient</li> <li>• The patient has been fully informed on this medical need program and has provided informed consent before start of the treatment with Lonsurf</li> <li>• Aged <math>\geq 18</math> years</li> <li>• Histologically confirmed, non-resectable, metastatic gastric adenocarcinoma (including adenocarcinoma of the gastroesophageal junction) as defined by the American Joint Committee on Cancer staging classification (7th edition).</li> <li>• Previously received two or more standard-of-care regimens for advanced disease and were refractory to or unable to tolerate their last prior therapy</li> <li>• Previous regimens must have included a fluoropyrimidine; a platinum agent; and a taxane or irinotecan, or both. Patients whose tumours were HER2 positive must have received previous anti-HER2 therapy, if available.</li> <li>• ECOG performance status of 0 or 1</li> <li>• Adequate organ function as defined by the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute neutrophil count (ANC) <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math> (i.e., <math>\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}</math> by International Units [IU])</li> <li>○ Platelet count <math>\geq 75,000/\text{mm}^3</math> (IU: <math>\geq 75 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>○ Total serum bilirubin of <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math></li> <li>○ Creatinine clearance <math>&gt; 30\text{ml}/\text{min}</math></li> </ul> </li> <li>• The patient is not eligible for a clinical trial running with Lonsurf and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>• The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> <li>• The patient agrees to use effective contraception during and up to 6 months after treatment</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Known or assumed hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients of Lonsurf® (Lactose monohydrate Starch, Pregelatinised (Maize) Stearic acid, Hypromellose, Macrogol (8000), Titanium dioxide (E171), Magnesium stearate, Iron oxide red (E172), Shellac, Iron oxide yellow (E172), Indigo carmine aluminium lake (E132), Carnauba wax, Talc)</li> <li>• Patients has a hereditary problem of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption</li> <li>• Has unresolved non-hematological toxicity of CTCAE Grade 3 or 4 attributed to any prior therapies.</li> <li>• Concomitant treatment with another anticancer treatment for metastatic gastric cancer</li> </ul> <p><b>Process to include patients:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Completed and signed ICF</li> <li>2. Written request of the treating physician</li> <li>3. Positive advice by the responsible physician</li> </ol>
---	--

	<p>4. Confirmation of enrolment by the responsible of the program</p> <p>Timelines: When the 'Physician Declaration &amp; Motivation – Initial Request Form' before 2pm on a working day and the request is approved by the Responsible Physician, the needed amount of Lonsurf for the first treatment cycle will be delivered to the hospital pharmacy the next working day. The treating physician will be informed in case planned timelines cannot be met or are too short.</p>
Duration of the program	<p>Lonsurf will be provided free of charge by Servier Benelux on an individual patient basis following the criteria stated in this program until the reimbursement decision is taken by National Institute for Health and Disability Insurance, whatever it is., Or if in the clinical judgment of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>After the date of the decision of the National Institute for Health and Disability Insurance, no new patients will be admitted in the program, but the treatment of patients already admitted in the program will be continued as long as the treatment is deemed to be beneficial by the treating physician.</p>
Conditions of distribution	<ul style="list-style-type: none"> <li>- It is the responsibility of the responsible physician to check ongoing clinical trials which could fit to the patients and check the inclusion/exclusion criteria of the program.</li> <li>- The patient must accept participation in the Medical Need Program and provide a written informed consent.</li> <li>- The motivated request (respect of unmet medical need definition) by the treating physician for an individual patient supply of Lonsurf, will be sent to the responsible physician using the document entitled 'Physician Declaration and Motivation Form' (in writing or by an electronic way) together with the 'Initial Drug Supply request form'</li> <li>- The responsible physician will check the inclusion/exclusion criteria and motivation of treating physician to enrol this patient. In case of positive advice, the responsible physician will send its agreement to the responsible of the program who will make available the needed amount of Lonsurf for the first treatment cycle to the patient through the pharmacist and/or physician</li> <li>- For every subsequent treatment cycle, the treating physician will request a defined amount of Lonsurf by using the 'Follow-up request form', confirming that tolerability and safety is maintained and patient would continue to benefit from a treatment with Lonsurf</li> </ul>

Responsible of the program	<p><u>Responsible of the program</u> Valérie Van Der Linden Servier Benelux International Boulevard 57 1070 Brussels +32/2.529.43.11 mnp.lonsurf@servier.com</p> <p><u>Responsible physician:</u> Dr. Xavier Pottier <i>Servier Benelux</i> <i>International Boulevard 57</i> <i>1070 Brussels</i> <i>+32/2.529.43.11</i> <i>Xavier.pottier@servier.com</i></p>
Modalities for the disposal	Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions	Adverse drug reactions are grouped according to their frequencies. Frequency groups are defined by the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ ); and uncommon ( $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ ).			
	Within each frequency group, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness			
	Adverse drug reactions reported in clinical trials in patients treated with Lonsurf			
	<b>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></b>	<b>Very common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>
	Infections and infestations		Lower respiratory tract infection	Septic shock <sup>b</sup> Enteritis infectious Lung infection Biliary tract infection Influenza Urinary tract infection Gingivitis Herpes zoster Tinea pedis Candida infection Bacterial infection Infection Neutropenic sepsis Upper respiratory tract infection Conjunctivitis
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)			Cancer pain	
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia Leukopenia Anaemia Thrombocytopenia	Febrile neutropenia Lymphopenia	Pancytopenia Granulocytopenia Monocytopenia Erythropenia Leukocytosis Monocytosis	
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Hypoalbuminaemia	Dehydration Hyperglycaemia Hyperkalaemia Hypokalaemia Hypophosphataemia Hypernatraemia Hyponatraemia Hypocalcaemia Gout	



System Organ Class (MedDRA) <sup>a</sup>	Very common	Common	Uncommon
Psychiatric disorders			Anxiety Insomnia
Nervous system disorders		Dysgeusia Neuropathy peripheral	Neurotoxicity Dysaesthesia Hyperaesthesia Hypoesthesia Syncope Paraesthesia Burning sensation Lethargy Dizziness Headache
Eye disorders			Visual acuity reduced Vision blurred Diplopia Cataract Dry eye
Ear and labyrinth disorders			Vertigo Ear discomfort
Cardiac disorders			Angina pectoris Arrhythmia Palpitations
Vascular disorders			Embolism Hypertension Hypotension Flushing
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea	Pulmonary embolism <sup>b</sup> Pleural effusion Rhinorrhoea Dysphonia Oropharyngeal pain Epistaxis Cough

System Organ Class (MedDRA) <sup>a</sup>	Very common	Common	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Nausea Vomiting	Abdominal pain Constipation Stomatitis Oral disorder	Enterocolitis haemorrhagic Gastrointestinal haemorrhage Pancreatitis acute Ascites Ileus Subileus Colitis Gastritis Reflux gastritis Oesophagitis Impaired gastric emptying Abdominal distension Anal inflammation Mouth ulceration Dyspepsia Gastrooesophageal reflux disease Proctalgia Buccal polyp Gingival bleeding Glossitis Periodontal disease Tooth disorder Retching Flatulence Breath odour
Hepatobiliary disorders		Hyperbilirubinaemia	Hepatotoxicity Biliary dilatation
Skin and subcutaneous tissue disorders		Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome <sup>c</sup> Rash Alopecia Pruritus Dry skin	Skin exfoliation Urticaria Photosensitivity reaction Erythema Acne Hyperhidrosis Blister Nail Disorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Joint swelling Arthralgia Bone pain Myalgia Musculoskeletal pain Muscular weakness Muscle spasms Pain in extremity
Renal and urinary disorders		Proteinuria	Renal failure Cystitis noninfective Micturition disorder Haematuria Leukocyturia
Reproductive system and breast disorders			Menstrual disorder

System Organ Class (MedDRA) <sup>a</sup>	Very common	Common	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Pyrexia Oedema Mucosal inflammation Malaise	General physical health deterioration Pain Feeling of body temperature change Xerosis Discomfort
Investigations		Hepatic enzyme increased Blood alkaline phosphatase increased Weight decreased	Blood creatinine increased Electrocardiogram QT prolonged International normalised ratio increased Activated partial thromboplastin time prolonged Blood urea increased Blood lactate dehydrogenase increased Protein total decreased C-reactive protein increased Haematocrit decreased

a. Different MedDRA preferred terms that were considered clinically similar have been grouped into a single term.

b. Fatal cases have been reported.

c. Hand-foot skin reaction.

An adverse event is defined as any untoward medical occurrence whether or not there is a causal relationship with the drug, occurring or detected from the patients signature of information and consent form.

An adverse event can be:

- any unfavorable and unintended sign, including an abnormal finding from an additional examination (lab tests, X-rays, ECG, ...) deemed clinically relevant by the investigator,
- any symptom or intercurrent disease,
- any worsening during the MNP of a symptom or a disease already present when the participant entered the MNP (increase in frequency and/or intensity).

## Informations résumées\_Français

Nom du médicament	Lonsurf®	
Nom de la substance active	Trifluridine/tipiracil	

Indication et conditions d'utilisation	<p><b>Indication</b> : Lonsurf est indiqué en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer gastrique métastatique (CCRm), 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.</p> <p><b>Conditions d'utilisation</b> : Lonsurf est à usage oral. Les comprimés doivent être pris avec un verre d'eau dans l'heure qui suit les repas du matin et du soir. La dose initiale proposée de Lonsurf chez les patients adultes atteints de CCRm est de 35 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie orale deux fois par jour (BID) aux jours 1 à 5 et aux jours 8 à 12 de chaque cycle de 28 jours, qui doit être maintenue aussi longtemps que le bénéfice est observé ou jusqu'à ce que la toxicité inacceptable se manifeste. Cette posologie est identique à celle précédemment acceptée pour le traitement des patients adultes atteints de CCRm.</p> <p>Le dosage est calculé en fonction de la surface corporelle (SC) (voir tableau). La dose ne doit pas dépasser 80 mg/dose.</p> <p>Le patient ne doit pas compenser les doses oubliées ou non prises.</p>																																																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dose initiale</th> <th rowspan="2">SC (m<sup>2</sup>)</th> <th rowspan="2">Dose par administration en mg (2x par jour)</th> <th colspan="2">Nombre de comprimés par administration (2x par jour)</th> <th rowspan="2">Dose journalière totale (mg)</th> </tr> <tr> <th>15 mg/6,14 mg</th> <th>20 mg/8,19 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="10">35 mg/m<sup>2</sup></td> <td>&lt; 1,07</td> <td>35</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>1,07 – 1,22</td> <td>40</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>1,23 – 1,37</td> <td>45</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>1,38 – 1,52</td> <td>50</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>1,53 – 1,68</td> <td>55</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>1,69 – 1,83</td> <td>60</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>1,84 – 1,98</td> <td>65</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>1,99 – 2,14</td> <td>70</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>2,15 – 2,29</td> <td>75</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>≥ 2,30</td> <td>80</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>160</td> </tr> </tbody> </table>					Dose initiale	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)		Dose journalière totale (mg)	15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70	1,07 – 1,22	40	0	2	80	1,23 – 1,37	45	3	0	90	1,38 – 1,52	50	2	1	100	1,53 – 1,68	55	1	2	110	1,69 – 1,83	60	0	3	120	1,84 – 1,98	65	3	1	130	1,99 – 2,14	70	2	2	140	2,15 – 2,29	75	1	3	150	≥ 2,30	80	0	4	160
	Dose initiale	SC (m <sup>2</sup> )	Dose par administration en mg (2x par jour)	Nombre de comprimés par administration (2x par jour)					Dose journalière totale (mg)																																																							
				15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg																																																											
	35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70																																																										
		1,07 – 1,22	40	0	2	80																																																										
		1,23 – 1,37	45	3	0	90																																																										
		1,38 – 1,52	50	2	1	100																																																										
		1,53 – 1,68	55	1	2	110																																																										
		1,69 – 1,83	60	0	3	120																																																										
1,84 – 1,98		65	3	1	130																																																											
1,99 – 2,14		70	2	2	140																																																											
2,15 – 2,29		75	1	3	150																																																											
≥ 2,30		80	0	4	160																																																											

<p>Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme</p>	<p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le médecin traitant a accès au dossier médical complet du patient</li> <li>• Le patient a été pleinement informé de ces programmes médicaux d'urgence et a donné son consentement éclairé avant le début du traitement par Lonsurf</li> <li>• Âgé <math>\geq 18</math> ans</li> <li>• Adénocarcinome gastrique métastatique histologiquement confirmé, non résécable et métastatique (y compris l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne) tel que défini par l'American Joint Committee on Cancer staging classification (7e édition)</li> <li>• Ont déjà reçu au moins deux schémas thérapeutiques de référence pour une pathologie avancée et étaient réfractaires à leur dernier traitement antérieur ou incapables de le tolérer</li> <li>• Les schémas posologiques antérieurs devaient inclure une fluoropyrimidine; un agent du platine; et un taxane ou un irinotécan, ou les deux. Les patients dont les tumeurs étaient HER2 positives doivent avoir déjà reçu un traitement anti-HER2, si on en dispose.</li> <li>• Statut de performance ECOG de 0 ou 1</li> <li>• Fonctionnement adéquat des organes tel que défini par les critères suivants: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Numération absolue des neutrophiles (Nan) <math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math> (c.-à-d. <math>\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}</math> par unités internationales[UI])</li> <li>○ Numération plaquettaire <math>\geq 75,000/\text{mm}^3</math> (UI: <math>\geq 75 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>○ Bilirubine sérique totale de <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> Clairance de la créatinine <math>&gt; 30\text{ml}/\text{min}</math></li> </ul> </li> <li>• Le patient n'est pas éligible à un essai clinique avec Lonsurf et/ou à un essai clinique en cours dans l'indication prévue de ce programme.</li> <li>• Le patient ne peut être traité de façon satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles dans le commerce, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité.</li> <li>• Le/la patient(e) accepte d'utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité connue ou supposée aux substances actives ou à l'un des excipients de Lonsurf® (Lactose monohydraté Amidon, Acide stéarique pré-gélatinisé (maïs), Hypromellose, Macrogol (8000), Dioxyde de titane (E171), Stéarate de magnésium, Oxyde de fer rouge (E172), Gomme laque, Oxyde de fer jaune (E172), Indigo Carmine aluminium lake (E132), cire de Carnauba, Talc)</li> <li>• Problème héréditaire d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose</li> <li>• Toxicité non hématologique non résolue de grade 3 ou 4 CTCAE attribuée à un traitement antérieur.</li> <li>• Traitement concomitant avec un autre traitement anticancéreux pour le cancer gastrique métastatique</li> </ul> <p><b>Processus d'inclusion des patients :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ICF Complété et signé</li> <li>2. Demande écrite du médecin traitant</li> <li>3. Avis positif du médecin responsable</li> <li>4. Confirmation de l'inscription par le responsable du programme</li> </ol>
---	---

	<p>Échéances : Lorsque la " Déclaration et motivation du médecin - Formulaire de demande initiale " est reçue avant 14 heures un jour ouvrable et que la demande est approuvée par le médecin responsable, la quantité nécessaire de Lonsurf pour le premier cycle de traitement sera livrée à la pharmacie de l'hôpital le jour ouvrable suivant. Le médecin traitant sera informé si les délais prévus ne peuvent être respectés ou sont trop courts.</p>
Durée	<p>Lonsurf sera fourni gratuitement par Servier Benelux à chaque patient selon les critères énoncés dans ce programme jusqu'à ce que la décision de remboursement soit prise par l'Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité, quel qu'il soit. Ou jusqu'à ce que, de l'avis clinique du médecin traitant, le patient ne bénéficie plus de la poursuite du traitement, la date la plus proche étant retenue.</p> <p>Après la date de la décision de l'Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité, aucun nouveau patient ne sera admis au programme, mais le traitement des patients déjà admis au programme sera poursuivi tant que le médecin traitant jugera le traitement bénéfique.</p>
Conditions de distribution	<ul style="list-style-type: none"> <li>- C'est la responsabilité du médecin responsable de vérifier les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et de vérifier les critères d'inclusion/exclusion du programme.</li> <li>- Le patient doit accepter de participer au programme médical d'urgence et fournir un consentement éclairé par écrit.</li> <li>- La demande motivée (respect de la définition d'urgence médicale insatisfaite) par le médecin traitant pour une fourniture individuelle de Lonsurf par patient sera envoyée au médecin responsable en utilisant le document intitulé " Formulaire de déclaration et de motivation du médecin - Formulaire de demande de délivrance initiale du médicament " (par écrit ou par voie électronique).</li> <li>- Le médecin responsable vérifiera les critères d'inclusion/exclusion et la motivation du médecin traitant à inscrire ce patient. En cas d'avis positif, le médecin responsable enverra son accord au responsable du programme qui mettra à la disposition du patient la quantité nécessaire de Lonsurf pour le premier cycle de traitement par l'intermédiaire du pharmacien et/ou du médecin.</li> <li>- Pour chaque cycle de traitement ultérieur, le médecin traitant demandera une quantité définie de Lonsurf en utilisant le formulaire de demande de suivi, confirmant que la tolérance et la sécurité sont maintenues et que le patient continuera à bénéficier d'un traitement par Lonsurf.</li> </ul>

Responsable	<p><u>Responsable du programme</u> Valérie Van Der Linden <i>Servier Benelux</i> <i>International Boulevard 57</i> <i>1070 Brussels</i> <i>+32/2.529.43.11</i> <i>mnp.lonsurf@servier.com</i></p> <p><u>Médecin responsable:</u> Dr. Xavier Pottier <i>Servier Benelux</i> <i>International Boulevard 57</i> <i>1070 Brussels</i> <i>+32/2.529.43.11</i> <i>Xavier.pottier@servier.com</i></p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Tout médicament non utilisé doit être détruit dans un établissement approprié aussitôt que possible après que le patient a cessé de participer aux programmes médicaux d'urgence. Les médicaments délivrés pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre des programmes médicaux d'urgence ne peuvent être utilisés que pour ce patient en particulier.</p>



Données pour l'enregistrement de suspicions d'effets indésirables graves	Les effets indésirables des médicaments sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ ).			
	Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.			
	Effets indésirables rapportés lors d'essais cliniques chez des patients traités par Lonsurf			
	<i>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></i>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
	Infections et infestations		Infection des voies respiratoires basses Infection des voies respiratoires supérieures	Choc septique <sup>b</sup> Entérite infectieuse Infection pulmonaire Infection des voies biliaires Grippe Infection urinaire Infection gingivale Zona Intertrigo inter-orteils (pied d'athlète) Candidose Infection bactérienne Infection
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)			Douleur cancéreuse	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie Leucopénie Anémie Thrombocytopénie	Neutropénie fébrile Lymphopénie Monocytose	Pancytopénie Granulocytopénie Monocytopénie Erythropénie Leucocytose	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Hypoalbuminémie	Déshydratation Hyperglycémie Hyperkaliémie Hypokaliémie Hypophosphatémie Hypernatrémie Hyponatrémie Hypocalcémie Goutte	

<i>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></i>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		Insomnie	Anxiété
Affections du système nerveux		Dysgueusie Neuropathie périphérique Etourdissement Céphalées	Neurotoxicité Dysesthésie Hyperesthésie Hypoesthésie Syncope Paresthésie Sensation de brûlure Léthargie
Affections oculaires			Baisse de l'acuité visuelle Vision floue Diplopie Cataracte Conjonctivite Sècheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige Inconfort auditif
Affections cardiaques			Angine de poitrine Arythmie Palpitations
Affections vasculaires		Bouffée congestive	Embolie Hypertension Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire Épanchement pleural Rhinorrhée Dysphonie Douleur oropharyngée Épistaxis
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Nausées Vomissements	Douleur abdominale Constipation Stomatite Affections buccales	Entérocolite hémorragique Hémorragie gastro-intestinale Pancréatite aiguë Ascite Iléus Subiléus Colite Gastrite Reflux gastrique Œsophagite Perturbations de la vidange gastrique Distension abdominale Inflammation anale Ulcération de la bouche Dyspepsie Reflux gastro-œsophagien Proctalgie Polype buccal Saignement gingival Glossite Maladies parodontales Troubles dentaires

<i>System Organ Class (MedDRA)*</i>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
			« Haut-le-cœur » Flatulences Mauvaise haleine
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie	Hépatotoxicité Dilatation biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Erythrodysesthésie palmo-plantaire * Rash Alopécie Prurit Sècheresse cutanée	Exfoliation cutanée Urticaire Réactions de photosensibilité Érythème Acné Hyperhidrose Cloques Onychopathies
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Gonflement des articulations Arthralgie Douleurs osseuses Myalgie Douleurs musculosquelettiques Faiblesse musculaire Spasmes musculaires Douleurs des extrémités Sensation de lourdeur
Affections du rein et des voies urinaires		Protéimurie	Insuffisance rénale Cystite non infectieuse Troubles mictionnels Hématurie Leucocyturie
Affections des organes de reproduction et du sein			Troubles menstruels
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fièvre Cédème Inflammation des muqueuses Malaise	Altération de l'état général Douleur Sensation de variation de la température corporelle Xérose
Investigations		Elévation des enzymes hépatiques Elévation de la Phosphatase alcaline sanguine Perte de poids	Elévation de la créatininémie Allongement de l'intervalle QT à l'ECG Elévation de l'INR Augmentation du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) Elévation de l'urémie Elévation de la lactate déshydrogénase sanguine Diminution des protéines totales

<i>System Organ Class (MedDRA)<sup>a</sup></i>	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
			Elévation de la protéine C réactive Diminution de l'hématocrite

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

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

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

Un événement indésirable est défini comme tout événement médical incommodant, qu'il y ait ou non un lien de causalité avec le médicament, survenu ou détecté à partir de la signature des renseignements et du formulaire de consentement du patient.

Un événement indésirable peut être :

- tout signe défavorable et non intentionnel, y compris un résultat anormal d'un examen supplémentaire (tests de laboratoire, radiographies, ECG,...) jugé cliniquement pertinent par l'investigateur,
- tout symptôme ou maladie intercurrente,
- toute aggravation d'un symptôme ou d'une maladie déjà présent(e) au moment de l'entrée du participant dans les PMU (augmentation de la fréquence et/ou de l'intensité).

## Samengevatte informatie\_Nederlands

Naam geneesmiddel	Lonsurf®																																																															
Naam actieve substantie	Trifluridine/tipiracil																																																															
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p><b>Indicatie:</b> Lonsurf is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom, met inbegrip van adenocarcinoom van de gastro-oesofageale junctie, die eerder zijn behandeld met ten minste twee eerdere systemische behandelingschema's voor gevorderde ziekte</p> <p><b>Gebruiksvoorwaarden:</b> Lonsurf is voor oraal gebruik. De tabletten moeten worden ingenomen met een glas water binnen 1 uur na afloop van de ochtend en avondmaaltijd. De voorgestelde startdosis Lonsurf bij volwassen patiënten met CRC is 35 mg/m<sup>2</sup> oraal tweemaal daags toegediend (BID) op dag 1 tot 5 en dag 8 tot 12 in elke 28 dagen durende cyclus, die moet worden voortgezet zolang de voordelen ervan worden geobserveerd of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Deze dosering is identiek aan de dosering die eerder werd aanvaard voor de behandeling van volwassen patiënten met CRC.</p> <p>De dosering wordt berekend aan de hand van het lichaamsoppervlak (zie tabel). De dosering mag niet hoger zijn dan 80 mg/dosis De patiënt mag een vergeten of overgeslagen dosis niet inhalen.</p> <table border="1" data-bbox="400 1093 1513 1523"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Startdosis</th> <th rowspan="2">Lichaamsoppervlak (m<sup>2</sup>)</th> <th rowspan="2">Dosis in mg (tweemaal daags)</th> <th colspan="2">Tabletten per dosis (tweemaal daags)</th> <th rowspan="2">Totale dagelijkse dosis (mg)</th> </tr> <tr> <th>15 mg / 6,14 mg</th> <th>20 mg / 8,19 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="10">35 mg/m<sup>2</sup></td> <td>&lt; 1,07</td> <td>35</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>1,07 - 1,22</td> <td>40</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>1,23 - 1,37</td> <td>45</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>1,38 - 1,52</td> <td>50</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>1,53 - 1,68</td> <td>55</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>1,69 - 1,83</td> <td>60</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>1,84 - 1,98</td> <td>65</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>130</td> </tr> <tr> <td>1,99 - 2,14</td> <td>70</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>2,15 - 2,29</td> <td>75</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>≥ 2,30</td> <td>80</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>160</td> </tr> </tbody> </table>					Startdosis	Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (tweemaal daags)	Tabletten per dosis (tweemaal daags)		Totale dagelijkse dosis (mg)	15 mg / 6,14 mg	20 mg / 8,19 mg	35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70	1,07 - 1,22	40	0	2	80	1,23 - 1,37	45	3	0	90	1,38 - 1,52	50	2	1	100	1,53 - 1,68	55	1	2	110	1,69 - 1,83	60	0	3	120	1,84 - 1,98	65	3	1	130	1,99 - 2,14	70	2	2	140	2,15 - 2,29	75	1	3	150	≥ 2,30	80	0	4	160
Startdosis	Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (tweemaal daags)	Tabletten per dosis (tweemaal daags)		Totale dagelijkse dosis (mg)																																																											
			15 mg / 6,14 mg	20 mg / 8,19 mg																																																												
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70																																																											
	1,07 - 1,22	40	0	2	80																																																											
	1,23 - 1,37	45	3	0	90																																																											
	1,38 - 1,52	50	2	1	100																																																											
	1,53 - 1,68	55	1	2	110																																																											
	1,69 - 1,83	60	0	3	120																																																											
	1,84 - 1,98	65	3	1	130																																																											
	1,99 - 2,14	70	2	2	140																																																											
	2,15 - 2,29	75	1	3	150																																																											
	≥ 2,30	80	0	4	160																																																											
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	Inclusiecriteria:																																																															

- De behandelende arts heeft toegang tot het volledige medische dossier van de patiënt.
- De patiënt is volledig geïnformeerd over dit medische programma en heeft geïnformeerde toestemming gegeven voor de start van de behandeling met Lonsurf.
- Leeftijd  $\geq 18$  jaar
- Histologisch bevestigd, niet-resectabel, metastatisch gastrisch adenocarcinoom (met inbegrip van adenocarcinoom van de gastro-esofageale junctie) zoals gedefinieerd door het American Joint Committee on Cancer staging classification (7e editie).
- Eerder ontvingen twee of meer standard-of-care schema's voor geavanceerde ziekte en waren ongevoelig of niet in staat om hun laatste eerdere therapie te verdragen.
- Eerdere schema's moeten een fluoropyrimidine, een platinum bevattende chemotherapie en een taxaan of irinotecan, of beide, hebben opgenomen. Patiënten van wie de tumoren HER2-positief waren, moeten eerder een anti-HER2-behandeling hebben ondergaan, indien beschikbaar.
- ECOG-prestatie status van 0 of 1
- Adequate orgaanfunctie zoals gedefinieerd door de volgende criteria:
  - Absoluut aantal neutrofielen  $\geq 1,500/\text{mm}^3$  (d.w.z.  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$  door internationale eenheden [IE])
  - Telling van de bloedplaatjes  $\geq 75,000/\text{mm}^3$  (IE:  $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ )
  - Totaal serum bilirubine van  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
  - Creatinine klaring  $> 30\text{ml}/\text{min}$
- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische proef die loopt met Lonsurf en/of een klinische proef die loopt in de beoogde indicatie van dit programma.
- De patiënt kan niet op bevredigende wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheid- en/of veiligheidsproblemen.
- De patiënt gaat ermee akkoord om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot 6 maanden na de behandeling.

Exclusiecriteria:

- Bekende of veronderstelde overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of een van de hulpstoffen van Lonsurf® (Lactosemonohydraatzetmeel, Voorgegelatineerd zetmeel (mais) Stearinezuur, Hypromellose, Macrogol (8000), Titaandioxide (E171), Magnesiumstearaat, Ijzeroxide Rood (E172), Schellak, Ijzeroxidegeel (E172), Indigokarmijn aluminiummeer (E132), Carnaubawas, Talk)
- Patiënten hebben een erfelijk probleem van galactose-intolerantie, totale lactasetekort of glucose-galactosemalabsorptie.
- Heeft onopgeloste niet-hematologische toxiciteit van CTCAE graad 3 of 4 die wordt toegeschreven aan eerdere therapieën.
- Gelijktijdige behandeling met een andere antikankerbehandeling voor metastatische maagkanker.

Proces om patiënten te includeren:

1. Ingevuld en ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming
2. Schriftelijk verzoek van de behandelend arts
3. Positief advies van de verantwoordelijke arts
4. Bevestiging van de inschrijving door de verantwoordelijke van het programma

Timelines: Wanneer de 'Artsenverklaring & Motivatie - Eerste aanvraagformulier' voor 14.00 uur op een werkdag en het verzoek is goedgekeurd door de verantwoordelijke arts, wordt de

	benodigde hoeveelheid Lonsurf voor de eerste behandelingscyclus de volgende werkdag bij de ziekenhuisapotheek afgeleverd. De behandelende arts wordt op de hoogte gebracht indien de geplande termijnen niet worden gehaald.
--	--

Looptijd	Lonsurf zal gratis worden verstrekt door Servier Benelux op individuele patiënt basis volgens de criteria die in dit programma zijn vastgelegd, totdat een beslissing omtrent terugbetaling genomen is door het Nationaal Instituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering, om het even welke deze is. Of totdat, naar het klinisch oordeel van de behandelend arts de patiënt niet langer voordeel heeft van de voortzetting van de behandeling, indien dit eerder is.. Na de datum van de beslissing van het Nationaal Instituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering zullen er geen nieuwe patiënten in het programma worden opgenomen, maar de behandeling van patiënten die reeds in het programma zijn opgenomen, zal worden voortgezet zolang de behandeling door de behandelend arts nuttig wordt geacht.
Distributievoorwaarden	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Het is de verantwoordelijkheid van de verantwoordelijke arts om na te gaan of de patiënt in aanmerking komt voor lopende klinische studies en de inclusie/exclusiecriteria van het programma te controleren..</li> <li>- De patiënt moet de deelname aan het Medical Need Program accepteren en een schriftelijke geïnformeerde toestemming geven.</li> <li>- De gemotiveerde aanvraag (respect voor de niet-gevulde medical need definitie) door de behandelend arts voor een individuele patiëntenvoorraad van Lonsurf, wordt naar de verantwoordelijke arts gestuurd met behulp van het document 'Verklaring van de arts en motiveringsformulier' (schriftelijk of elektronisch) samen met het 'Aanvraagformulier voor een eerste medicijnvoorraad'.</li> <li>- De verantwoordelijke arts zal de in/exclusie criteria en de motivatie van de behandelend arts om deze patiënt in te schrijven controleren. In geval van een positief advies zal de verantwoordelijke arts zijn akkoord sturen naar de verantwoordelijke van het programma, die de benodigde hoeveelheid Lonsurf voor de eerste behandelingscyclus via de apotheker en/of arts aan de patiënt ter beschikking zal stellen.</li> <li>- Voor elke volgende behandelingscyclus vraagt de behandelende arts een bepaalde hoeveelheid Lonsurf aan door gebruik te maken van het 'Vervolg aanvraagformulier', waarin wordt bevestigd dat de tolerantie en veiligheid gehandhaafd blijft en dat de patiënt baat zal blijven hebben bij een behandeling met Lonsurf.</li> </ul>
Verantwoordelijke	<p><u>Verantwoordelijke voor het programma:</u>  Valérie Van Der Linden  <i>Servier Benelux</i>  <i>International Boulevard 57</i>  <i>1070 Brussels</i>  <i>+32/2.529.43.11</i>  <i>mnp.lonsurf@servier.com</i></p> <p><u>Verantwoordelijke arts:</u>  Dr. Xavier Pottier  <i>Servier Benelux</i>  <i>International Boulevard 57</i>  <i>1070 Brussels</i>  <i>+32/2.529.43.11</i>  <i>Xavier.pottier@servier.com</i></p>
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	Alle ongebruikte medicatie moet zo snel mogelijk na het stopzetten van het Medical Need Program voor een patiënt in een geschikte faciliteit worden vernietigd. De medicatie die in het kader van het Medical Need Program voor een individuele patiënt wordt geleverd, kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.



Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De bijwerkingen zijn naar frequentie gegroepeerd. De frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>); vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>); soms (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>).</p> <p>Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst</p> <p>Bijwerkingen gemeld in klinische studies bij patiënten die met Lonsurf werden behandeld</p>
--	--

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)*	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		Onderste luchtweginfectie Bovenste luchtweginfectie	Septische shock <sup>b</sup> Enteritis infectiosa Longinfectie Galweginfectie Influenza Urineweginfectie Tandvleesinfectie Herpes zoster Tinea pedis Candidiase Bacteriële infectie Infectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerde (inclusief cysten en poliepen)			Kankerpijn
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie Leukopenie Anemie Trombocytopenie	Febriële neutropenie Lymfopenie Monocytose	Pancytopenie Granulocytopenie Monocytopenie Erytropenie Leukocytose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Hypoalbuminemie	Dehydratie Hyperglykemie Hyperkaliëmie Hypokaliëmie Hypofosfatemie Hypernatriëmie Hyponatriëmie Hypocalciëmie Jicht
Psychische stoornissen		Insomnie	Angst
Zenuwstelselaandoeningen		Dysgeusie Perifere neuropathie Duizeligheid Hoofdpijn	Neurotoxiciteit Dysesthesie Hyperesthesie Hypo-esthesie Syncope Paresthesie Brandend gevoel Lethargie
Oogaandoeningen			Verminderde gezichtsscherpte Wazig zien Diplopie Cataract Conjunctivitis Droge ogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo Oorklachten

Systeem/orgaanklasse (MedDRA) <sup>a</sup>	Zeer vaak	Vaak	Soms
Hartaandoeningen			Angina pectoris Arrhythmia Palpataties
Bloedvataandoeningen		Flush	Embolisatie Hypertensie Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu Hoesten	Longembolie Pleurale effusie Rinorroe Dysfonie Orofaryngeale pijn Epistaxis
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid Braken	Buikpijn Constipatie Stomatitis Afwijkingen in de mond	Hemorragische enterocolitis Gastro-intestinale hemorragie Acute pancreatitis Ascites Ileus Subileus Colitis Gastritis Refluxgastritis Oesofagitis Vertraagde maaglediging Abdominale distensie Anale ontsteking Zweervorming in de mond Dyspepsie Gastro-oesofageale refluxziekte Proctalgie Buccale poliep Tandvleesbloeding Glossitis Periodontale ziekte Tandproblemen Kokhalzen Flatulentie Slechte adem
Lever- en galaandoeningen		Hyperbilirubinemie	Hepatotoxemie Biliaire dilatatie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Palmair-plantaire erythrodysesthesiesyndroom <sup>c</sup> Rash Alopecia Pruritus Droge huid	Exfoliatie van de huid Urticaria Lichtgevoelige reactie Erytheem Acne Hyperhidrose Blaarvorming Nagelafwijkingen

Systeem/orgaanklasse (MedDRA) <sup>a</sup>	Zeer vaak	Vaak	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Gezwollen gewrichten Artralgie Botpijn Myalgie Musculoskeletale pijn Spierzwakte Spierspasmen Pijn in ledematen Gevoel van zwaarte
Nier- en urinewegaandoeningen		Proteinurie	Nierfalen Niet-infectieuze cystitis Stoornis van de urinelozing Hematurie Leukocyturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Stoornis van de menstratiecyclus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie Oedeem Mucositis Malaise	Verslechtering van de algemene lichamelijke gezondheid Pijn Gevoel van veranderde lichaamstemperatuur Xerose
Onderzoeken		Verhoogd leverenzym Verhoogde concentratie alkalische fosfatase in het bloed Gewichtsafname	Verhoogde creatinineconcentratie in het bloed QT-verlenging in electrocardiogram Verhoogde INR ( <i>International normalised ratio</i> ) Verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd Verhoogd bloedureum Verhoogde lactaatdehydrogenase-concentratie in het bloed Verlaagd totaaleiwit Verhoogd C-reactief proteïne Verlaagd hematocriet

a. Verschillende voorkeurstermen van MedDRA die klinisch als hetzelfde werden beschouwd, zijn samengevat in één enkele term.  
b. Er zijn fatale gevallen gerapporteerd.  
c. Reactie van de huid op handen en voeten.

Een bijwerking wordt gedefinieerd als een ongewenst medisch voorval, ongeacht of er al dan niet een oorzakelijk verband met het geneesmiddel bestaat, dat zich voordoet of wordt vastgesteld aan de hand van de handtekening van de patiënt, de informatie en het toestemmingsformulier.

Een bijwerking kan zijn:

- elk ongunstig en onbedoeld teken, met inbegrip van een abnormale bevinding van een aanvullend onderzoek ( labtests, X-rays, ECG, ...) dat door de onderzoeker klinisch relevant wordt geacht
- eventuele symptomen of intercurrente ziekten
- elke verslechtering tijdens de MNP van een symptoom of een ziekte die reeds aanwezig was toen de deelnemer de MNP inging (toename in frequentie en/of intensiteit).