

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil og 11,8 mg oteracil (som monokalium).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 70,2 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

Kapselen har en ugjennomsiktig, hvit bunn og en ugjennomsiktig, brun topp påtrykt "TC448" i grått.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Teysuno er indisert for behandling av voksne med avansert magekreft i kombinasjon med cisplatin (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Teysuno bør bare forskrives av kvalifisert lege med erfaring i å behandle kreftpasienter med antineoplastiske legemidler.

Dosering

Den anbefalte standarddosen av Teysuno når det administreres samtidig med cisplatin er 25 mg/m² (uttrykt som tegafurinnhold) to ganger daglig, morgen og kveld, i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dagers hvile (1 behandlingssyklus). Denne behandlingssyklusen gjentas hver 4. uke.

Standard og reduserte doser av Teysuno og cisplatin samt beregninger ifølge kroppsoverflate (BSA) av doser av Teysuno gitt samtidig med cisplatin er gitt i henholdsvis tabell 1 og tabell 2. Pasientens BSA må beregnes på nytt og Teysunodosen må følgelig justeres på nytt hvis pasientens vekt øker eller reduseres med $\geq 10\%$ fra den tidligere beregningen av BSA og forandringen ikke synes å skyldes væskeansamling.

Den anbefalte dosen med cisplatin i dette regimet er 75 mg/m², gitt ved intravenøs infusjon administrert en gang hver 4. uke. Cisplatin bør seponeres etter 6 sykluser uten seponering av Teysuno. Hvis cisplatin seponeres før 6 sykluser, kan behandling med Teysuno gjenopptas når kriteriene for ny start er oppfylt.

Pasienter som behandles med Teysuno samtidig med cisplatin bør overvåkes nøye, og laboratorieprøver som omfatter hematologi, leverfunksjon, nyrefunksjon og serumelektrolytter bør utføres ofte. Behandlingen bør seponeres hvis sykdommen progredierer eller hvis det observeres intolerabel toksisitet.

Det henvises til preparatomtalen for cisplatin for hyperhydrering før behandling.

Pasienter bør få resepter for antiemetika og antidiarroika til bruk utenfor sykehus.

Teysunodoser

Tabell 1: Standarddoser og dosereduksjoner tillatt for Teysuno og/eller for cisplatin

Legemiddel	Standarddose (mg/m ²)		Dosereduksjon 1 (mg/m ²)		Dosereduksjon 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
og/eller					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Uttrykt som tegafurinnhold

Teysuno doseberegninger

Tabell 2: Standard og reduserte doseberegninger etter kroppsoverflate (m²)

Teysunodose	Hver dose i mg (hver dosering) ^a	Total daglig dose i mg ^a	Antall kapsler for hver dose (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/hvit)	20 mg kapsel ^a (hvit)
Standarddose^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Første dosereduksjon^a: til 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Annen dosereduksjon^a: til 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Beregn BSA til 2 desimaler.
^a Uttrykt som tegafurinnhold

Justeringer under behandling

Generelt

Toksisitet på grunn av behandling med Teysuno bør håndteres med symptomatisk behandling og/eller avbrudd i behandlingen eller dosereduksjon. Pasienter som får Teysuno bør informeres om risikoen og få instruksjoner om å kontakte lege umiddelbart dersom moderat eller alvorlig toksisitet oppstår.

Utelatte doser på grunn av toksisitet skal ikke erstattes, og hvis en pasient kaster opp etter å ha tatt en dose skal denne dosen ikke erstattes.

Når Teysunodosen først er redusert, bør den ikke økes igjen.

Kriterier for dosejustering av Teysuno

Dosejusteringen på grunn av toksisitet bør gjøres ifølge tabellene 1, 3, 4 og 5. Maksimalt to påfølgende dosejusteringer for hvert legemiddel som beskrevet i tabell 1 kan gjennomføres i tilfeller av toksisitet. Hver dosereduksjon medfører omtrent 20–25 % reduksjon av dosen. Se tabell 2 for detaljer om antall Teysuno-kapsler som skal inntas for hvert dosenivå. For minimumskriterier for gjenopptagelse av behandling med Teysuno, se tabell 6.

Dosejusteringer av Teysuno ved toksisitet når det brukes samtidig med cisplatin kan gjøres på to måter.

I løpet av en 4-ukers behandlingssyklus

Teysuno skal bare gis på dagene 1 til 21 i hver syklus, dvs. at behandling ikke skal gis på dagene 22 til 28 i en syklus. Behandlingsdager med legemidlet som ble utelatt i en syklus på grunn av toksisitet, skal ikke erstattes.

I løpet av en behandlingssyklus bør dosejusteringen utføres for hvert enkelt legemiddel som antas å være årsaken til toksisiteten hvis det er mulig å skille på det. Hvis det antas at begge legemidler er årsak til toksisitet eller det ikke er mulig å skille mellom dem, skal dosereduksjonen av begge legemidler utføres ifølge skjema for dosereduksjon.

Ved begynnelsen av påfølgende behandlingssykluser

Hvis en utsettelse av behandlingen er indisert for enten Teysuno eller cisplatin, bør administrasjonen av begge legemidler utsettes inntil kravene for ny start er innfridd med mindre et av legemidlene er permanent seponert.

Dosejusteringer for Teysuno ved generelle bivirkninger unntatt hematologisk og renal toksisitet.

Tabell 3: Dosereduksjonsskjema for Teysuno ved behandlingsrelatert generell toksisitet, unntatt hematologisk og renal toksisitet

Toksisitetsgrader ^a	Doseforandringer med Teysuno innenfor en 21-dagers behandlingssyklus	Dosejustering med Teysuno for neste dose/neste syklus
Grad 1		
Enhver forekomst	Fortsett behandling på samme dosenivå	Ingen
Grad 2^{b,c}		
Enhver forekomst	Utsett behandling inntil grad 0 eller 1	Ingen
Grad 3 eller høyere		
Første forekomst	Utsett behandling inntil grad 0 eller 1	Reduser med 1 dosenivå fra tidligere nivå
Annen gangs forekomst	Utsett behandling inntil grad 0 eller 1	Reduser med 1 dosenivå fra tidligere nivå
Tredje gangs forekomst	Seponer behandling	Seponer behandling
^a Ifølge the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0. ^b For kvalme og/eller oppkast grad 2 bør antiemetisk behandling optimaliseres før utsettelse av Teysuno. ^c Etter legens vurdering kan pasientene fortsette med behandling uten reduksjon eller avbrytelse på grunn av bivirkninger (uansett grad) som anses ikke å bli alvorlige eller livstruende (for eksempel hårtap, forandringer i seksuell funksjon og tørr hud).		

Dosejusteringer ved renal toksisitet

Kreatininclearance (CrCl) må bestemmes for hver syklus før behandlingsstart på dag 1.

Tabell 4: Justeringer av doser med Teysuno og cisplatin ifølge verdier av kreatininclearance ved begynnelsen av en behandlingssyklus

Kreatininclearance	Dosejustering av Teysuno ved begynnelsen av behandlingssyklus	Dosejustering av cisplatin ved begynnelsen av behandlingssyklus
≥ 50 ml/min	Ingen dosejustering	Ingen dosejustering
30 til 49 ml/min	Begynn behandling på et redusert dosenivå	Begynn cisplatinbehandling med 50 % dosereduksjon fra forrige syklus
< 30 ml/min ^a	Utsett behandling til gjenopptagelseskriteriet (≥30 ml/min) er oppfylt og begynn behandling på et redusert dosenivå	Utsett cisplatinbehandling til gjenopptagelseskriteriet (≥ 30 ml/min) er oppfylt og begynn behandling med 50 % dosereduksjon fra forrige syklus
^a Behandling hos pasienter med CrCl <30 ml/min er ikke anbefalt dersom ikke nytten av behandling med Teysuno tydelig oppveier risikoen. Se « Dosejusteringer for spesielle populasjoner / Nedsatt nyrefunksjon for veiledning ».		

Dosejusteringer ved hematologisk toksisitet

Tabell 5: Hematologisk toksisitet hvor behandling med Teysuno bør utsettes

Enheter	Nøytrofiler	Trombocytter	Hemoglobin	Dosejustering Teysuno
IE	< 0,5 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Utsett behandling til gjenopptagelseskriteriet (se tabell 6) er oppfylt og gjenoppta behandling på et redusert dosenivå

Gjenopptagelseskriterier for behandling med Teysuno

Tabell 6: Minimumskriterier for gjenopptagelse av behandling med Teysuno etter utsettelse på grunn av toksisitet

Ikke-hematologisk	Hematologisk
Baseline eller grad 1	Trombocytall $\geq 100 \times 10^9/l$
Beregnet kreatininclearance ≥ 30 ml/min ^a	Nøytrofiler $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl må beregnes ved begynnelsen av hver syklus før behandlingsstart med Teysuno på dag 1.	
^a Behandling hos pasienter med CrCl <30 ml/min er ikke anbefalt dersom ikke nytten av behandling med Teysuno tydelig oppveier risikoen. Se « <i>Dosejusteringer for spesielle populasjoner/ Nedsatt nyrefunksjon for veiledning</i> ».	

Dosejusteringer for spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

- Lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 51 til 80 ml/min)

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2)

- Moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til 50 ml/min)

Den anbefalte startdosen hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon er 20 mg/m² 2 ganger daglig (uttrykt som tegafurinnhold) (se pkt. 4.8 og 5.2).

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl under 30 ml/min)

Selv om det er forventet en tilnærmet lik daglig eksponering av 5-FU hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en dose på 20 mg/m² én gang daglig sammenliknet med 30 mg/m² to ganger daglig hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.2), er ikke administrering av Teysuno anbefalt, på grunn av mulig høyere forekomst av bivirkninger i blod og lymfatiske organer, dersom ikke nytten tydelig oppveier risikoen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det er ingen tilgjengelige data angående administrering av Teysuno hos pasienter med terminal nyresykdom som trenger dialyse (se pkt. 4.3).

Eldre

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter som er ≥ 70 år (se pkt. 4,8)

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2)

Etnisitet

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter av asiatisk opprinnelse (se pkt. 5.2)

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt for Teysuno hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige. Derfor bør ikke Teysuno gis til barn eller ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal inntas gjennom munnen med vann minst 1 time før eller 1 time etter et måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene (tegafur, gimeracil eller oteracil) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlige og uventede reaksjoner på fluoropyrimidinbehandling i anamnesen.
- Kjent dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-svikt.
- Graviditet og amming.
- Alvorlig benmargssuppresjon (alvorlig leukopeni, nøytropeni eller trombocytopeni, se pkt. 4.2, tabell 5).
- Terminal nyresykdom hos pasienter som trenger dialyse.
- Samtidig administrasjon av andre fluoropyrimidiner med Teysuno.
- Behandling innen 4 uker med DPD-hemmere inkludert sorivudin eller kjemisk beslektede analoger som for eksempel brivudin.
- Når det gjelder kontraindikasjoner for cisplatin henvises det til preparatomtalen for cisplatin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosebegrensende toksisiteter omfatter **diaré og dehydrering**. De fleste bivirkninger er reversible og kan håndteres ved symptomatisk behandling, doseringsavbrytelser og dosereduksjoner.

Benmargssuppresjon

Behandlingsrelatert benmargssuppresjon inkludert nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi og pancytopeni er rapportert hos pasienter på samtidig behandling med Teysuno og cisplatin. Pasienter med lave hvite blodcelletall bør overvåkes nøye for infeksjon og risiko for andre komplikasjoner ved nøytropeni og behandles som medisinsk indisert (for eksempel med antibiotika, granulocytstimulerende faktor [G-CSF]). Pasienter med lave trombocytall har økt risiko for blødning og bør overvåkes nøye. Dosen bør justeres som anbefalt i pkt. 4.2.

Reaktivering av hepatitt B

Administrering av Teysuno til bærere av hepatitt B-virus, pasienter som er negative mot HBc-antigen og positive mot HBc-antistoff, eller pasienter som er negative mot HBs-antigen og positive mot HBs-antistoff, kan føre til reaktivering av hepatitt B.

Pasientene må testes for HBV-infeksjon før de begynner behandling med Teysuno. Det må rådføres med eksperter på leversykdom og behandling av hepatitt B før behandling av pasienter med positiv hepatitt B-serologi (også de med aktiv sykdom) og pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon under behandling. Bærere av HBV som krever behandling med Teysuno, må overvåkes nøye etter tegn

og symptomer på aktiv HBV-infeksjon gjennom hele behandlingen, og det anbefales å ha oppfølgingsovervåking for leverfunksjonstester eller virusmarkører.

Diaré

Pasienter med diaré bør overvåkes nøye og få væske og elektrolytterstatning hvis de blir dehydrerte. Profylaktisk behandling for diaré bør gis som indisert. Standard antidiarroisk behandling (for eksempel loperamid) og intravenøse væsker/elektrolytter bør gis tidlig når diareen utvikler seg. Doseutsettelse/-justering bør implementeres når diaré av grad 2 eller høyere oppstår hvis symptomene vedvarer til tross for adekvat behandling

Dehydrering

Dehydrering og andre tilhørende elektrolyttforstyrrelser bør forhindres eller korrigeres når de oppstår. Pasienter med anoreksi, asteni, kvalme, oppkast, diaré, stomatitt og gastrointestinal obstruksjon bør overvåkes nøye for tegn på dehydrering. Dehydrering bør håndteres aggressivt med rehydrering og andre hensiktsmessige tiltak. Hvis dehydrering av grad 2 (eller høyere) oppstår skal behandling utsettes og dehydreringen korrigeres. Behandlingen bør ikke gjenopptas før dehydreringen og underliggende årsaker er korrigert eller adekvat kontrollert. Dosejusteringen bør igangsettes for den oppståtte bivirkningen etter behov (se pkt. 4.2).

Renal toksisitet

Samtidig behandling med Teysuno og cisplatin kan være forbundet med forbigående fall i glomerulær filtrasjonsrate som først og fremst skyldes prerenale faktorer (for eksempel dehydrering, ubalanse i elektrolyttene etc). Bivirkninger av grad 3 eller høyere, slik som økt serumkreatinin, redusert kreatininclearance, toksisk nefropati og akutt nyresvikt er alle rapportert hos pasienter som behandles samtidig med Teysuno og cisplatin (se pkt. 4.8). For å oppdage tidlige forandringer i renal funksjon under behandling bør renale parametre overvåkes nøye (for eksempel serumkreatinin, CrCl). Hvis det observeres forverring av glomerulær filtrasjonsrate, bør dosene av Teysuno og/eller cisplatin justeres ifølge tabell 4 og hensiktsmessige tiltak settes i gang (se pkt. 4.2).

Dehydrering og diaré kan øke risikoen for renal toksisitet for cisplatin. Hyperhydrering (forsterket diurese) bør igangsettes ifølge preparatomtalen for cisplatin for å redusere risikoen for renal toksisitet forbundet med cisplatinbehandling.

Gimeracil øker eksponeringen for 5-fluorouracil (5-FU) ved å hemme DPD, det viktigste enzymet i metabolismen av 5-FU. Gimeracil utskilles hovedsakelig renalt (se pkt. 5.2), så hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon reduseres renal clearance av gimeracil og således økes eksponeringen for 5-FU. Behandlingsrelaterte toksisiteter kan forventes å øke etter hvert som eksponeringen for 5-FU øker (se pkt. 5.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Behandling med Teysuno er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon dersom ikke nytten tydelig oppveier risikoen på grunn av mulig høyere forekomst av bivirkninger i blod og lymfatiske organer samt mulighet for høyere eksponering av 5-FU enn forventet som et resultat av svingninger i nyrefunksjonen hos disse pasientene (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Okulær toksisitet

De vanligste behandlingsrelaterte okulære lidelser hos pasienter i studier i Europa/USA (EU/USA) som ble samtidig behandlet med Teysuno og cisplatin var lidelser i tårekanalene (8,8 %), deriblant økt tåreutskillelse, tørre øyne og ervervet adakryostenose (se pkt. 4.8).

De fleste okulære reaksjoner vil gå over eller bedres ved utsettelse av legemidlet og riktig behandling (drypping med kunstig tårevæske, antibiotiske øyedråper, implantering av glass- eller silikonerør i

åpningen av tårekanalene eller i selve tårekanalene og/eller bruk av briller i stedet for kontaktlinser). Det bør legges vekt på å sikre tidlig oppdagelse av okulære reaksjoner, inkludert en tidlig konsultasjon hos øyelege i tilfelle av vedvarende eller synsreduserende okulære symptomer som for eksempel økt tåreutskillelse eller hornhinnesyntomer.

Det henvises til preparatomtalen for cisplatin for øyelidelser i forbindelse med cisplatinbehandling.

Kumarinderivert antikoagulant

Pasienter som får oral behandling med kumarinderivert antikoagulant må overvåkes nøye med tanke på antikoagulant respons (International Normalized Ratio for protrombintid [INR] eller protrombintid [PT]) og antikoagulantdosen må justeres deretter (se pkt. 4.5). Bruken av kumarinderivert antikoagulantia i kliniske studier er blitt forbundet med forhøyet INR og gastrointestinal blødning, blødningstendens, hematuri og anemi hos pasienter som får behandling med Teysuno.

DPD-induktorer

Hvis en DPD-induktor skulle gis samtidig med Teysuno, ville eksponeringen av 5-FU kanskje ikke nå effektivt nivå. Siden det imidlertid ikke finnes kjente DPD-induktorer kan ikke interaksjonen mellom en DPD-induktor og Teysuno evalueres.

Mikrosatellittinstabilitet (MSI)

Teysuno er ikke undersøkt hos pasienter med magekreft med MSI. Forbindelsen mellom 5-FU-følsomhet og MSI hos pasienter med magekreft er ikke klar, og forbindelsen mellom Teysuno og MSI ved magekreft er ikke kjent.

Glukose/galaktose intoleranse/malabsorpsjon

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Andre orale fluoropyrimidiner

Det er ingen tilgjengelige kliniske studier som sammenligner Teysuno med andre orale 5-FU-forbindelser. Derfor kan ikke Teysuno brukes som erstatning for andre orale 5-FU-produkter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført, verken på voksne eller pедиатriske pasienter.

Andre fluoropyrimider

Samtidig administrasjon av andre fluoropyrimider slik som kapecitabin, 5-FU eller flucytosin kan føre til additiv toksisitet og er kontraindisert. Det anbefales en washout-periode på minst 7 dager mellom administrasjon av Teysuno og andre fluoropyrimidiner. Washout-perioden som er beskrevet i preparatomtalene for andre fluoropyrimidiner bør følges hvis Teysuno skal administreres etter andre fluoropyrimidiner.

Sorivudin og brivudin

Sorivudin eller dets beslektede relaterte analoger slik som brivudin hemmer DPD irreversibelt hvilket fører til en signifikant økning av eksponeringen for 5-FU. Dette kan føre til økt klinisk signifikant fluoropyrimidinrelatert toksisitet med potensielt dødelig utgang. Teysuno må ikke brukes samtidig med sorivudin eller brivudin eller innen 4 uker etter siste dose av sorivudin eller brivudin.

CYP2A6-hemmere

Da CYP2A6 er det viktigste enzymet som står for omdanningen av tegafur til 5-FU bør samtidig administrasjon av en kjent CYP2A6-hemmer og Teysuno unngås da effekten av Teysuno kan reduseres (se pkt. 5.2).

Folinat/folsyre

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av folsyre med samtidig behandling med Teysuno og cisplatin. Metabolittene av folinat/folsyre vil imidlertid danne en ternær struktur med tymidylatsyntase og fluorodeoksyuridylatmonofosfat (FdUMP) som potensielt øker cytotoxisiteten av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da folsyre er kjent for å øke aktiviteten av 5-FU.

Nitroimidazoler, inkludert metronidazol og misonidazol

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av nitroimidazoler og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Nitroimidazoler kan imidlertid redusere clearance av 5-FU og således øke plasmanivåene av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke toksisiteten av Teysuno.

Metotreksat

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av metotreksat og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Polyglutamert metotreksat hemmer imidlertid tymidylatsyntase og dihydrofolatreduktase hvilket potensielt øker cytotoxisiteten av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke toksisiteten av Teysuno.

Clozapin

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av clozapin og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. På grunn av mulige additive farmakodynamiske effekter (myelotoksitet) tilrådes det imidlertid forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke risikoen for og alvorlighetsgraden av hematologisk toksisitet av Teysuno.

Cimetidin

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av cimetidin og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Samtidig administrasjon kan imidlertid redusere clearance og således øke plasmanivåene av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke toksisiteten av Teysuno.

Kumarinderivert antikoagulant

Aktiviteten av en kumarinderivert antikoagulant ble økt av Teysuno. Det tilrådes forsiktighet da administrasjon av Teysuno samtidig med behandling med en kumarinderivert antikoagulant kan øke blødningsrisikoen (se pkt. 4.4)

Fenytoin

Fluoropyrimidiner kan øke plasmakonsentrasjonen av fenytoin når det administreres samtidig med fenytoin og forårsake fenytointoksitet. Hyppig overvåking av blod-/plasmanivåer av fenytoin tilrådes ved samtidig administrasjon av fenytoin og Teysuno. Hvis det er indisert bør fenytoindosen justeres ifølge preparatomtalen for fenytoin. Hvis fenytointoksitet utvikler seg, bør hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Andre

Basert på ikke-kliniske data kan allopurinol redusere antitumoreffekten på grunn av undertrykking av fosforylering av 5-FU. Derfor bør samtidig administrasjon med Teysuno unngås.

Mat

Administrasjon av Teysuno sammen med et måltid reduserte eksponeringen av oteracil og gimeracil med en mer uttalt effekt for oteracil enn for gimeracil (se pkt. 5.2). Det bør inntas gjennom munnen med vann minst 1 time før eller 1 time etter et måltid (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør rådes til ikke å bli gravide mens de får behandling med dette legemidlet.

Det må igangsettes prevensjonstiltak for både mannlige og kvinnelige pasienter under behandling og opp til 6 måneder etter avsluttet behandling med Teysuno.

Graviditet

Teysuno er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det er rapportert om noen tilfeller av fødselsanomalier. De Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Som med andre fluoropyrimidiner forårsaket administrasjon av Teysuno fosterdød og teratogenisitet hos dyr (se pkt. 5.3). Hvis pasienten blir gravid under behandling med Teysuno, skal behandlingen seponeres og den potensielle risikoen for fosteret må forklares til pasienten. Genetisk rådgiving bør overveies.

Amming

Teysuno er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent hvorvidt Teysuno eller dets metabolitter utskilles i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at Teysuno eller dets metabolitter utskilles i morsmelk (for detaljer, se pkt. 5.3).

Det kan ikke utelukkes en risiko for nyfødte og spedbarn. Amming må avsluttes mens pasienten får behandling med Teysuno.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av Teysuno i kombinasjon med cisplatin når det gjelder fertilitet hos mennesker. Ikke-kliniske studier indikerer at Teysuno tilsynelatende ikke påvirker fertilitet hos verken hannrotter eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

Det henvises til preparatomtalen for cisplatin om fertilitet, graviditet og amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Teysuno har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner da fatigue (tretthet), svimmelhet, tåkesyn og kvalme er vanlige bivirkninger etter samtidig administrasjon av Teysuno og cisplatin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen for Teysuno i kombinasjon med cisplatin er først og fremst basert på data fra kliniske studier av 593 pasienter med avansert magekreft som ble behandlet med dette

regimet. I tillegg er det erfaringer etter markedsføring fra mer enn 866 000 asiatiske pasienter (hovedsakelig japanske).

Hos 593 pasienter som fikk behandling med Teysuno i kombinasjon med cisplatin var de vanligste alvorlige bivirkningene (grad 3 eller høyere med en hyppighet på minst 10 %) nøytropeni, anemi og fatigue (tretthet).

Tabell over bivirkninger

Følgende kategorier brukes til å rangere bivirkningene etter hyppighet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Hyppigheten av svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger er fra 593 pasienter som ble behandlet med Teysuno i kombinasjon med cisplatin i kliniske studier. Hyppigheten av medisinsk relevante sjeldne og svært sjeldne bivirkninger er estimert fra oversikter etter markedsføring for 866 000 pasienter i Asia (hovedsakelig japanske) som ble gitt Teysuno-basert behandling. Hver term presenteres bare i den kategorien hvor den var vanligst og bivirkninger presenteres innenfor hver hyppighetsgruppe etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkninger rapportert etter synkende alvorlighetsgrad i hver frekvensgruppering

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne/svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Nøytropenisk sepsis, septisk sjokk, sepsis, infeksjon, lungebetennelse, bakteremi, luftveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, akutt pyelonefritt, urinveisinfeksjon, faryngitt, nasofaryngitt, rinit, tanninfeksjon, candidiasis, oral herpes, neglerotbetennelse, furunkel.	Reaktivering av hepatitt B
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)			Tumorblødning, kreftsmerte	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni	Febril nøytropeni, lymfopeni	Pancytopeni, forlenget protrombintid, økt International Normalised Ratio, hypoprotrombinemi, forkortet protrombintid, granulocytose, leukocytose, eosinofili, lymfocytose, reduserte monocyttall, økte monocyttall, trombocytomi	Disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Adrenal blødning	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Dehydrering, hypokalemi, hyponatremi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hypoalbuminemi, hyperkalemi	Hyperglykemi, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, hypofosfatemi, hypermagnesemi, urinsyreigikt, hyperproteinemi, hyperglobulinemi, hyperlipidemi, redusert matinntak	
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet	Forvirret tilstand, rastløshet, personlighetsforstyrrelse, hallusinasjoner, depresjon, angst, redusert libido, seksuell hemming	

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne/svært sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati	Svimmelhet, hodepine, metallisk smak i munnen	Cerebrovaskulær hendelse, infarkt i lillehjernen, cerebrovaskulær lidelse, kramper, iskemisk slag, synkope, hemiparese, afasi, ataksi, metabolsk encefalopati, bevissthetstap, akustisk nevritt, hukommelsesforstyrrelser, balanseforstyrrelser, søvnighet, tremor, metallisk smak i munnen, unormal luktforneelse, brennende fornemmelse, maurkrypninger i huden,	Leukoencefalopati, manglende luktesans
Øyesykdommer		Synslidelser, lidelser i tårekanal, konjunktivitt, øyelidelse, Lidelser i hornhinnen ^b	Øyeallergi, nedfall av øyelokk, erytem på øyelokket,	
Sykdommer i øre og labyrint		Hørselstap, døvhhet	Vertigo, øretetthet, ubehag i øret	
Hjertesykdommer			Hjertesvikt, akutt myokardinfarkt, perikardiell væskeoppbygging, atrieflimmer, angina pectoris, hjerteflimmer, tachykardi, palpitasjoner	
Karsykdommer		Hypotensjon, dyp venetrombose, hypertensjon	Arteriell trombose i bekkenet, hypovolemisk sjokk, arteriell trombose i lemmer, trombose, rødme, venetrombose i bekkenet, tromboflebitt, flebitt, overfladisk flebitt, ortostatisk hypotensjon, hematom, hyperemi, hetetokter	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné, epistakse, hikke, hoste	Lungeemboli, blødning i luftveiene, dyspné ved anstrengelse, faryngolaryngeal smerte, snue, faryngealt erytem, allergisk rinit, dysfoni, produktiv hoste, nesetetthet	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse	Gastrointestinal blødning, stomatitt, gastrointestinal inflammasjon, flatulens, abdominal smerte, dysfagi, abdominalt ubehag, dyspepsi, munntørhet	gastrointestinal perforasjon, øsofagitt, gastrointestinal infeksjon, ileus, gastrointestinal obstruksjon, ascites, leppeødem, øsofagal spasmer, magesår, gastrøsofagal reflukssykdom, refluksgastritt, retroperitoneal fibrose, gastrointestinal lidelse, anal blødning, hemorrhoider, hypersekresjon av spytt, brekninger, spyttkjertellidelse, leppebetennelse, aerofagi, smerter i tungen, raping, munnsmerter, tannskjørhet	Akutt pankreatitt
Sykdommer i lever- og galleveier		Hyperbilirubinemi, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase	Unormal leverfunksjonstest, økt gamma-glutamyltransferase	Akutt leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom, utslett, hyperpigmentasjon av hud, tørr hud, kløe, hårtap	Eksfoliativt utslett, hudeksfoliasjon, nekrotisk vandrende erytem, blodblærer, allergisk dermatitt, hudreaksjon, acneiform dermatitt, erytem, økt tendens til blåmerker, blodutredelser, hyperhidrose, svettetokter om natten, neglatrofi, pigmenteringslidelse, misfarging av hud, hypertrikose	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitetsreaksjon, neglidelser
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i muskler og skjelett	Muskelspasmer, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggmerter, nakkesmerter, bensmerter, hovne ledd, ubehag i lemmer, muskeltivhet, muskelsvakhet	Rabdomyolyse

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne/svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyresvikt, økt kreatinin i blodet, redusert glomerulær filtrasjonsrate, økt urea i blodet	Toksisk nefropati, oligouri, hematuri, nedsatt nyrefunksjon, hyppige vannlatinger, økt kreatin i blodet, redusert kreatinin i blodet	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Erekttil dysfunksjon, ømhet i brystet, smerter i brystvorter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue (tretthet), asteni	Mukosal inflammasjon, pyreksi, vekttap, perifere ødemer, frysninger	Multiorgansvikt, redusert ytelsesnivå, smerte, ødem, brystsmerter, ubehag i brystet, generelle ødemer, ansiktsødem, lokale hevelser, lokaliserte ødemer, vektøkning, tidlig metthet, kuldefølelse, reaksjon på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Kvestelse, medikasjonsfeil	
<p>^a Bivirkninger i Investigations system organ class (SOC) er blitt omplassert til de klinisk riktige SOC relatert til deres målorgan.</p> <p>Forskjellige MedDRA-foretrukne termer som ble vurdert til å være klinisk ensbetydende er samlet i enkelte termer.</p> <p>^b inkl. epiteldefekt i hornhinnen, erosjon i hornhinnen, lesjon i hornhinnen, uklare hornhinner, perforasjon av hornhinnen, keratitt, punktvis keratitt, ulcerativ keratitt, limbal stamcellemangel, redusert visuell skarphet, synssvekkelse, uklart syn.</p>				

Andre kliniske studier med Teysuno i kombinasjon med cisplatin

Selv om studier med Teysuno i kombinasjon med cisplatin som ble utført i Japan brukte doser og doseringsskjemaer som er forskjellige fra dette regimet, var sikkerhetsprofilen den samme og de vanligste toksisitetene var hematologiske, gastrointestinale, fatigue (tretthet) og anoreksi.

Erfaringer etter markedsføring fra pasienter med magekreft

Sikkerhetsprofilen til Teysuno i en sikkerhetsstudie, basert på erfaringer etter markedsføring, omfattet 4177 pasienter i Japan som ble behandlet med Teysuno mot avansert magekreft, var generelt den samme som med dette regimet og i de japanske studiene for markedsføringstillatelse (dvs. de viktigste toksisitetene var leukocytopeni, anoreksi og kvalme/oppkast).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Okulær toksisitet

Termer for behandlingsrelatert okulær toksisitet er kombinert som følger: Den eneste bivirkningen av grad 3 eller høyere var redusert synsskarphet.

- Synslidelser omfatter bivirkninger som tåkesyn, dobbeltsyn, lysfornemmelser uten stimulering av øynene, redusert synsskarphet og blindhet.
- Lidelser i tårekanaler omfatter bivirkninger med økt tåreflod, tørre øyne og ervervet dakryostenose.
- Øyelidelser omfatter bivirkninger som kløende øyne, okulær hyperemi, øyeirritasjon, øyelidelse og følelsen av fremmedlegemer i øynene.

Nevropati

Sentral og perifer nevropati er rapportert hos pasienter som behandles med Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Termen perifer nevropati omfatter følgende rapporterte bivirkninger: Perifer sensorisk nevropati, parestesi, hypoestesi, perifer nevropati, polynevropati, nevrotoksisitet og dysestesi.

Spesielle populasjoner

Eldre (se pkt. 4.2)

Sammenligning av sikkerhet mellom 71 pasienter ≥ 70 år (eldre) og 450 pasienter < 70 år som ble behandlet med Teysuno i kombinasjon med cisplatin i FLAGS-studien viste at forekomsten av alle bivirkninger av grad 3 eller høyere (62 % vs 52%), alle alvorlige bivirkninger (30% vs 19%) og hastigheten av prematur seponering på grunn av bivirkninger av både Teysuno og cisplatin (21% vs 12%) så ut til å være høyere blant pasienter som var 70 år eller eldre. En farmakokinetisk analyse av populasjonen viste at eksponeringen for 5-FU også har en tendens til å øke med alderen, men økningsgraden var innenfor området for individuell variabilitet. Disse aldersforandringene var relaterte til forandringer i nyrefunksjon målt ved kreatininclearance (se pkt. 5.2).

Kjønn

Det var ingen kliniske relevante forskjeller i sikkerhet mellom menn (N=382) og kvinner (N=139) i FLAGS-studien.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2)

Sammenligning av 218 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ved baseline (CrCl 51 til 80 ml/min) med 297 pasienter med normal nyrefunksjon ved baseline (CrCl > 80 ml/min) som ble behandlet med Teysuno i kombinasjon med cisplatin i FLAGS-studien, indikerte at det ikke var noen klinisk signifikant forskjell i sikkerhet mellom pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon.

I en studie med pasienter med nedsatt nyrefunksjon, var diaré (57,6 %), kvalme (42,4 %), brekninger (36,4 %), fatigue (tretthet) (33,3 %) og anemi (24,2 %) de vanligste bivirkningene som ble rapportert i alle syklusene på tvers av kohortene. I denne studien ble 7 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 20 mg/m² Teysuno to ganger daglig, mens 7 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon fikk Teysuno 20 mg/m² én gang daglig. Ingen dosebegrenset toksisitet ble observert i Syklus 1 hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forekomsten av sykdommer i blod og lymfatiske organer som ble observert i alle syklusene hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis 28,6 % og 44,4 %. Dosen til en pasient i den alvorlige kohorten ble redusert til 13,2 mg/m² én gang daglig ved oppstart av Syklus 12, på grunn av en bivirkning (diaré av grad 2) i Syklus 11.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke gjennomført noen studier av Teysuno alene eller i kombinasjon med cisplatin i den pediatriske populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Den høyeste enkeltdosen av Teysuno som ble inntatt var 1400 mg, denne pasienten utviklet leukopeni (grad 3). Manifestasjoner av rapporterte akutte overdoseringer omfatter kvalme, oppkast, diaré, mukositt, gastrointestinal irritasjon, blødning, benmargssuppresjon og respirasjonssvikt. Medisinsk håndtering av overdoseringer bør omfatte vanlige og støttende medisinske intervensjoner, innsiktet på å korrigere de kliniske manifestasjonene og forhindre eventuelle komplikasjoner.

Det er ingen kjent antidot som kan brukes i tilfelle av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, ATC-kode: L01BC53.

Virkningsmekanisme

Teysuno er et oralt fluoropyrimidinlegemiddel mot kreft. Det er en fastsatt dosekombinasjon av 3 virkestoffer, tegafur, som etter absorpsjon omdannes til antikreftmidlet 5-FU, gimeracil, en dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) -hemmer for å forhindre degradering av 5-FU i kroppen, og oteracil, en orotat fosforibosyltransferase (OPRT) -hemmer som hemmer aktiviteten av 5-FU i normal gastrointestinal slimhinne. Kombinasjonen av tegafur, gimeracil og oteracil ble fastsatt med en molar ratio på 1:0,4:1 som optimum for å opprettholde eksponering av 5-FU og således opprettholde antitumoraktivitet samtidig som toksisiteten som er forbundet med 5-FU alene reduseres.

Tegafur er et "prodrug" til 5-FU med god oral biotilgjengelighet. Etter oral administrasjon omdannes tegafur gradvis til 5-FU *in vivo*, hovedsakelig ved hjelp av CYP2A6-enzymaktivitet i lever. 5-FU metaboliseres av leverenzymet DPD. 5-FU aktiveres inne i cellene ved fosforylering til dets aktive metabolitt, 5-fluoro-deoksyuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP og redusert folat binder seg til tymidylatsyntase, og dette fører til dannelsen av et ternært kompleks som hemmer DNA-syntesen. I tillegg innlemmes 5-fluorouridin-trifosfat (FUTP) i RNA, og dette gir forstyrrelser av RNA-funksjoner.

Gimeracil hemmer metabolismen av 5-FU ved reversibel og selektiv hemming av DPD, det viktigste metaboliserende enzymet av 5-FU slik at det oppnås høyere plasmanivåer av 5-FU med administrasjon av lavere dose av tegfur.

Etter oral administrasjon ble oteracil distribuert ved høye konsentrasjoner i normalt vev i det gastrointestinale system mens det ble sett betraktelig lavere konsentrasjoner i blod og tumorvev i dyrestudier.

Farmakodynamiske effekter

I en doseeskaleringsstudie som sammenlignet tolerabiliteten av 5-FU i Teysuno med tegafur+gimeracil (ingen oteracil) kunne ikke dosenivået 25 mg/m² nås uten oteracil på grunn av forekomsten av dosebegrensende toksisiteter (diaré grad 3 hos 2 pasienter og kardiorespiratorisk stans hos 1 pasient) tegafur+gimeracil-armen. Den farmakokinetiske profilen av 5-FU var den samme med og uten oteracil.

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under konsentrasjons/tidskurven (AUC) –verdier for 5-FU var omtrent 3 ganger høyere etter administrasjon av Teysuno enn etter administrasjon av bare tegafur, til tross for at Teysunodosen bare var 1/16 (50 mg tegafur) sammenlignet med tegafur alene (800 mg), og dette tilskrives gimeracils hemming av DPD. Maksimal plasmakonsentrasjon av uracil ble observert etter 4 timer, og man var nede på baseline-nivåer omtrent 48 timer etter dosering, og dette indikerer at gimeracils hemming av DPD er reversibel.

En studie av effektene av Teysuno på kardiell repolarisering som ble utført på pasienter med avansert kreft oppfylte definisjonen av en negativ studie ifølge retningslinjene fra International Conference on Harmonisation (ICH). Det ble ikke observert noe konsistent forhold mellom absolutt QTcF intervallverdier eller forandringer fra verdier ved baseline og maksimal plasmakonsentrasjon av innholdstoffene i Teysuno.

Klinisk effekt og sikkerhet

En fase I-studie etablerte det nåværende regimet ved å evaluere kohorter av Teysuno og cisplatin på 30 mg/m² og 60 mg/m² (dosebegrensende toksisitet [DLT] som ble observert var fatigue (tretthet), diaré og dehydrering), 25 mg/m² og 60 mg/m²; og 25 mg/m² og 75 mg/m². Til tross for at det ikke ble sett DLT i den siste kohorten, ble cisplatindosen ikke økt over 75 mg/m².

I fase III-studien FLAGS var det ikke noe åpenbart forhold mellom AUC for 5-FU (Teyuno/cisplatin-armen) og konsentrasjonen av 5-FU (5-FU/cisplatin-armen) under syklus 1 og effektresultatene for total overlevelse (OS) eller progresjonsfri overlevelse (PFS).

En fase I studie ble utført for å evaluere farmakokinetikken (PK) til komponentene i Teysuno og deres metabolitter hos kreftpasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenliknet med pasienter med normal nyrefunksjon. I denne studien ble antitumoreffekten målt som beste samlede tumorrespons. Majoriteten av pasientene (70,4 %) hadde "Stabil Sykdom" som beste respons (basert på utprøvers vurdering ved bruk av RECIST kriterier) og 29,6 % av pasientene hadde "Progressiv Sykdom" som deres beste samlede respons. Ingen dosebegrensende toksisitet ble observert under den første behandlingssyklusen.

Avansert magekreft

Data fra en multinasjonalt (ikke Asia), multisenter, randomisert, kontrollert, åpen, fase-III klinisk studie (FLAGS) understøtter bruken av Teysuno i kombinasjon med cisplatin i behandlingen av pasienter med avansert magekreft. I denne studien ble 521 pasienter randomisert til behandling med Teysuno (25 mg/m² oralt to ganger daglig i 21 dager etterfulgt av en 7-dagers hvileperiode) og cisplatin (75 mg/m² intravenøs infusjon en gang hver 4 uke), og 508 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU (1000 mg/m²/24 timer som kontinuerlig intravenøs infusjon på dagene 1 til 5, gjentatt hver 4. uke) og cisplatin (100 mg/m² intravenøs infusjon på dag 1 gjentatt hver 4. uke). Pasientkarakteristika er gitt i tabell 8.

Tabell 8: Demografiske og baselinekarakteristika av pasienter i FLAGS-studien

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m² (N=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (N=508)
Kjønn, n (%)		
Menn	382 (73)	347 (68)
Kvinner	139 (27)	161 (32)
Alder, år		
Median (område)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rase, n (%)		
Hvit		
Svart eller afro-amerikansk	447 (86)	438 (86)
Asiatisk	5 (1.0)	7 (1.4)
Amerikansk indianer eller innfødt fra Alaska	4 (0.8)	4 (0.8)
Andre	4 (0.8)	6 (1.2)
Andre	61 (12)	53 (10)
ECOG ytelsesstatus, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalisering av primær lesjon, n (%)		
Mage	438 (84)	417 (82)
Gastrosofagalt område	82 (16)	88 (17)
Begge	1 (0.2)	3 (0.6)
Metastatisk sykdom, n (%)		
≥2 metastaseområder	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Når det gjelder det primære endepunktet total overlevelse, var Teysuno i kombinasjon med cisplatin ikke-underlegen 5-FU i kombinasjon med cisplatin (se tabell 9). Ved tidspunktet for den primære analysen var median oppfølgingstid for total overlevelse i datatilfanget for full analyse 18, 3 måneder.

Tabell 9: Total overlevelse og progresjonsfri overlevelse i FLAGS

Endepunkt Populasjon	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Hazard Ratio [95 % KI]
	N	Median [95 % KI], måneder	N	Median [95 % KI], måneder	
Total overlevelse					
Intent-to-treat	527	8.5 [7.9, 9.3]	526	7.9 [7.2, 8.5]	0.94 [0.82, 1.07]
Datatilfang for full analyse	521	8.6 [7.9, 9.5]	508	7.9 [7.2, 8.5]	0.92 [0.80, 1.05]
Progresjonsfri overlevelse					
Datatilfang for full analyse	521	4.8 [4.0, 5.5]	508	5.5 [4.4, 5.8]	0.99 [0.86, 1.14]

KI: Konfidensintervall; Datatilfang for full analyse = alle randomiserte, behandlede pasienter analysert etter allokering (populasjon ved primær analyse)

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Teysuno i den pediatrike populasjonen ved gastrisk adenokarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) ved enkeltdoser og multiple doser av Teysuno i kombinasjon med cisplatin er evaluert i 3 studier. Det ble utført ytterligere 18 PK-studier som brukte det aktuelle regime som monoterapi. Alle studier ble utført på kreftpasienter.

Absorpsjon

Etter administrasjon av en enkeltdose på 50 mg Teysuno (uttrykt som tegafurinnhold) på menneske (ca 30 mg/m² basert på kroppsoverflate på 1,56 til 2,10 m² for en typisk pasient, N=14), var median t_{max} for innholdsstoffene i Teysuno, tegafur, gimeracil, og oteracil, henholdsvis 0,5, 1,0 og 2,0 timer, og middelerdi ± standardavvik (SD) for AUC_{0-inf} og c_{max} var 14 595 ± 4 340 ng.time/ml og 1 762 ± 279 ng/ml for tegafur, 1 884 ± 640 ng.time/ml og 452 ± 102 ng/ml for gimeracil og 556 ± 281 ng.time/ml og 112 ± 52 ng/ml for oteracil. Median t_{max} for 5-FU var 2,0 timer og gjennomsnittlig AUC_{0-inf} og c_{max} var 842 ± 252 ng.time/ml og 174 ± 58 ng/ml. Nivåene av tegafur, gimeracil, oteracil og 5-FU var kvantifiserbare i 10 timer etter dosering. Etter administrasjon av doser på 30 mg/m², ble steady-state nådd for tegafur, gimeracil og oteracil senest ved dag 8.

Etter administrasjon av multiple doser (30 mg/m², uttrykt som tegafurinnhold, 2 ganger daglig i 14 dager, N=10) var median t_{max} for tegafur, gimeracil, og oteracil henholdsvis 0,8, 1,0, og 2,0 timer og tilsvarende middelerdi ± SD AUC_(0-12h) og c_{max} var 19 967 ± 6 027 ng.time/ml og 2 970 ± 852 ng/ml for tegafur, 1 483 ± 527 ng.time/ml og 305 ± 116 ng/ml for gimeracil og 692 ± 529 ng.time/ml og 122 ± 82 ng/ml for oteracil. Median t_{max} for 5-FU var 2,0 timer og gjennomsnittlig AUC_(0-12h) og c_{max} var henholdsvis 870 ± 405 ng.time/ml og 165 ± 62 ng/ml.

Administrasjon av Teysuno etter inntak av mat resulterte i redusert AUC_{0-inf} for oteracil på ca 71 % og for gimeracil på ca 25 % sammenlignet med administrasjon på tom mage. Samtidig administrasjon av protonpumpehemmer (PPI) reduserte effekten av mat på den farmakokinetiske profilen av oteracil, men ikke nok til å fullstendig motvirke effekten av mat. Det var en 15 % reduksjon i AUC_{0-inf} for 5-FU etter matinntak sammenlignet med faste, og eksponeringen for tegafur ble ikke forandret av mat (således er det vist fravær av effekt av mat).

Gjennomsnittlig AUC_{0-inf} og c_{max} for 5-FU var omtrent 3 ganger større etter administrasjon av Teysuno (50 mg uttrykt som tegafurinnhold) enn etter administrasjon av tegafur alene (800 mg) mens AUC_{0-inf} og c_{max} for 5-FU-metabolitten α-fluoro-β-alanin (FBAL) var 15 til 22 ganger mindre etter administrasjon av Teysuno enn etter administrasjon av tegafur.

Oteracilkomponenten i Teysuno påvirket ikke de farmakokinetiske profilene av 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL eller uracil. Gimeracilkomponenten påvirket ikke den farmakokinetiske profilen av tegafur.

Distribusjon

Oteracil, gimeracil, 5-FU og tegafur har en proteinbinding på henholdsvis 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % og 52,3 %. Proteinbindingen i humant serum var ikke konsentrasjonsavhengig i området 0,1 til 1,0 µg/ml for oteracil, gimeracil og 5-FU og 1,2 til 11,8 µg/ml for tegafur.

Det foreligger ingen kliniske data om distribusjon av radiomerkede innholdsstoffer i Teysuno. Selv om det ikke er tilgjengelig intravenøse data for Teysuno hos mennesker, kan distribusjonsvolumet overslagsberegnes fra det tilsynelatende distribusjonsvolumet og data for urinutskillelse til henholdsvis 16 l/m², 17 l/m² og 23 l/m² for tegafur, gimeracil og oteracil.

Biotransformasjon

Den viktigste metabolske veien for tegafur er gjennom omdanning til 5-FU via CYP2A6 i lever mens gimeracil var stabilt i humant leverhomogenat (S9-fraksjonen) med adenosin 3'-fosfat 5'-fosfosulfatlitium-salt (PAPS, en ko-faktor for sulfotransferase) eller nikotinamidadenin-dinukleotidfosfat (NADPH). Basert på resultater fra *in-vitro*-studier blir en del av oteracil ikke-enzymatisk nedbrutt til 5-azauracil (5-AZU) av fordøyelsvæsker og omdannes deretter til cyanurinsyre (CA) i fordøyelseskanalen. 5-AZU og CA hemmer ikke enzymaktiviteten hos OPRT. Bare en liten mengde av oteracil metaboliseres i lever på grunn av dets lave permeabilitet.

In vitro-evaluering med bruk av humane levermikrosomer indikerte at verken tegafur, gimeracil eller oteracil viste relevant hemmende effekt på enzymaktivitetene til de undersøkte cytokrom P450-isoformene (dvs CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4).

In vitro-evaluering med bruk av primærkulturer fra humane hepatocytter indikerte at tegafur (0,7-70 mikrom), gimeracil (0,2-25 mikrom) og oteracil (0,04-4 mikrom) hadde liten eller ingen induktiv effekt på metabolske aktiviteter av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

Ved bruk av plasmakonsentrasjoner av uracil til å vurdere DPD-aktivitet i kliniske studier ble det ikke observert noen markerte forandringer i plasmakonsentrasjoner av uracil etter administrasjon av en enkelt dose av tegafur på 800 mg mens plasmakonsentrasjonene av uracil økte markert etter administrasjon av en enkelt dose med 50 mg Teysuno (hvilket reflekterer at gimeracil hemmer DPD). Etter administrasjon av både enkeltdose (50 mg) og multiple doser (30 mg/m² 2 ganger daglig) Teysuno hos mennesker ble det observert maksimale konsentrasjoner av uracil ca 4 timer etter dosering hvilket reflekterer hemming av DPD. Det ble sett liknende hemming etter enkeltdoser og flerdoser. Plasmakonsentrasjonene av uracil kom tilbake til baselinenivåer omtrent 48 timer etter dosering, og det indikerer at gimeracil reversibelt hemmer DPD.

Eliminasjon

Tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for 5-FU hos menneske observert etter administrasjon av Teysuno (som inneholder tegafur, et prodrug til 5-FU) var lenger (omtrent 1,6 -1,9 timer) enn den som tidligere er rapportert etter intravenøs administrasjon av 5-FU (10 til 20 minutter). Etter en enkeltdose av Teysuno var $t_{1/2}$ -verdiene i området 6,7 til 11,3 timer for tegafur, fra 3,1 til 4,1 timer for gimeracil og fra 1,8 til 9,5 timer for oteracil.

Etter en enkeltdose av Teysuno ble omtrent 3,8 % til 4,2 % av administrert tegafur, 65 % til 72 % av administrert gimeracil og 3,5 % til 3,9 % av administrert oteracil utskilt uforandret i urinen. Av metabolittene ble 9,5 % til 9,7 % av administrert tegafur utskilt i urinen som 5-FU og omtrent 70 % til 77 % som FBAL, og dette utgjør omtrent 83 % til 91 % av den gitte Teysunodosen (total tegafur + 5-FU + FBAL). Det var ingen effekt av gimeracil på renal clearance av tegafur, FBAL og 5-FU etter administrasjon av Teysuno sammenlignet med deres clearance etter administrasjon av tegafur alene.

Linearitet/ikke-linearitet

I en japansk fase I-studie med 5 doseringsgrupper med doser fra 25 til 200 mg/kropp var det en doseproposjonal økning i eksponering for tegafur, gimeracil og oteracil. Økningen i 5-FU tenderte imidlertid mot å være større enn proposjonal til den økte tegafurdosen

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse for innholdsstoffene og metabolittene til Teysuno vurderte innflytelsen av forskjellige faktorer, inkludert kjønn, alder, kosthold, etnisitet (kauasiere vs asiater), nyrefunksjon og leverfunksjon hos 315 pasienter. Nyrefunksjon, definert ved kreatininclearance, var den faktoren med størst innflytelse på eksponeringen for gimeracil og 5-FU. Etter hvert som nyrefunksjonen ble redusert var det en økning i eksponering for 5-FU ved steady state. Denne analysen viste også at tendensen i forandringer i farmakokinetikken til Teysuno som ble observert ved økende alder var relatert til forandringer i nyrefunksjon, målt ved kreatininclearance.

Nedsatt nyrefunksjon

I en fase I-studie med Teysuno som monoterapi, som undersøkte farmakokinetikken til innholdsstoffene og metabolittene hos pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon, fikk pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 51 til 80 ml/min) den samme monoterapidosen på 30 mg/m² 2 ganger daglig (maksimal tolerert dose ved monoterapi) som pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl >80 ml/min), og de hadde en økning på gjennomsnittlig 5-FU AUC_{0-inf} relativt til den man fant hos normale pasienter. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til 50 ml/min) som fikk en redusert dose på 20 mg/m² 2 ganger daglig viste ingen signifikant økning i gjennomsnittlig 5-FU AUC_{0-inf} relativt til den man fant hos normale pasienter. Økningen i eksponering for 5-FU hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon i denne studien sammen med resultatene av en simulering i

analysen av populasjonsfarmakokinetikk antyder at en dose med Teysuno på 25 mg/m² 2 ganger daglig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon kan gi plasmakonsentrasjoner av 5-FU som er de samme som de som oppnås hos pasienter med normal nyrefunksjon som får 30 mg/m² 2 ganger daglig som monoterapi og også de med moderat nedsatt nyrefunksjon som fikk 20 mg/m² 2 ganger daglig.

Etter en dosereduksjon av Teysuno 20 mg/m² administrert én gang daglig i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min), var enkeltdose-AUC_{0-inf} og multipelldose-AUC_{0-τ} verdiene til 5-FU ca. 2 ganger høyere i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenliknet med det som ble observert i gruppen med normal nyrefunksjon som fikk 30 mg/m² to ganger daglig. Den daglige eksponeringen av 5-FU vil derfor forventes å være sammenlignbare i disse gruppene siden den daglige eksponeringen hos pasientene i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er basert på administrering av Teysuno én gang daglig, mens den daglige eksponeringen av 5-FU hos pasienter med normal nyrefunksjon er basert på administrering av Teysuno to ganger daglig. Det bør likevel merkes at eksponeringen av 5-FU kan være variabel og høyere enn forventet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av svingninger i nyrefunksjonen hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Det var ingen signifikante forskjeller i AUC for 5-FU, tegafur, gimeracil eller oteracil etter enten enkeltdose- eller flerdoseadministrasjon av Teysuno 30 mg/m² 2 ganger daglig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med de med normal leverfunksjon. Etter administrasjon av enkeltdose var det en statistisk signifikant reduksjon av 5-FU og gimeracil C_{max} for gruppen med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med normalgruppen, men denne forskjellen ble ikke observert etter flerdoseadministrasjon.

Etniske forskjeller

En fase I-studie undersøkte farmakokinetikken ved Teysuno monoterapi hos asiatiske (kinesiske/malayisk) og kaukasiske (USA) pasienter. I samsvar med den lavere CYP2A6-aktiviteten hos asiatiske pasienter var tegafur AUC₀₋₁₂ høyere og t_{1/2} var lenger i den asiatiske gruppen sammenliknet med den kaukasiske gruppen. AUC₀₋₁₂-verdiene for gimeracil og uracil var sammenlignbare mellom de to gruppene, og dette antyder at hemmingen av DPD var den samme for begge grupper. Eksponering for 5-FU var ikke statistisk signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene. Oteracil AUC₀₋₁₂ i den asiatiske gruppen var omtrent halvparten av den i den kaukasiske gruppen, denne forskjellen var imidlertid ikke statistisk signifikant på grunn av den store individuelle variabiliteten.

Studier av japanske pasienter har antydnet en effekt av CYP2A6*4-polymorfi på farmakokinetikken for Teysuno. Selv om CYP2A6-varianter er forbundet med farmakokinetisk variabilitet hos tegafur, er det AUC hos gimeracil, som påvirkes av nyrefunksjon, som er den viktigste årsaksfaktoren i den farmakokinetiske variabiliteten av 5-FU. I fase III-studien FLAGS var AUC hos tegafur signifikant høyere hos pasienter med CYP2A6*4-alleler, men det ble imidlertid ikke funnet noen signifikant forskjell på 5-FU AUC og forekomsten av bivirkninger. Derfor synes ikke forskjellene i CYP2A6-polymorfi mellom asiatiske og vestlige populasjoner å være den viktigste årsaksfaktoren bak forskjeller i MTD mellom populasjonene. De begrensede data som er tilgjengelige på CYP2A6*4/*4-genotype hos japanske pasienter som ble behandlet med Teysuno antyder signifikant reduserte 5-FU-nivåer i denne subpopulasjonen. Det kan ikke gis tilrådinger om dosering for denne subpopulasjonen. Denne CYP2A6*4-allelen er uvanlig i den kaukasiske populasjonen.

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier med Teysuno på pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier av rotter, hunder og aper med gjentatt dosering viser forandringer som typisk forbindes med administrasjon av legemidler mot kreft som utløser cytotoksiske effekter på populasjoner med hurtige celledelinger som for eksempel anemi, redusert funksjon av immunsystem og fordøyelsessystem, forstyrrelse av spermatogenese og atrofier i mannlige og kvinnelige kjønnsorganer.

Behandling med Teysuno gir ulike hudaffeksjoner hos rotter (keratose på fotsåle og hale) og hos hunder (hudskorper og erosjoner). I tillegg ble hyperpigmentering i hud og øyne og fordunkling av hornhinne hos hunder og katarakt hos rotter ble observert etter gjentatt dosering. Disse forandringene var reversible.

Teysuno synes ikke å påvirke fertilitet hos verken hunnrotter eller hannrotter, imidlertid medførte administrasjon til alle tider etter befruktning en rekke eksterne og viscerale forandringer, samt føtale skjelettforandringer hos rotter og kaniner. Det er derfor en høy risiko for utviklingstoksisitet ved kliniske doser, primært på grunn av tegafur (5-FU) og i mindre grad på grunn av oteracil.

Teysuno var ikke karsinogent verken i rotter eller mus. Teysuno ble ikke funnet å være mutagent når det ble testet i Ames *in vitro*-test. Teysuno var klastogent *in vitro* ved bruk av lungeceller fra kinesisk hamster og var svakt klastogent *in vivo* i benmarg fra mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselskjell

Gelatin

Jernoksid rødt (E172)

Titandioksid (E171)

Natriumlaurylsulfat

Talkum

Trykkfarge

Jernoksid rødt (E172)

Jernoksid gult (E172)

Indigokarmin (E132)

Carnaubavoks

Bleket skjellakk

Glyserolmonooleat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PCTFE/PVC/Aluminium ugjennomsiktige blisterpakninger som inneholder 14 kapsler hver. Hver pakke inneholder enten 42 kapsler, 84 kapsler eller 126 kapsler..

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hendene bør vaskes etter håndtering av kapsler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/669/001
EU/1/11/669/002
EU/1/11/669/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. mars 2011
Dato for siste fornyelse: 19. november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil og 15,8 mg oteracil (som monokalium).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 93,6 mg laktosemonohydrat.

For den fullstendige listen over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

Kapselen har en ugjennomsiktig, hvit bunn og en ugjennomsiktig, hvit topp påtrykt "TC442" i grått.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Teysuno er indisert for behandling av voksne med avansert magekreft i kombinasjon med cisplatin (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Teysuno bør bare forskrives av kvalifisert lege med erfaring i å behandle kreftpasienter med antineoplastiske legemidler.

Dosering

Den anbefalte standarddosen av Teysuno når det administreres samtidig med cisplatin er 25 mg/m² (uttrykt som tegafurinnhold) to ganger daglig, morgen og kveld, i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dagers hvile (1 behandlingssyklus). Denne behandlingssyklusen gjentas hver 4. uke.

Standard og reduserte doser av Teysuno og cisplatin samt beregninger ifølge kroppsoverflate (BSA) av doser av Teysuno gitt samtidig med cisplatin er gitt i henholdsvis tabell 1 og tabell 2. Pasientens BSA må beregnes på nytt og Teysunodosen må følgelig justeres på nytt hvis pasientens vekt øker eller reduseres med $\geq 10\%$ fra den tidligere beregningen av BSA og forandringen ikke synes å skyldes væskeansamling.

Den anbefalte dosen med cisplatin i dette regimet er 75 mg/m², gitt ved intravenøs infusjon administrert en gang hver 4. uke. Cisplatin bør seponeres etter 6 sykluser uten seponering av Teysuno. Hvis cisplatin seponeres før 6 sykluser, kan behandling med Teysuno gjenopptas når kriteriene for ny start er oppfylt.

Pasienter som behandles med Teysuno samtidig med cisplatin bør overvåkes nøye, og laboratorieprøver som omfatter hematologi, leverfunksjon, nyrefunksjon og serumelektrolytter bør utføres ofte. Behandlingen bør seponeres hvis sykdommen progredierer eller hvis det observeres intolerabel toksisitet.

Det henvises til preparatomtalen for cisplatin for hyperhydrering før behandling.

Pasienter bør få resepter for antiemetika og antidiarroika til bruk utenfor sykehus.

Teysunodoser

Tabell 1: Standarddoser og dosereduksjoner tillatt for Teysuno og/eller for cisplatin

Legemiddel	Standarddose (mg/m ²)		Dosereduksjon 1 (mg/m ²)		Dosereduksjon 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
og/eller					
Cisplatin	75	→	60	→	45

^a Uttrykt som tegafurinnhold

Teysuno doseberegninger

Tabell 2: Standard og reduserte doseberegninger etter kroppsoverflate (m²)

Teysunodose	Hver dose i mg (hver dosering) ^a	Total daglig dose i mg ^a	Antall kapsler for hver dose (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/hvit)	20 mg kapsel ^a (hvit)
Standarddose^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10 – 2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90 – 2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70 – 1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50 – 1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30 – 1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Første dosereduksjon^a: til 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88 – 2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63 – 1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30 – 1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Annen dosereduksjon^a: til 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67 – 2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30 – 1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Beregn BSA til 2 desimaler.
^a Uttrykt som tegafurinnhold

Justeringer under behandling

Generelt

Toksisitet på grunn av behandling med Teysuno bør håndteres med symptomatisk behandling og/eller avbrudd i behandlingen eller dosereduksjon. Pasienter som får Teysuno bør informeres om risikoen og få instruksjoner om å kontakte lege umiddelbart dersom moderat eller alvorlig toksisitet oppstår.

Utelatte doser på grunn av toksisitet skal ikke erstattes, og hvis en pasient kaster opp etter å ha tatt en dose skal denne dosen ikke erstattes.

Når Teysunodosen først er redusert, bør den ikke økes igjen.

Kriterier for dosejustering av Teysuno

Dosejusteringen på grunn av toksisitet bør gjøres ifølge tabellene 1, 3, 4 og 5. Maksimalt to påfølgende dosejusteringer for hvert legemiddel som beskrevet i tabell 1 kan gjennomføres i tilfeller av toksisitet. Hver dosereduksjon medfører omtrent 20-25 % reduksjon av dosen. Se tabell 2 for detaljer om antall Teysuno-kapsler som skal inntas for hvert dosenivå. For minimumskriterier for gjenopptagelse av behandling med Teysuno, se tabell 6.

Dosejusteringer av Teysuno ved toksisitet når det brukes samtidig med cisplatin kan gjøres på to måter.

I løpet av en 4-ukers behandlingssyklus

Teysuno skal bare gis på dagene 1 til 21 i hver syklus, dvs. at behandling ikke skal gis på dagene 22 til 28 i en syklus. Behandlingsdager med legemidlet som ble utelatt i en syklus på grunn av toksisitet skal ikke erstattes.

I løpet av en behandlingssyklus bør dosejusteringen utføres for hvert enkelt legemiddel som antas å være årsaken til toksisiteten hvis det er mulig å skille på det. Hvis det antas at begge legemidler er årsak til toksisitet eller det ikke er mulig å skille mellom dem, skal dosereduksjonen av begge legemidler utføres ifølge skjema for dosereduksjon.

Ved begynnelsen av påfølgende behandlingssykluser

Hvis en utsettelse av behandlingen er indisert for enten Teysuno eller cisplatin, bør administrasjonen av begge legemidler utsettes inntil kravene for ny start er innfridd med mindre et av legemidlene er permanent seponert.

Dosejusteringer for Teysuno ved generelle bivirkninger unntatt hematologisk og renal toksisitet.

Tabell 3: Dosereduksjonsskjema for Teysuno ved behandlingsrelatert generell toksisitet, unntatt hematologisk og renal toksisitet

Toksisitetsgrader ^a	Doseforandringer med Teysuno innenfor en 21-dagers behandlingssyklus	Dosejustering med Teysuno for neste dose/neste syklus
Grad 1		
Enhver forekomst	Fortsett behandling på samme dosenivå	Ingen
Grad 2^{b,c}		
Enhver forekomst	Utsett behandling inntil grad 0 eller 1	Ingen
Grad 3 eller høyere		
Første forekomst	Utsett behandling inntil grad 0 eller 1	Reduser med 1 dosenivå fra tidligere nivå
Annen gangs forekomst	Utsett behandling inntil grad 0 eller 1	Reduser med 1 dosenivå fra tidligere nivå
Tredje gangs forekomst	Seponer behandling	Seponer behandling
^a Ifølge the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0. ^b For kvalme og/eller oppkast grad 2 bør antiemetisk behandling optimaliseres før utsettelse av Teysuno. ^c Etter legens vurdering kan pasientene fortsette med behandling uten reduksjon eller avbrytelse på grunn av bivirkninger (uansett grad) som anses ikke å bli alvorlige eller livstruende (for eksempel hårtap, forandringer i seksuell funksjon og tørr hud).		

Dosejusteringer ved renal toksisitet

Kreatininclearance (CrCl) må bestemmes for hver syklus før behandlingsstart på dag 1.

Tabell 4: Justeringer av doser med Teysuno og cisplatin ifølge verdier av kreatininclearance ved begynnelsen av en behandlingssyklus

Kreatininclearance	Dosejustering av Teysuno ved begynnelsen av behandlingssyklus	Dosejustering av cisplatin ved begynnelsen av behandlingssyklus
≥50 ml/min	Ingen dosejustering	Ingen dosejustering
30 til 49 ml/min	Begynn behandling på et redusert dosenivå	Begynn cisplatinbehandling med 50 % dosereduksjon fra forrige syklus
<30 ml/min ^a	Utsett behandling til gjenopptagelseskriteriet (≥30 ml/min) er oppfylt og begynn behandling på et redusert dosenivå	Utsett cisplatinbehandling til gjenopptagelseskriteriet (≥30 ml/min) er oppfylt og begynn behandling med 50 % dosereduksjon fra forrige syklus
^a Behandling hos pasienter med CrCl <30 ml/min er ikke anbefalt dersom ikke nytten av behandling med Teysuno tydelig oppveier risikoen. Se « <i>Dosejusteringer for spesielle populasjoner / Nedsatt nyrefunksjon for veiledning</i> ».		

Dosejusteringer ved hematologiske toksisitet

Tabell 5: Hematologisk toksisitet hvor behandling med Teysuno bør utsettes

Enheter	Nøytrofile	Trombocytter	Hemoglobin	Dosejustering Teysuno
IE	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Utsett behandling til gjenopptagelseskriteriet (se tabell 6) er oppfylt og gjenoppta behandling på et redusert dosenivå

Gjenopptagelseskriterier for behandling med Teysuno

Tabell 6: Minimumskriterier for gjenopptagelse av behandling med Teysuno etter utsettelse på grunn av toksisitet

Ikke-hematologisk	Hematologisk
Baseline eller grad 1	Trombocytall $\geq 100 \times 10^9/l$
Beregnet kreatininclearance ≥ 30 ml/min ^a	Nøytrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl må beregnes ved begynnelsen av hver syklus før behandlingsstart med Teysuno på dag 1.	
^a Behandling hos pasienter med CrCl <30 ml/min er ikke anbefalt dersom ikke nytten av behandling med Teysuno tydelig oppveier risikoen. Se « <u>Dosejusteringer for spesielle populasjoner/ Nedsatt nyrefunksjon for veiledning</u> ».	

Dosejusteringer for spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

- Lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 51 til 80 ml/min)

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter med let nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2)

- Moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til 50 ml/min)

Den anbefalte startdosen hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon er 20 mg/m² 2 ganger daglig (uttrykt som tegafurinnhold) (se pkt. 4.8 og 5.2).

- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl under 30 ml/min)

Selv om det er forventet en tilnærmet lik daglig eksponering av 5-FU hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med en dose på 20 mg/m² én gang daglig sammenliknet med 30 mg/m² to ganger daglig hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.2), er ikke administrering av Teysuno anbefalt, på grunn av mulig høyere forekomst av bivirkninger i blod og lymfatiske organer, dersom ikke nytten tydelig oppveier risikoen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Det er ingen tilgjengelige data angående administrering av Teysuno hos pasienter med terminal nyresykdom som trenger dialyse (se pkt. 4.3).

Eldre

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter som er ≥ 70 år (se pkt. 4,8)

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2)

Etnisitet

Det anbefales ingen justering av standarddosen hos pasienter av asiatick opprinnelse (se pkt. 5.2)

Pediatriisk populasjon

Sikkerhet og effekt ved Teysuno hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige. Derfor bør ikke Teysuno gis til barn eller ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal inntas gjennom munnen med vann minst 1 time før eller 1 time etter et måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene (tegafur, gimeracil eller oteracil) eller overfor noen av hjelpestoffene som er oppført i pkt. 6.1.
- Alvorlige og uventede reaksjoner på fluoropyrimidinbehandling i anamnesen.
- Kjent dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-svikt.
- Graviditet og amming.
- Alvorlig benmargssuppresjon (alvorlig leukopeni, nøydropeni eller trombocytopeni, se pkt. 4.2, tabell 5).
- Terminal nyresykdom hos pasienter som trenger dialyse.
- Samtidig administrasjon av andre fluoropyrimidiner med Teysuno.
- Behandling innen 4 uker med DPD-hemmere inkludert sorivudin eller kjemisk beslektede analoger som for eksempel brivudin.
- Når det gjelder kontraindikasjoner for cisplatin henvises det til preparatomtalen for cisplatin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosebegrensende toksisiteter omfatter diaré og dehydrering. De fleste bivirkninger er reversible og kan håndteres ved symptomatisk behandling, doseringsavbrytelser og dosereduksjoner.

Benmargssuppresjon

Behandlingsrelatert benmargssuppresjon inkludert nøydropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi og pancytopeni er rapportert hos pasienter på samtidig behandling med Teysuno og cisplatin. Pasienter med lave hvite blodcelletall bør overvåkes nøye for infeksjon og risiko for andre komplikasjoner ved nøydropeni og behandles som medisinsk indisert (for eksempel med antibiotika, granulocytstimulerende faktor [G-CSF]). Pasienter med lave trombocytall har økt risiko for blødning og bør overvåkes nøye. Dosen bør justeres som anbefalt i pkt. 4.2.

Reaktivering av hepatitt B

Administrering av Teysuno til bærere av hepatitt B-virus, pasienter som er negative mot HBc-antigen og positive mot HBc-antistoff, eller pasienter som er negative mot HBs-antigen og positive mot HBs-antistoff, kan føre til reaktivering av hepatitt B.

Pasientene må testes for HBV-infeksjon før de begynner behandling med Teysuno. Det må rådføres med eksperter på leversykdom og behandling av hepatitt B før behandling av pasienter med positiv hepatitt B-serologi (også de med aktiv sykdom) og pasienter som tester positivt for HBV-infeksjon under behandling. Bærere av HBV som krever behandling med Teysuno, må overvåkes nøye etter tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon gjennom hele behandlingen, og det anbefales å ha oppfølgingsovervåking for leverfunksjonstester eller virusmarkører.

Diaré

Pasienter med diaré bør overvåkes nøye og få væske og elektrolytterstatning hvis de blir dehydrerte. Profylaktisk behandling for diaré bør gis som indisert. Standard antidiarrisk behandling (for eksempel loperamid) og intravenøse væsker/elektrolytter bør gis tidlig når diareen utvikler seg. Doseutsettelse/-justering bør implementeres når diaré av grad 2 eller høyere oppstår hvis symptomene vedvarer til tross for adekvat behandling

Dehydrering

Dehydrering og andre tilhørende elektrolyttforstyrrelser bør forhindres eller korrigeres når de oppstår. Pasienter med anoreksi, asteni, kvalme, oppkast, diaré, stomatitt og gastrointestinal obstruksjon bør overvåkes nøye for tegn på dehydrering. Dehydrering bør håndteres aggressivt med rehydrering og andre hensiktsmessige tiltak. Hvis dehydrering av grad 2 (eller høyere) oppstår skal behandling utsettes og dehydreringen korrigeres. Behandlingen bør ikke gjenopptas inntil dehydreringen og underliggende årsaker er korrigert eller adekvat kontrollert. Dosejusteringen bør igangsettes for den oppståtte bivirkningen etter behov (se pkt. 4.2).

Renal toksisitet

Samtidig behandling med Teysuno og cisplatin kan være forbundet med en forbigående fall i glomerulær filtrasjonsrate som først og fremst skyldes prerenale faktorer (for eksempel dehydrering, ubalanse i elektrolyttene etc). Bivirkninger av grad 3 eller høyere, slik som økt serumkreatinin, redusert kreatininclearance, toksisk nefropati og akutt nyresvikt er alle rapportert hos pasienter som behandles samtidig med Teysuno og cisplatin (se pkt. 4.8). For å oppdage tidlige forandringer i renal funksjon under behandling bør renale parametre overvåkes nøye (for eksempel serumkreatinin, CrCl). Hvis det observeres forverring av glomerulær filtrasjonsrate, bør dosene av Teysuno og/eller cisplatin justeres ifølge tabell 4 og hensiktsmessige tiltak settes i gang (se pkt. 4.2).

Dehydrering og diaré kan øke risikoen for renal toksisitet for cisplatin. Hyperhydrering (forsterket diurese) bør igangsettes ifølge preparatomtalen for cisplatin for å redusere risikoen for renal toksisitet forbundet med cisplatinbehandling.

Gimeracil øker eksponeringen for 5-fluorouracil (5-FU) ved å hemme DPD, det viktigste enzymet i metabolismen av 5-FU. Gimeracil utskilles hovedsakelig renalt (se pkt. 5.2), så hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon reduseres renal clearance av gimeracil og således økes eksponeringen for 5-FU. Behandlingsrelaterte toksisiteter kan forventes å øke etter hvert som eksponeringen for 5-FU øker (se pkt. 5.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Behandling med Teysuno er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon dersom ikke nytten tydelig oppveier risikoen på grunn av mulig høyere forekomst av bivirkninger i blod og

lymfatiske organer samt mulighet for høyere eksponering av 5-FU enn forventet som et resultat av svingninger i nyrefunksjonen hos disse pasientene (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Okulær toksistet

De vanligste behandlingsrelaterte okulære lidelser hos pasienter i studier i Europa/USA (EU/USA) som ble samtidig behandlet med Teysuno og cisplatin var lidelser i tårekanalene (8,8 %), deriblant økt tåreutskillelse, tørre øyne og ervervet dakryostenose (se pkt. 4.8).

De fleste okulære reaksjoner vil gå over eller bedres ved utsettelse av legemidlet og riktig behandling (drypping med kunstig tårevæske, antibiotiske øyedråper, implantering av glass- eller silikonrør i åpningen av tårekanalene eller i selve tårekanalene og/eller bruk av briller i stedet for kontaktlinser). Det bør legges vekt på å sikre tidlig oppdagelse av okulære reaksjoner, inkludert en tidlig konsultasjon hos øyelege i tilfelle av vedvarende eller synsreduserende okulære symptomer som for eksempel økt tåreutskillelse eller hornhinesymptomer.

Det henvises til preparatomtalen for cisplatin for øyelidelser i forbindelse med cisplatinbehandling.

Kumarinderivert antikoagulant

Pasienter som får oral behandling med kumarinderivert antikoagulant må overvåkes nøye med tanke på antikoagulant respons (International Normalized Ratio for protrombintid [INR] eller protrombintid [PT]) og antikoagulantdosen må justeres deretter (se pkt. 4.5). Bruken av kumarinderivert antikoagulantia i kliniske studier er blitt forbundet med forhøyet INR og gastrointestinal blødning, blødningstendens, hematuri og anemi hos pasienter som får behandling med Teysuno.

DPD-induktorer

Hvis en DPD-induktor skulle gis samtidig med Teysuno, ville eksponeringen av 5-FU kanskje ikke nå effektivt nivå. Siden det imidlertid ikke finnes kjente DPD-induktorer kan ikke interaksjonen mellom en DPD-induktor og Teysuno evalueres.

Mikrosatellinstabilitet (MSI)

Teysuno er ikke undersøkt hos pasienter med magekreft med MSI. Forbindelsen mellom 5-FU-følsomhet og MSI hos pasienter med magekreft er ikke klar, og forbindelsen mellom Teysuno og MSI ved magekreft er ikke kjent.

Glukose/galaktose intoleranse/malabsorpsjon

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Andre orale fluoropyrimidiner

Det er ingen tilgjengelige kliniske studier som sammenligner Teysuno med andre orale 5-FU-forbindelser. Derfor kan ikke Teysuno brukes som erstatning for andre orale 5-FU-produkter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført, verken på voksne eller pediatriske pasienter.

Andre fluoropyrimider

Samtidig administrasjon av andre fluoropyrimider slik som kapecitabin, 5-FU eller flucytosin kan føre til additive toksisiteter og er kontraindisert. Det anbefales en washout-periode på minst 7 dager

mellom administrasjon av Teysuno og andre fluoropyrimidiner. Washout-perioden som er beskrevet i preparatomtalene for andre fluoropyrimidiner bør følges hvis Teysuno skal administreres etter andre fluoropyrimidiner.

Sorivudin og brivudin

Sorivudin eller dets beslektede relaterte analoger slik som brivudin hemmer DPD irreversibelt hvilket fører til en signifikant økning av eksponeringen for 5-FU. Dette kan føre til økt klinisk signifikant fluoropyrimidinrelatert toksisitet med potensielt dødelig utgang. Teysuno må ikke brukes samtidig med sorivudin eller brivudin eller innen 4 uker etter siste dose av sorivudin eller brivudin.

CYP2A6-hemmere

Da CYP2A6 er det viktigste enzymet som står for omdanningen av tegafur til 5-FU bør samtidig administrasjon av en kjent CYP2A6-hemmer og Teysuno unngås da effekten av Teysuno kan reduseres (se pkt. 5.2).

Folinat/folsyre

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av folsyre med samtidig behandling med Teysuno og cisplatin. Metabolittene av folinat/folsyre vil imidlertid danne en ternær struktur med tymidylatsyntase og fluorodeoksyuridylatmonofosfat (FdUMP) som potensielt øker cytotoxissiteten av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da folsyre er kjent for å øke aktiviteten av 5-FU.

Nitroimidazoler, inkludert metronidazol og misonidazol

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av nitroimidazoler og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Nitroimidazoler kan imidlertid redusere clearance av 5-FU og således øke plasmanivåene av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke toksisiteten av Teysuno.

Metotreksat

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av metotreksat og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Polyglutamert metotreksat hemmer imidlertid tymidylatsyntase og dihydrofolatreduktase hvilket potensielt øker cytotoxissiteten av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke toksisiteten av Teysuno.

Clozapin

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av clozapin og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. På grunn av mulige additive farmakodynamiske effekter (myelotoksisitet) tilrådes det imidlertid forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke risikoen for og alvorlighetsgraden av hematologisk toksisitet av Teysuno.

Cimetidin

Det foreligger ingen data på samtidig bruk av cimetidin og Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Samtidig administrasjon kan imidlertid redusere clearance og således øke plasmanivåene av 5-FU. Det tilrådes forsiktighet da samtidig administrasjon kan øke toksisiteten av Teysuno.

Kumarinderivert antikoagulant

Aktiviteten av en kumarinderivert antikoagulant ble økt av Teysuno. Det tilrådes forsiktighet da samtidig administrasjon av Teysuno samtidig med behandling med en kumarinderivert antikoagulant kan øke blødningsrisikoen (se pkt. 4.4)

Fenytoin

Fluoropyrimidiner kan øke plasmakonsentrasjonene av fenytoin når det administreres samtidig med fenytoin og forårsake fenytointoksisitet. Hyppig overvåking av blod-/plasmanivåer av fenytoin tilrådes ved samtidig administrasjon av fenytoin og Teysuno. Hvis det er indisert bør fenytoindosen justeres ifølge preparatomtalen for fenytoin. Hvis fenytointoksisitet utvikler seg, bør hensiktsmessige tiltak igangsettes.

Andre

Basert på ikke-kliniske data kan allopurinol redusere antitumoreffekten på grunn av undertrykking av fosforylering av 5-FU. Derfor bør samtidig administrasjon med Teysuno unngås.

Mat

Administrasjon av Teysuno sammen med et måltid reduserte eksponeringen av oteracil og gimeracil med en mer uttalt effekt for oteracil enn for gimeracil (se pkt. 5.2). Det bør inntas gjennom munnen med vann minst 1 time før eller 1 time etter et måltid (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming / Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør rådes til ikke å bli gravide mens de får behandling med dette legemidlet.

Det må igangsettes prevensjonstiltak for både mannlige og kvinnelige pasienter under behandling og opp til 6 måneder etter avsluttet behandling med Teysuno.

Graviditet

Teysuno er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Det er rapportert om noen tilfeller av fødselsanomalier. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Som med andre fluoropyrimidiner forårsaket administrasjon av Teysuno fosterdød og teratogenisitet hos dyr (se pkt. 5.3). Hvis pasienten blir gravid under behandling med Teysuno, skal behandlingen seponeres og den potensielle risikoen for fosteret må forklares til pasienten. Genetisk rådgiving bør overveies.

Amming

Teysuno er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det er ikke kjent hvorvidt Teysuno eller dets metabolitter utskilles i morsmelk. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist at Teysuno eller dets metabolitter utskilles i morsmelk (for detaljer, se pkt. 5.3).

Det kan ikke utelukkes en risiko for nyfødte og spedbarn. Amming må avsluttes mens pasienten får behandling med Teysuno.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av Teysuno i kombinasjon med cisplatin når det gjelder fertilitet hos mennesker. Ikke-kliniske studier indikerer at Teysuno tilsynelatende ikke påvirker fertilitet hos verken hannrotter eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

Det henvises til preparatomtalen for cisplatin om fertilitet, graviditet og amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Teysuno har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner da fatigue (tretthet), svimmelhet, tåkesyn og kvalme er vanlige bivirkninger etter samtidig administrasjon av Teysuno og cisplatin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen for Teysuno i kombinasjon med cisplatin er først og fremst basert på data fra kliniske studier av 593 pasienter med avansert magekreft som ble behandlet med dette regimet. I tillegg er det erfaringer etter markedsføring fra mer enn 866 000 asiatiske pasienter (hovedsakelig japanske).

Hos 593 pasienter som fikk behandling med Teysuno i kombinasjon med cisplatin var de vanligste alvorlige bivirkningene (grad 3 eller høyere med en hyppighet på minst 10 %) nøytropeni, anemi og fatigue (tretthet).

Tabell over bivirkninger

Følgende kategorier brukes til å rangere bivirkningene etter hyppighet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) samt ikke kjente (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Hyppigheten av svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger er fra 593 pasienter som ble behandlet med Teysuno i kombinasjon med cisplatin i kliniske studier. Hyppigheten av medisinsk relevante sjeldne og svært sjeldne bivirkninger er estimert fra oversikter etter markedsføring for 866 000 pasienter i Asia (hovedsakelig japanske) som ble gitt Teysunobasert behandling. Hver term presenteres bare i den kategorien hvor den var vanligst, bivirkninger presenteres i hver hyppighetsgruppe etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 7: Bivirkninger rapportert etter synkende alvorlighetsgrad i hver frekvensgruppering

Organklassesy stem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne/svært sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Nøytropenisk sepsis, septisk sjokk, sepsis, infeksjon, lungebetennelse, bakteremi, luftveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, akutt pyelonefritt, urinveisinfeksjon, faryngitt, nasofaryngitt, rinitt, tanninfeksjon, candidiasis, oral herpes, neglerotbetennelse, furunkel.	Reaktivering av hepatitt B
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Tumorblødning, kreftsmerte	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni	Febril nøytropeni, lymfopeni	Pancytopeni, forlenget protrombintid, økt International Normalised Ratio, hypoprotrombinemi, forkortet protrombintid, granulocytose, leukocytose, eosinofili, lymfocytose, reduserte monocyttall, økte monocyttall, trombocytomi	Disseminert intravaskulær koagulasjon
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer			Adrenal blødning	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Anoreksi	Dehydrering, hypokalemi, hyponatremi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hypoalbuminemi, hyperkalemi	Hyperglykemi, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, hypofosfatemi, hypermagnesemi, gikt hyperproteinemi, hyperglobulinemi, hyperlipidemi, redusert matinntak	
Psykriske lidelser		Søvnløshet	Forvirret tilstand, rastløshet, personlighetsforstyrrelse, hallusinasjoner, depresjon, angst, redusert libido, seksuell hemming	
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati	Svimmelhet, hodepine, metallisk smak i munnen	Cerebrovaskulær hendelse, infarkt i lillehjernen, cerebrovaskulær lidelse, kramper, iskemisk slag, synkope, hemiparese, afasi, ataksi, metabolsk encefalopati, bevissthetstap, akustisk nevritt, hukommelsesforstyrrelser, balanseforstyrrelser, søvnighet, tremor, metallisk smak i munnen, unormal luktfornemmelse, brennende fornemmelse, maurkrypninger i huden,	Leukoencefalopati, manglende luktesans
Øyesykdommer		Synslidelser, lidelser i tårekanal, konjunktivitt, øyelidelse, Lidelser i hornhinnen ^b	Øyeallergi, nedfall av øyelokk, erytem på øyelokket,	
Sykdommer i øre og labyrint		Hørselstap, døvhhet	Vertigo, øretetthet, ubehag i øret	
Hjertesykdommer			Hjertesvikt, akutt myokardinfarkt, perikardiell væskeoppbygging, atrieflimmer, angina pectoris, hjerteflimmer, tachykardi, palpitasjoner	
Karsykdommer		Hypotensjon, dyp venetrombose, hypertensjon	Arteriell trombose i bekkenet, hypovolemisk sjokk, arteriell trombose i lemmer, trombose, rødme, venetrombose i bekkenet, tromboflebitt, flebitt, overfladisk flebitt, ortostatisk hypotensjon, hematom, hyperemi, hetetokter	

Organklassesy stem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne/svært sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné, epistakse, hikke, hoste	Lungeemboli, blødning i luftveiene, dyspné ved anstrengelse, faryngolaryngeal smerte, snue, faryngealt erytem, allergisk rinitt, dysfoni, produktiv hoste, nesetetthet	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse	Gastrointestinal blødning, stomatitt, gastrointestinale inflammasjon, flatulens, abdominal smerte, dysfagi, abdominalt ubehag, dyspepsi, munntørhet	gastrointestinal perforasjon, øsofagitt, gastrointestinale infeksjon, ileus, gastrointestinale obstruksjon, ascites, leppeødem, øsofagale spasmer, magesår, gastrøsofagal reflukssykdom, refluksgastritt, retroperitoneal fibrose, gastrointestinale lidelse, anal blødning, hemorroider, hypersekresjon av spytt, brekninger, spyttkjertellidelse, leppebetennelse, aerofagi, smerter i tungen, raping, munnsmerter, tannskjørhet	Akutt pankreatitt
Sykdommer i lever- og galleveier		Hyperbilirubinemi, økt alanin aminotransferase, økt aspartat aminotransferase	Unormal leverfunksjonstest, økt gamma glutamyltransferase	Akutt leversvikt
Hud- og underhudssykdommer		Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, utslett, hyperpigmentasjon av hud, tørr hud, kløe, hårtap	Eksfoliativt utslett, hudeksfoliasjon, nekrotisk vandrende erytem, blodblærer, allergisk dermatitt, hudreaksjon, acneiform dermatitt, erytem, økt tendens til blåmerker, blodutredelser, hyperhidrose, svetteokter om natten, neglatrofi, pigmenteringslidelse, misfarging av hud, hypertrikose	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnson syndrom, fotosensitivitetsreaksjon, negllidelse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i muskler og skjelett	Muskelspasmer, artralgi, smerter i ekstremiteter, ryggmerter, nakkesmerter, bensmerter, hovne ledd, ubehag i lemmer, muskeltivhet, muskelsvakhet	Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyresvikt, økt kreatinin i blodet, redusert glomerulær filtrasjonsrate, økt urea i blodet	Toksisk nefropati, oligouri, hematuri, nedsatt nyrefunksjon, hyppige vannlatinger, økt kreatinin i blodet, redusert kreatinin i blodet	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Eretil dysfunksjon, ømhet i brystet, smerter i brystvorter	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue (tretthet), asteni	Mukosal inflammasjon, pyreksi, vekttap, perifere ødemer, frysninger	Multiorgansvikt, redusert ytelsesnivå, smerte, ødem, brystmerter, ubehag i brystet, generelle ødemer, ansiktsødem, lokale hevelser, lokaliserte ødemer, vektøkning, tidlig metthet, kuldefølelse, reaksjon på injeksjonsstedet, sykdomsfølelse	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Kvestelse, medikasjonsfeil	
<p>^a Bivirkninger i Investigations system organ class (SOC) er blitt omplassert til de klinisk riktige SOC relatert til deres målorgan.</p> <p>Forskjellige MedDRA-foretrukne termer som ble vurdert til å være klinisk ensbetydende er samlet i enkelte termer.</p> <p>^b inkl. epiteldefekt i hornhinnen, erosjon i hornhinnen, lesjon i hornhinnen, uklare hornhinner, perforasjon av hornhinnen, keratitt, punktvis keratitt, ulcerativ keratitt, limbal stamcellemangel, redusert visuell skarphet, synssvekkelse, uklart syn.</p>				

Andre kliniske studier med Teysuno i kombinasjon med cisplatin

Selv om studier med Teysuno i kombinasjon med cisplatin som ble utført i Japan brukte doser og doseringsskjemaer som er forskjellige fra dette regimet, var sikkerhetsprofilen den samme og de vanligste toksisitetene var hematologiske, gastrointestinale, fatigue (tretthet) og anoreksi.

Erfaringer etter markedsføring fra pasienter med magekreft

Sikkerhetsprofilen til Teysuno i en sikkerhetsstudie, basert på erfaringer etter markedsføring, omfattet 4 177 pasienter i Japan som ble behandlet med Teysuno mot avansert magekreft, var generelt den samme som med dette regimet og i de japanske studiene for markedsføringstillatelse (dvs. at de viktigste toksisitetene var leukocytopeni, anoreksi og kvalme/oppkast).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Okulær toksisitet

Termer for behandlingsrelaterte okulære toksisiteter er kombinert som følger: Den eneste bivirkningen av grad 3 eller høyere var redusert synsskarphet.

- Synslidelser omfatter bivirkninger som tåkesyn, dobbeltsyn, lysførmelser uten stimulering av øynene, redusert synsskarphet og blindhet.
- Lidelser i tårekanaler omfatter bivirkninger med økt tåreflod, tørre øyne og ervervet dakryostenose.
- Øyelidelser omfatter bivirkninger som kløende øyne, okulær hyperemi, øyeirritasjon, øyelidelse og følelsen av fremmedlegemer i øynene.

Nevropati

Sentral og perifer nevropati er rapportert hos pasienter som behandles med Teysuno i kombinasjon med cisplatin. Termen perifer nevropati omfatter følgende rapporterte bivirkninger: Perifer sensorisk nevropati, parestesi, hypoestesi, perifer nevropati, polynevropati, nevrotoksisitet og dysestesi.

Spesielle populasjoner

Eldre (se pkt. 4.2)

Sammenligning av sikkerhet mellom 71 pasienter ≥ 70 år (eldre) og 450 pasienter < 70 år som ble behandlet med Teysuno i kombinasjon med cisplatin i FLAGS-studien viste at forekomsten av alle bivirkninger av grad 3 eller høyere (62 % vs 52%), alle alvorlige bivirkninger (30% vs 19%) og hastigheten av prematur seponering på grunn av bivirkninger av både Teysuno og cisplatin (21% vs 12%) så ut til å være høyere blant pasienter som var 70 år eller eldre. En farmakokinetisk analyse av populasjonen viste at eksponeringen for 5-FU også har en tendens til å øke med alderen, men økningsgraden var innenfor området for individuell variabilitet. Disse aldersforandringene var relaterte til forandringer i nyrefunksjon målt ved kreatininclearance (se pkt. 5.2).

Kjønn

Det var ingen kliniske relevante forskjeller i sikkerhet mellom menn (N=382) og kvinner (N=139) i FLAGS-studien.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.2)

Sammenligning av 218 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ved baseline CrCl 51 til 80 ml/min) med 297 pasienter med normal nyrefunksjon ved baseline (CrCl >80 ml/min) som ble behandlet med Teysuno i kombinasjon med cisplatin i FLAGS-studien indikerte at det ikke var noen klinisk signifikant forskjell i sikkerhet mellom pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon.

I en studie med pasienter med nedsatt nyrefunksjon, var diaré (57,6 %), kvalme (42,4 %), brekninger (36,4 %), fatigue (tretthet) (33,3 %) og anemi (24,2 %) de vanligste bivirkningene som ble rapportert i alle syklusene på tvers av kohortene. I denne studien ble 7 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 20 mg/m² Teysuno to ganger daglig, mens 7 pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon fikk Teysuno 20 mg/m² én gang daglig. Ingen dosebegrenset toksisitet ble observert i Syklus 1 hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forekomsten av sykdommer i blod og lymfatiske organer som ble observert i alle syklusene hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var henholdsvis 28,6 % og 44,4 %. Dosen til en pasient i den alvorlige kohorten ble redusert til 13,2 mg/m² én gang daglig ved oppstart av Syklus 12, på grunn av en bivirkning (diaré av grad 2) i Syklus 11.

Pediatrik populasjon

Det er ikke gjennomført noen studier av Teysuno alene eller i kombinasjon med cisplatin hos pediatriske pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Den høyeste enkeltdosen av Teysuno som ble inntatt var 1 400 mg, denne pasienten utviklet leukopeni (grad 3). Manifestasjoner av rapporterte akutte overdoseringer omfatter kvalme, oppkast, diaré, mukositt, gastrointestinal irritasjon, blødning, benmargsdepresjon og respirasjonssvikt. Medisinsk håndtering av overdoseringer bør omfatte vanlige og støttende medisinske intervensjoner, innsiktet på å korrigere de kliniske manifestasjonene og forhindre eventuelle komplikasjoner.

Det er ingen kjent antidot som kan brukes i tilfelle av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, ATC-kode: L01BC53.

Virkningsmekanisme

Teysuno er et oralt fluoropyrimidinlegemiddel mot kreft. Det er en fastsatt dosekombinasjon av 3 virkestoffer, tegafur, som etter absorpsjon omdannes til antikreftmidlet 5-FU, gimeracil, en dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) -hemmer for å forhindre degradering av 5-FU i kroppen og oteracil, en orotat fosforibosyltransferase (OPRT) -hemmer som hemmer aktiviteten av 5-FU i normal gastrointestinal slimhinne. Kombinasjonen av tegafur, gimeracil og oteracil ble fastsatt med en molar ratio på 1:0,4:1 som optimum for å opprettholde eksponering av 5-FU og således opprettholde antitumoraktivitet samtidig som toksisiteten som er forbundet med 5-FU alene reduseres.

Tegafur er et "prodrug" til 5-FU med god oral biotilgjengelighet. Etter oral administrasjon omdannes tegafur gradvis til 5-FU *in vivo*, hovedsakelig ved hjelp av CYP2A6-enzymaktivitet i lever. 5-FU metaboliseres av leverenzymer DPD. 5-FU aktiveres inne i cellene ved fosforylering til dets aktive metabolitt, 5-fluoro-deoksyuridin-monofosfat (FdUMP). FdUMP og redusert folat binder seg til tymidylsyntase, og dette fører til dannelsen av et ternært kompleks som hemmer DNA-syntesen. I tillegg innlemmes 5-fluorouridin-trifosfat (FUTP) i RNA, og dette gir forstyrrelser av RNA-funksjoner.

Gimeracil hemmer metabolismen av 5-FU ved reversibel og selektiv hemming av DPD, det viktigste metaboliserende enzymet av 5-FU slik at det oppnås høyere plasmanivåer av 5-FU med administrasjon av lavere dose av tegfur.

Etter oral administrasjon ble oteracil distribuert ved høye konsentrasjoner i normalt vev i det gastrointestinale system mens det ble sett betraktelig lavere konsentrasjoner i blod og tumorvev i dyrestudier.

Farmakodynamiske effekter

I en doseeskaleringsstudie som sammenlignet tolerabiliteten av 5-FU i Teysuno med tegafur+gimeracil (ingen oteracil) kunne ikke dosenivået 25 mg/m² nås uten oteracil på grunn av forekomsten av dosebegrensende toksisiteter (diaré grad 3 hos 2 pasienter og kardiorespiratorisk stans hos 1 pasient) tegafur+gimeracil-armen. Den farmakokinetiske profilen av 5-FU var den samme med og uten oteracil.

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under konsentrasjons/tidskurven (AUC) –verdier for 5-FU var omtrent 3 ganger høyere etter administrasjon av Teysuno enn etter administrasjon av bare tegafur, til tross for at Teysunodosen bare var 1/16 (50 mg tegafur) sammenlignet med tegafur alene (800 mg), og dette tilskrives gimeracils hemming av DPD. Maksimal plasmakonsentrasjon av uracil ble observert etter 4 timer, og man var nede på baseline-nivåer omtrent 48 timer etter dosering, og dette indikerer at gimeracils hemming av DPD er reversibel.

En studie av effektene av Teysuno på kardiell repolarisering som ble utført på pasienter med avansert kreft oppfylte definisjonen av en negativ studie ifølge retningslinjene fra International Conference on Harmonisation (ICH). Det ble ikke observert noe konsistent forhold mellom absolutt QTcF intervallverdier eller forandringer fra verdier ved baseline og maksimal plasmakonsentrasjon av innholdsstoffene i Teysuno.

Klinisk effekt og sikkerhet

En fase I-studie etablerte det nåværende regimet ved å evaluere kohorter av Teysuno og cisplatin på 30 mg/m² og 60 mg/m² (dosebegrensende toksisiteter [DLT] som ble observert var fatigue (tretthet), diaré og dehydrering), 25 mg/m² og 60 mg/m², og 25 mg/m² og 75 mg/m². Til tross for at det ikke ble sett DLT i den siste kohorten, ble cisplatindosen ikke økt over 75 mg/m².

I fase III-studien FLAGS var det ikke noe åpenbart forhold mellom AUC for 5-FU (Teyuno/cisplatin-armen) og konsentrasjonen av 5-FU (5-FU/cisplatin-armen) under syklus 1 og effektresultatene for total overlevelse (OS) eller progresjonsfri overlevelse (PFS).

En fase I studie ble utført for å evaluere farmakokinetikken (PK) til komponentene i Teysuno og deres metabolitter hos kreftpasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenliknet med pasienter med normal nyrefunksjon. I denne studien ble antitumoreffekten målt som beste samlede tumorrespons. Majoriteten av pasientene (70,4 %) hadde "Stabil Sykdom" som beste respons (basert på utprøvers vurdering ved bruk av RECIST kriterier) og 29,6 % av pasientene hadde "Progressiv Sykdom" som deres beste samlede respons. Ingen dosebegrensende toksisitet ble observert under den første behandlingssyklusen.

Avansert magekreft

Data fra en multinasjonalt (ikke Asia), multisenter, randomisert, kontrollert åpen fase III klinisk studie (FLAGS) understøtter bruken av Teysuno i kombinasjon med cisplatin i behandlingen av pasienter med avansert magekreft. I denne studien ble 521 pasienter randomisert til behandling med Teysuno (25 mg/m² oralt to ganger daglig i 21 dager etterfulgt av en 7-dagers hvileperiode) og cisplatin (75 mg/m² intravenøs infusjon en gang hver 4 uke), og 508 pasienter ble randomisert til behandling med 5-FU (1000 mg/m²/24 timer som kontinuerlig intravenøs infusjon på dagene 1 til 5, gjentatt hver 4. uke) og cisplatin (100 mg/m² intravenøs infusjon på dag 1 gjentatt hver 4. uke). Pasientkarakteristika er gitt i tabell 8.

Tabell 8: Demografiske og baselinekarakteristika av pasienter i FLAGS-studien

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m ² (N=508)
Kjønn, n (%)		
Menn	382 (73)	347 (68)
Kvinner	139 (27)	161 (32)
Alder, år		
Median (område)	59 (18-83)	60 (20-85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rase, n (%)		
Hvit		
Svart eller afro-amerikansk	447 (86)	438 (86)
Asiatisk	5 (1.0)	7 (1.4)
Amerikansk indianer eller innfødt fra Alaska	4 (0.8)	4 (0.8)
Andre	4 (0.8)	6 (1.2)
Andre	61 (12)	53 (10)
ECOG ytelsesstatus, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Lokalisering av primær lesjon, n (%)		
Mage	438 (84)	417 (82)
Gastrosofagalt område	82 (16)	88 (17)
Begge	1 (0.2)	3 (0.6)
Metastatisk sykdom, n (%)		
≥2 metastaseområder	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

Når det gjelder det primære endepunktet med total overlevelse, var Teysuno i kombinasjon med cisplatin ikke-underlegen 5-FU i kombinasjon med cisplatin (se tabell 9). Ved tidspunktet for den primære analysen var median oppfølgingstid for total overlevelse i datatilfanget for full analyse 18, 3 måneder.

Tabell 9: Total overlevelse og progresjonsfri overlevelse i FLAGS

Endepunkt Populasjon	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Hazard Ratio [95 % KI]
	N	Median [95 % KI], måneder	N	Median [95 % KI], måneder	
Total overlevelse					
Intent-to-treat	527	8.5 [7.9, 9.3]	526	7.9 [7.2, 8.5]	0.94 [0.82, 1.07]
Datatilfang for full analyse	521	8.6 [7.9, 9.5]	508	7.9 [7.2, 8.5]	0.92 [0.80, 1.05]
Progresjonsfri overlevelse					
Datatilfang for full analyse	521	4.8 [4.0, 5.5]	508	5.5 [4.4, 5.8]	0.99 [0.86, 1.14]

KI = konfidensintervall: Datatilfang for full analyse = alle randomiserte, behandlede pasienter analysert etter allokering (populasjon ved primær analyse)

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Teysuno i den pediatrike populasjonen ved gastrisk adenokarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon gitt unntak pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) ved enkeltdoser og multiple doser av Teysuno i kombinasjon med cisplatin er evaluert i 3 studier. Det ble utført ytterligere 18 PK-studier som brukte det aktuelle regime som monoterapi. Alle studier ble utført på kreftpasienter.

Absorpsjon

Etter administrasjon av en enkeltdose på 50 mg Teysuno (uttrykt som tegafurinnhold) på menneske (ca 30 mg/m² basert på kroppsoverflate på 1,56 til 2,10 m² for en typisk pasient, N=14), var median t_{max} for innholdsstoffene i Teysuno, tegafur, gimeracil, og oteracil, henholdsvis 0,5, 1,0 og 2,0 timer, og middelerdi \pm standardavvik (SD) for AUC_{0-inf} og C_{max} var 14 595 \pm 4 340 ng.time/ml og 1 762 \pm 279 ng/ml for tegafur, 1 884 \pm 640 ng.time/ml og 452 \pm 102 ng/ml for gimeracil og 556 \pm 281 ng.time/ml og 112 \pm 52 ng/ml for oteracil. Median t_{max} for 5-FU var 2,0 timer og gjennomsnittlig AUC_{0-inf} og c_{max} var 842 \pm 252 ng.time/ml og 174 \pm 58 ng/ml. Nivåene av tegafur, gimeracil, oteracil og 5-FU var kvantifiserbare i 10 timer etter dosering. Etter administrasjon av doser på 30 mg/m², ble steady-state nådd for tegafur, gimeracil og oteracil senest ved dag 8.

Etter administrasjon av multiple doser (30 mg/m², uttrykt som tegafurinnhold, 2 ganger daglig i 14 dager, N=10) var median t_{max} for tegafur, gimeracil, og oteracil henholdsvis 0,8, 1,0, og 2,0 timer og tilsvarende middelerdi \pm SD $AUC_{(0-12h)}$ og C_{max} var 19 967 \pm 6 027 ng.time/ml og 2 970 \pm 852 ng/ml for tegafur, 1 483 \pm 527 ng.time/ml og 305 \pm 116 ng/ml for gimeracil og 692 \pm 529 ng.time/ml og 122 \pm 82 ng/ml for oteracil. Median t_{max} for 5-FU var 2,0 timer og gjennomsnittlig $AUC_{(0-12h)}$ og c_{max} var henholdsvis 870 \pm 405 ng.time/ml og 165 \pm 62 ng/ml.

Administrasjon av Teysuno etter inntak av mat resulterte i redusert AUC_{0-inf} for oteracil på ca 71 % og for gimeracil på ca 25 % sammenlignet med administrasjon på tom mage. Samtidig administrasjon av protonpumpehemmer (PPI) reduserte effekten av mat på den farmakokinetiske profilen av oteracil, men ikke nok til å fullstendig motvirke effekten av mat. Det var en 15 % reduksjon i AUC_{0-inf} for 5-FU etter matinntak sammenlignet med faste, og eksponeringen av tegafur ble ikke forandret av mat (således er det vist fravær av effekt av mat).

Gjennomsnittlig AUC_{0-inf} og c_{max} for 5-FU var omtrent 3 ganger større etter administrasjon av Teysuno (50 mg uttrykt som tegafurinnhold) enn etter administrasjon av tegafur alene (800 mg) mens AUC_{0-inf} og c_{max} for 5-FU-metabolitten α -fluoro- β -alanin (FBAL) var 15 til 22 ganger mindre etter administrasjon av Teysuno enn etter administrasjon av tegafur.

Oteracilkomponenten i Teysuno påvirket ikke de farmakokinetiske profilene av 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL eller uracil. Gimeracilkomponenten påvirket ikke den farmakokinetiske profilen av tegafur.

Distribusjon

Oteracil, gimeracil, 5-FU og tegafur har en proteinbinding på henholdsvis 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % og 52,3 %. Proteinbindingen i humant serum var ikke konsentrasjonsavhengig i området 0,1 til 1,0 μ g/ml for oteracil, gimeracil og 5-FU og 1,2 til 11,8 μ g/ml for tegafur.

Det foreligger ingen kliniske data på distribusjon av radiomerkede innholdstoffer i Teysuno. Selv om det ikke er tilgjengelig intravenøse data for Teysuno hos mennesker, kan distribusjonsvolumet

overslagsberegnes fra det tilsynelatende distribusjonsvolumet og data for urinutskillelse til henholdsvis 16 l/m², 17 l/m² og 23 l/m² for tegafur, gimeracil og oteracil.

Biotransformasjon

Den viktigste metabolske veien for tegafur er gjennom omdanning til 5-FU via CYP2A6 i lever mens gimeracil var stabilt i humant leverhomogenat (S9-fraksjonen) med adenosin 3'-fosfat 5'-fosfosulfatlitium-salt (PAPS, en ko-faktor for sulfotransferase) eller nikotinamidadenin-dinukleotidfosfat (NADPH). Basert på resultater fra *in-vitro*-studier blir en del av oteracil ikke-enzymatisk nedbrutt til 5-azauracil (5-AZU) av fordøyelsvæsker og omdannes deretter til cyanurinsyre (CA) i fordøyelseskanalen. 5-AZU og CA hemmer ikke enzymaktiviteten hos OPRT. Bare en liten mengde av oteracil metaboliseres i lever på grunn av dets lave permeabilitet.

In vitro-evaluering med bruk av humane levermikrosomer indikerte at verken tegafur, gimeracil eller oteracil viste relevante hemmende effekter på enzymaktivitetene til de undersøkte cytokrom P450-isoformene (dvs CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4).

In vitro-evaluering med bruk av primærkulturer fra humane hepatocytter indikerte at tegafur (0,7-70 mikro), gimeracil (0,2-25 mikroM) og oteracil (0,04-4 mikroM) hadde liten eller ingen induktiv effekt på metabolske aktiviteter av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

Ved bruk av plasmakonsentrasjoner av uracil til å vurdere DPD-aktivitet i kliniske studier ble det ikke observert noen markerte forandringer i plasmakonsentrasjoner av uracil etter administrasjon av en enkelt dose av tegafur på 800 mg mens plasmakonsentrasjonene av uracil økte markert etter administrasjon av en enkelt dose med 50 mg Teysuno (hvilket reflekterer at gimeracil hemmer DPD). Etter administrasjon av både enkeltdose (50 mg) og multiple doser (30 mg/m² 2 ganger daglig) Teysuno hos mennesker ble det observert maksimale konsentrasjoner av uracil ca 4 timer etter dosering hvilket reflekterer hemming av DPD. Det ble sett liknende hemming etter enkeltdoser og flerdoser. Plasmakonsentrasjonene av uracil kom tilbake til baselinivåer omtrent 48 timer etter dosering, og det indikerer at gimeracil reversibelt hemmer DPD.

Eliminasjon

Tilsynelatende terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for 5-FU hos menneske observert etter administrasjon av Teysuno (som inneholder tegafur, et "prodrug" til 5-FU) var lenger (omtrent 1,6 -1,9 timer) enn den som tidligere er rapportert etter intravenøs administrasjon av 5-FU (10 til 20 minutter). Etter en enkeltdose av Teysuno var $t_{1/2}$ -verdiene i området 6,7 til 11,3 timer for tegafur, fra 3,1 til 4,1 timer for gimeracil og fra 1,8 til 9,5 timer for oteracil.

Etter en enkeltdose av Teysuno ble omtrent 3,8 % til 4,2 % av administrert tegafur, 65 % til 72 % av administrert gimeracil og 3,5 % til 3,9 % av administrert oteracil utskilt uforandret i urinen. Av metabolittene ble 9,5 % til 9,7 % av administrert tegafur utskilt i urinen som 5-FU og omtrent 70 % til 77 % som FBAL, og dette utgjør omtrent 83 % til 91 % av den gitte Teysunodosen (total tegafur + 5-FU + FBAL). Det var ingen effekt av gimeracil på renal clearance av tegafur, FBAL og 5-FU etter administrasjon av Teysuno sammenlignet med deres clearance etter administrasjon av tegafur alene.

Linearitet/ikke-linearitet

I en japansk fase I-studie med 5 doseringsgrupper med doser fra 25 til 200 mg/kropp var det en doseproporsjonal økning i eksponering for tegafur, gimeracil og oteracil. Økningen i 5-FU tenderte imidlertid mot å være større enn proporsjonal til den økte tegafurdosen

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

En populasjonsfarmakokinetisk analyse for innholdsstoffene og metabolittene i Teysuno vurderte innflytelsen av forskjellige faktorer, inkludert kjønn, alder, kosthold, etnisitet (kaukasiere vs asiater), nyrefunksjon og leverfunksjon hos 315 pasienter. Nyrefunksjon, definert ved kreatininclearance, var den faktoren med størst innflytelse på eksponering for gimeracil og 5-FU. Etter hvert som nyrefunksjonen ble redusert var det en økning i eksponering for 5-FU ved steady state. Denne analysen viste også at tendensen i forandringer i farmakokinetikken til Teysuno som ble observert ved økende alder var relatert til forandringer i nyrefunksjon, målt ved kreatininclearance.

Nedsatt nyrefunksjon

I en fase I-studie med Teysuno som monoterapi, som undersøkte farmakokinetikken til innholdsstoffene og metabolittene hos pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon, fikk pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl 51 til 80 ml/min) den samme monoterapidosen på 30 mg/m² 2 ganger daglig (maksimal tolerert dose ved monoterapi) som pasienter med normal nyrefunksjon (CrCl >80 ml/min), og de hadde en økning på gjennomsnittlig 5-FU AUC_{0-inf} relativt til den man fant hos normale pasienter. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl 30 til 50 ml/min) som fikk en redusert dose på 20 mg/m² 2 ganger daglig viste ingen signifikant økning i gjennomsnittlig 5-FU AUC_{0-inf} relativt til den man fant hos normale pasienter. Økningen i eksponering for 5-FU hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon i denne studien sammen med resultatene av en simulering i analysen av populasjonsfarmakokinetikk antyder at en dose med Teysuno på 25 mg/m² 2 ganger daglig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon kan gi plasmakonsentrasjoner av 5-FU som er de samme som de som oppnås hos pasienter med normal nyrefunksjon som får 30 mg/m² 2 ganger daglig som monoterapi og også de med moderat nedsatt nyrefunksjon som fikk 20 mg/m² 2 ganger daglig.

Etter en dosereduksjon av Teysuno 20 mg/m² administrert én gang daglig i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min), var enkelt-dose-AUC_{0-inf} og multiplendose-AUC_{0-τ} verdiene til 5-FU ca. 2 ganger høyere i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenliknet med det som ble observert i gruppen med normal nyrefunksjon som fikk 30 mg/m² to ganger daglig. Den daglige eksponeringen av 5-FU vil derfor forventes å være sammenlignbare i disse gruppene siden den daglige eksponeringen hos pasientene i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er basert på administrering av Teysuno én gang daglig, mens den daglige eksponeringen av 5-FU hos pasienter med normal nyrefunksjon er basert på administrering av Teysuno to ganger daglig. Det bør likevel merkes at eksponeringen av 5-FU kan være variabel og høyere enn forventet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av svingninger i nyrefunksjonen hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Det var ingen signifikante forskjeller i AUC for 5-FU, tegafur, gimeracil eller oteracil etter enten enkelt-dose- eller flerdoseadministrasjon av Teysuno 30 mg/m² 2 ganger daglig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med de med normal leverfunksjon. Etter administrasjon av enkelt-dose var det en statistisk signifikant reduksjon av 5-FU og gimeracil C_{max} for gruppen med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenliknet med normalgruppen, men denne forskjellen ble ikke observert etter flerdoseadministrasjon.

Etniske forskjeller

En fase I-studie undersøkte farmakokinetikken ved Teysuno monoterapi hos asiatiske (kinesiske/malayisk) og kaukasiske (US) pasienter. I samsvar med den lavere CYP2A6-aktiviteten hos asiatiske pasienter var tegafur AUC₀₋₁₂ høyere og t_{1/2} var lenger i den asiatiske gruppen sammenliknet med den kaukasiske gruppen. AUC₀₋₁₂-verdiene for gimeracil og uracil var sammenlignbare mellom de to gruppene, og dette antyder at hemmingen av DPD var den samme for begge grupper. Eksponering for 5-FU var ikke statistisk signifikant forskjellig mellom de 2 gruppene. Oteracil AUC₀₋₁₂ i den asiatiske gruppen var omtrent halvparten av den i den kaukasiske gruppen, denne forskjellen var imidlertid ikke statistisk signifikant på grunn av den store individuelle variabiliteten.

Studier av japanske pasienter har antydnet en effekt av CYP2A6*4-polymorfi på farmakokinetikken for Teysuno. Selv om CYP2A6-varianter er forbundet med farmakokinetisk variabilitet hos tegafur, er det AUC hos gimeracil, som påvirkes av nyrefunksjon, som er den viktigste årsaksfaktoren i den farmakokinetiske variabiliteten av 5-FU. I fase III-studien FLAGS var AUC hos tegafur signifikant høyere hos pasienter med CYP2A6*4-alleler, men det ble imidlertid ikke funnet noen signifikant forskjell på 5-FU AUC og forekomsten av bivirkninger. Derfor synes ikke forskjellene i CYP2A6-polymorfi mellom asiatiske og vestlige populasjoner å være den viktigste årsaksfaktoren bak forskjeller i MTD mellom populasjonene. De begrensede data som er tilgjengelige på CYP2A6*4/*4-genotype hos japanske pasienter som ble behandlet med Teysuno antyder signifikant reduserte 5-FU-nivåer i denne subpopulasjonen. Det kan ikke gis tilrådinger om dosering for denne subpopulasjonen. Denne CYP2A6*4-allelen er uvanlig i den kaukasiske populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier med Teysuno på pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier av rotter, hunder og aper med gjentatt dosering viser forandringer som typisk forbindes med administrasjon av legemidler mot kreft som utløser cytotoksiske effekter på populasjoner med hurtige celledelinger som for eksempel anemi, redusert funksjon av immunsystem og fordøyelsessystem, forstyrrelse av spermatogenese og atrofier i mannlige og kvinnelige kjønnsorganer.

Behandling med Teysuno gir ulike hudaffeksjoner hos rotte (keratose på fotsåle og hale) og hos hunder (hudskorper og erosjoner). I tillegg ble hyperpigmentering i hud og øyne og fordunkling av hornhinne hos hunder og katarakt hos rotter ble observert etter gjentatt dosering. Disse forandringene var reversible.

Teysuno synes ikke å påvirke fertilitet hos verken hannrotter eller hannrotter, imidlertid medførte administrasjon til alle tider etter befruktning en rekke eksterne og viscerale forandringer, samt føtale skjelettforandringer hos rotter og kaniner. Det er derfor en høy risiko for utviklingstoksisitet ved kliniske doser, primært på grunn av tegafur (5-FU) og i mindre grad på grunn av oteracil.

Teysuno var ikke karsinogent verken i rotter eller mus. Teysuno ble ikke funnet å være mutagent når det ble testet i Ames *in vitro*-test. Teysuno var klastogent *in vitro* ved bruk av lungeceller fra kinesisk hamster og var svakt klastogent *in vivo* i benmarg fra mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskjell

Gelatin
Titandioksid (E171)
Natriumlaurylsulfat
Talkum

Trykkfarge

Jernoksid rødt (E172)

Jernoksid gult (E172)
Indigokarmin (E132)
Carnaubavoks
Bleket skjellakk
Glyserolmonooleat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PCTFE/PVC/Aluminium ugjennomsiktige blisterpakninger som inneholder 14 kapsler hver, enten 42 kapsler eller 84 .

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hendene bør vaskes etter håndtering av kapsler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/669/003
EU/1/11/669/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. mars 2011
Dato for fornyelse: 19. november 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nederland

QPharma AB
Agneslundsvagen 27
P.O. Box 590
SE-201 25 Malmö
Sverige

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg harde kapsler
tegafur/gimeracil/oteracil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil og 11,8 mg oteracil (som salt).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler

42 kapsler

84 kapsler

126 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Brukes oralt.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nordic Group BV, Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

Teysuno 15mg/4,35 mg/11,8 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kapsler
tegafurum/gimeracilum/oteracilum

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nordic Group BV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg harde kapsler
tegafur/gimeracil/oteracil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil og 15,8 mg oteracil (som salt).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler

42 kapsler

84 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Brukes oralt.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nordic Group BV, Siriusdreef 22, 2132 WT Hoofddorp, Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

Teysuno 20mg/5,8 mg/15,8 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kapsler
tegafurum/gimeracilum/oteracilum

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nordic Group BV

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg harde kapsler

tegafur/gimeracil/oteracil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Teysuno er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Teysuno
3. Hvordan du bruker Teysuno
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Teysuno
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Teysuno er og hva det brukes mot

Teysuno inneholder virkestoffene tegafur, gimeracil og oteracil.

Teysuno tilhører fluoropyrimidinklassen av legemidler kjent som “antineoplastiske legemidler” som stopper veksten av kreftceller.

Teysuno forskrives av leger til behandling av voksne med avansert kreft i magen (magesekken) og skal tas sammen med cisplatin, som er et annet legemiddel mot kreft.

2. Hva du må vite før du bruker Teysuno

Bruk ikke Teysuno hvis du:

- er allergisk overfor tegafur, gimeracil, oteracil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- tar andre fluoropyrimidinlegemidler mot kreft slik som fluorouracil og capecitabin eller har hatt alvorlige og uventede bivirkninger av fluoropyrimidiner
- har en kjent genetisk svikt i enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD)
- er gravid eller ammer
- har alvorlige blodsykdommer
- har nyresykdom som krever dialyse
- er i behandling eller er blitt behandlet i løpet av de 4 siste uker med sorivudin, brivudin eller en tilsvarende klasse av legemidler mot virus.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din før du bruker Teysuno hvis du har:

- blodsykdommer
- nyresykdommer
- mage- eller tarmproblemer slik som smerter, diaré, oppkast og uttørring (dehydrering)
- øyesykdommer slik som ”tørre øyne” eller økt tåreflod

- en nåværende eller tidligere leverinfeksjon med hepatitt B-virus, fordi legen din muligens ønsker å følge deg opp nærmere

Barn og ungdom

Teysuno anbefales ikke til barn under 18 år.

Andre legemidler og Teysuno

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du skal være særlig forsiktig hvis du tar noe av følgende:

- andre fluoropyrimidinbaserte legemidler, som for eksempel soppmidlet flucytosin. Teysuno kan ikke brukes som erstatning for andre orale fluoropyrimidinbaserte legemidler.
- midler mot virus, som for eksempel brivudin eller sorivudin
- hemmere av enzymet CYP2A6 som aktiverer Teysuno, slik som tranlylcypromin og metoksalen
- folsyre (brukes ofte i kjemoterapi sammen med metotreksat)
- blodfortynnende legemidler: kumarinderiverte antikoagulantia som for eksempel warfarin
- legemidler til behandling av anfall og tremor (skjelving), som for eksempel fenytoin
- legemidler til behandling av urinsyregikt, som for eksempel allopurinol

Inntak av Teysuno sammen med mat og drikke

Teysuno bør tas minst 1 time før eller 1 time etter et måltid.

Graviditet og amming

Før du begynner behandlingen må du fortelle legen eller apoteket om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke ta Teysuno hvis du er gravid eller tror at du kan være det.

Under og opp til 6 måneder etter behandling med Teysuno må du bruke prevensjon. Hvis du blir gravid i løpet av denne tiden må du informere legen.

Du må ikke amme hvis du tar Teysuno.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen legemidler.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner da Teysuno kan gjøre deg trett, kvalm eller gi deg tåkesyn. Rådfør deg med lege hvis du er i tvil.

Teysuno inneholder laktose (en sukertype)

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Teysuno

Bruk alltid Teysuno nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil fortelle deg hvilken dose du skal ha, når du skal ta den og hvor lenge du skal ta den. Teysunodosen vil bli bestemt av legen din, basert på din vekt og høyde. Legen din kan redusere dosen hvis du får bivirkninger som er for alvorlige.

Teysuno-kapslene skal svelges hele med vann minst 1 time før eller 1 time etter et måltid. Teysuno må tas 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Vanligvis tas Teysuno-kapslene i 21 dager etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager (når det ikke skal tas noen kapsler). Denne 28-dagersperioden er en behandlingssyklus. Behandlingssyklusene skal gjentas.

Teysuno vil bli gitt sammen med et annet legemiddel mot kreft som kalles cisplatin. Du skal slutte å ta cisplatin etter 6 behandlingssykluser. Du kan fortsette med Teysuno etter at du har sluttet med cisplatin.

Dersom du tar for mye Teysuno

Hvis du tar flere kapsler enn du skal, må du kontakte lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Teysuno

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. I stedet skal du fortsette med din doseringsplan og snakke med legen din.

Dersom du avbryter behandling med Teysuno

Det er ingen bivirkninger som følger avbrytelse av behandling med Teysuno. I tilfelle du bruker blodfortynnende midler eller legemidler mot anfall (kramper), kan avbrytelse av Teysuno-behandlingen medføre at legen må justere dosen på disse legemidlene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Teysuno forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Mens det er lett for pasientene å identifisere enkelte symptomer som bivirkninger, kan det være påkrevet med en blodprøve for å påvise andre symptomer. Legen din vil diskutere dette med deg og forklare mulig risiko og nytte av behandlingen.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppleves av flere enn 1 av 10 personer) omfatter:

- **Diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse**
 - Hvis du opplever diaré mer enn 4 ganger om dagen eller midt på natten eller hvis du opplever sår munn samtidig med diaré skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
 - Hvis du opplever diaré, unngå fiberrik, fettrik og krydret mat.
 - Drikk rikelig med væske mellom måltidene for å erstatte tapt væske og unngå dehydrering, lavt blodvolum og ubalanse i salter eller kjemiske stoffer i blodet.
 - Hvis du får kvalme og kaster opp en dose av legemidlet skal du fortelle legen det. Du skal ikke erstatte en dose som er kastet opp med en ny dose.
 - Hvis du kaster opp mer enn 2 ganger i løpet av 24 timer, skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
 - For å lindre kvalme og oppkast:
 - Legg deg ned eller ta noen dype åndedrag hvis du føler deg kvalm
 - Unngå stramme klær
- **Lavt antall røde blodceller** som fører til anemi:
 - Du kan ha symptomer slik som kalde hender og føtter, se blek ut, være svimmel, trett (fatigue) og andpusten.
 - Hvis du opplever noen av de symptomene som er nevnt ovenfor skal du forsøke å ikke anstrenge deg så mye og få tilstrekkelig hvile og søvn.
- **Lavt antall hvite blodceller** som kan føre til økt risiko for lokale betennelser (for eksempel i munn, lunger, urinveier) eller infeksjoner i blodet.
 - Du kan få symptomer som feber, frysninger, hoste, sår hals.
 - Hvis du får feber på 38,5 ° C eller mer, skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
 - For å forhindre infeksjoner skal du holde deg unna overfylte steder, gurgle munn og svelg når du kommer hjem, vaske hender før måltid og før og etter at du har vært på toalettet.
- **Lavt antall trombocytter** som fører til økt blødningsrisiko:

- Hvis du blør fra huden, munnen (på grunn av tannpuss), nese, luftveier, mage, tarm etc, skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
- For å forhindre blødninger skal du unngå hardt arbeid og anstrengende idrett for å forhindre skader og skrubbsår. Gå med løse og ledige klær for å beskytte huden. Puss tenner og nese forsiktig.
- **Appetittap (anoreksi)** kan føre til vekttap og dehydrering
 - Du kan bli dehydrert hvis du ikke spiser og/eller drikker nok vann.
 - Hvis du blir dehydrert kan du få symptomer slik som tørr munn, svakhet, tørr hud, svimmelhet og kramper.
 - Prøv å spise hyppige små måltider. Unngå fet mat som lukter sterkt. Selv om du ikke er sulten skal du fortsette å spise så mye som du kan for å få i deg nok næring.
 - Hvis du føler deg trett og har feber samtidig med appetittap skal du kontakte lege umiddelbart.
- **Nervelidelser:** Du kan oppleve nummenhet, prikking, smerte, unormale fornemmelser, svake muskler, risting eller bevegelingsvansker.
- **Svakhet og tretthet (fatigue)** som kan være bivirkninger på grunn av andre legemidler.

Vanlige bivirkninger (kan oppleves av 1 til 10 av 100 personer) omfatter:

- **Nerver:** hodepine, svimmelhet, søvnighet, smaksforandringer
- **Øye:** øyeproblemer, ubehag på grunn av økt eller redusert tåreflod, synsproblemer, alvorlig sykdom med blemmer på øynene, slitasje på "overflatehinnen" på øyet (erosjon i hornhinnen).
- **Øre:** hørselsproblemer
- **Blodkar:** høyt eller lavt blodtrykk, blodpropp i ben eller lunge
- **Luftveier:** andpustenhet, hoste
- **Mage og munn:** munntørrhet, sår i munnen, halsen eller spiserøret, hikke, magesmerter, fordøyelsvansker, betennelse i mage eller tarm, perforasjon av mage, tynntarm eller tykktarm.
- **Lever:** gule øyne og gul hud, forandringer i blodprøver som viser hvordan leveren virker.
- **Hud:** håravfall, kløe, utslett eller dermatitt, hudreaksjon, tørr hud, hånd-og-fot-reaksjon (smerte, hevelse og rødhet på hender og/eller føtter), pigmenterte hudpartier.
- **Nyre:** redusert urinvolum, forandringer i blodprøver som viser hvordan nyrene virker, nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt
- **Andre:** frysninger, vektreduksjon, hevelse i spesielle områder og smerter i muskler og skjelett

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppleves av 1 til 10 av 1000 personer) omfatter:

- **Mentalt:** hører og ser ting som ikke er der, personlighetsforandring, ute av stand til å sitte stille, forvirring, nervøsitet, depresjon, seksuell dysfunksjon
- **Nerver:** stemmeforstyrrelser, ute av stand til å snakke og forstå ord, hukommelsvansker, ustødig gange, balanseproblemer, svakhet på den ene side av kroppen, søvnighet, nervebetennelse, forandret luktesans, nedsatt hjernefunksjon, besvimelser, bevissthetstap, slag, anfall
- **Øye:** kløende og røde øyne, allergiske øyereaksjoner, nedfall av øvre øyelokk
- **Øre:** vertigo (spinnende fornemmelse), øretetthet, ubehag i øret
- **Hjerte:** uregelmessige eller hurtige hjerteslag, brystsmerte, oppsamling av overflødig væske rundt hjertet, hjerteinfarkt, hjertesvikt
- **Blodkar:** betennelse i vene (blodåre), hetetokter
- **Luftveier:** rennende nese, stemmeforstyrrelse, nesetetthet, rødhet i svelget, hørsnue
- **Mage og munn:** væske i buken, gastroøsofagal reflukssykdom, økt spyttsekresjon, utstrakt raping og gulping, leppebetennelse, gastrointestinal lidelse, smerter i munnen, unormale sammentrekninger av musklene i spiserøret, blokkering av mage og tarm, magesår, økt mengde bindevev bak bukhinnen, tenner som sprekker lett eller går i stykker, svelgevansker, lidelser i spyttkjertel, hemorroider
- **Hud:** tap av hudfarge, hud som flasser av, økt behåring av kroppen, krymping av negler, kraftig svetting
- **Generelt:** forverret allmenntilstand, vektøkning, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet,

- kreftsmerte og blødning, svikt i flere organer
- **Forandringer i blodprøver:** høyt blodsukker, høyt lipidnivå i blodet, forandringer i koagulasjonstid, stort antall blodceller, lavt eller høyt proteinnivå
- **Andre:** hyppig vannlating, blod i urinen, nakkesmerter, ryggsmarter, brystsmarter, muskelstivhet eller kramper, hevelse i ledd, ubehag i ledd, muskelsvakhet, leddgikt og smerte

Sjeldne bivirkninger (kan oppleves av 1 til 10 av 10 000 personer) og svært sjeldne bivirkninger (kan oppleves av færre enn 1 av 10 000 personer) omfatter:

- akutt leversvikt
- infeksjon i bukspyttkjertel
- nedbrytning av muskler
- tap av luktesans
- solallergi
- utbredte blodpropper og blødninger
- sykdom som påvirker den hvite massen i hjernen
- alvorlig sykdom med blemmedannelse på hud, munn og kjønnsdeler
- tilbakefall (reaktivering) av hepatitt B-infeksjon når du tidligere har hatt hepatitt B (en leverinfeksjon)

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Hvis noen av bivirkningene blir alvorlige skal du avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Teysuno

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken (etter Utløpsdato) og blisterpakningen (etter EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Teysuno

- Virkestoffer er tegafur, gimeracil og oteracil. Hver harde kapsel inneholder 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil og 11,8 mg oteracil (som monokalium).
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinhold: Laktosemonohydrat, magnesiumstearat

Kapselskjell: gelatin, jernoksid rødt (E172), titandioksid (E171), natriumlaurylsulfat, talkum
Blekk: jernoksid rødt (E172), jernoksid gult, Indigokarmin (E132), carnaubavoks, bleket
skjellakk, glyserolmonooleat

Hvordan Teysuno ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene har en hvit bunn og en ugjennomsiktig, brun topp påtrykt "TC448" i grått. De leveres i blisterpakninger som hver inneholder 14 kapsler.

Hver pakning inneholder enten 42 kapsler, 84 kapsler eller 126 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederland

Tilvirkere

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nederland

QPharma AB
Agneslundsvagen 27
P.O. Box 590
SE-201 25 Malmö
Sverige

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Nordic Pharma
Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224
info@nordicpharma.be

Lietuva

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Tél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

България

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Luxembourg/Luxemburg

Nordic Pharma
Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224
info@nordicpharma.be

Česká republika

{ NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Magyarország

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Danmark

Nordic Drugs
Tlf: +45 70 20 08 40
info@nordicdrugs.dk

Malta

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Tél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Deutschland

Nederland

Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Eesti

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: +30 210 6136332
info@aenorasis.gr

España

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

France

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Hrvatska

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ireland

Nordic Pharma Ireland
Tel: +353 (0)1 400 4141
info@nordicpharma.ie

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Nordic Pharma
Tel: +39 (0)2 753 2629
info@nordicpharma.it

Κύπρος

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Latvija

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Nordic Pharma BV
Tel: +31 (0)35 54 80 580
info@nordicpharma.nl

Norge

Nordic Drugs
Tlf: +46 40-36 66 00
info@nordicdrugs.no

Österreich

Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Polska

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Portugal

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

România

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Slovenija

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Slovenská republika

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Suomi/Finland

Nordic Drugs
Puh/Tel: +358 (0)10 231 1040
info@nordicdrugs.fi

Sverige

Nordic Drugs AB
Tel: +46 (0)40 36 66 00
info@nordicdrugs.se

United Kingdom

Nordic Pharma
Tel: +44 (0) 118 207 9160
info@nordicpharma.co.uk

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg harde kapsler tegafur/gimeracil/oteracil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Teysuno er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Teysuno
3. Hvordan du bruker Teysuno
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Teysuno
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Teysuno er og hva det brukes mot

Teysuno inneholder virkestoffene tegafur, gimeracil og oteracil.

Teysuno tilhører fluoropyrimidinklassen av legemidler kjent som “antineoplastiske legemidler” som stopper veksten av kreftceller.

Teysuno forskrives av leger til behandling av voksne med avansert kreft i magen (magesekken) og skal tas sammen med cisplatin, som er et annet legemiddel mot kreft.

2. Hva du må vite før du bruker Teysuno

Bruk ikke Teysuno hvis du:

- er allergisk overfor tegafur, gimeracil, oteracil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (oppført i avsnitt 6).
- tar andre fluoropyrimidinlegemidler mot kreft slik som fluorouracil og capecitabin eller har hatt alvorlige og uventede bivirkninger av fluoropyrimidiner
- har en kjent genetisk svikt i enzymet dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD)
- er gravid eller ammer
- har alvorlige blodsykdommer
- har nyresykdom som krever dialyse
- er i behandling eller er blitt behandlet i løpet av de 4 siste uker med sorivudin, brivudin eller en tilsvarende klasse av legemidler mot virus.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din før du bruker Teysuno hvis du har:

- blodsykdommer
- nyresykdommer
- mage- eller tarmproblemer slik som smerte, diaré, oppkast og uttørring (dehydrering)
- øyesykdommer slik som ”tørre øyne” eller økt tåreflod
- en nåværende eller tidligere leverinfeksjon med hepatitt B-virus, fordi legen din muligens ønsker å følge deg opp nærmere.

Barn og ungdom

Teysuno anbefales ikke til barn under 18 år.

Bruk av andre legemidler sammen med og Teysuno

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du skal være særlig forsiktig hvis du tar noe av følgende:

- andre fluoropyrimidinbaserte legemidler, som for eksempel soppmidlet flucytosin. Teysuno kan ikke brukes som erstatning for andre orale fluoropyrimidinbaserte legemidler.
- midler mot virus som for eksempel brivudin eller sorivudin
- hemmere av enzymet CYP2A6 som aktiverer Teysuno, slik som tranylcypromin og metoksalen
- folsyre (brukes ofte i kjemoterapi sammen med metotreksat)
- blodfortynnende legemidler: kumarinderiverte antikoagulantia, som for eksempel warfarin
- legemidler til behandling av anfall og tremor (skjelving), som for eksempel fenytoin
- legemidler til behandling av urinsyregikt, som for eksempel allopurinol

Inntak av Teysuno sammen med mat og drikke

Teysuno bør tas minst 1 time før eller 1 time etter et måltid.

Graviditet og amming.

Før du begynner behandlingen må du fortelle legen eller apoteket om du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke ta Teysuno hvis du er gravid eller tror at du kan være det.

Under og opp til 6 måneder etter behandling med Teysuno må du bruke prevensjon. Hvis du blir gravid i løpet av denne tiden må du informere legen.

Du må ikke amme hvis du tar Teysuno.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen legemidler.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner da Teysuno kan gjøre deg trett, kvalm eller gi deg tåkesyn. Rådfør deg med lege hvis du er i tvil.

Teysuno inneholder laktose (en sukkertype)

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Teysuno

Bruk alltid Teysuno nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen din vil fortelle deg hvilken dose du skal ha, når du skal ta den og hvor lenge du skal ta den. Teysunodosen vil bli bestemt av legen din, basert på din vekt og høyde. Legen din kan redusere dosen hvis du får bivirkninger som er for alvorlige.

Teysuno-kapslene skal svelges hele med vann minst 1 time før eller 1 time etter et måltid. Teysuno må tas 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Vanligvis tas Teysuno-kapslene i 21 dager etterfulgt av en hvileperiode på 7 dager (når det ikke skal tas noen kapsler). Denne 28-dagersperioden er en behandlingssyklus. Behandlingssyklusene skal gjentas

Teysuno vil bli gitt sammen med et annet legemiddel mot kreft som kalles cisplatin. Du skal slutte å ta cisplatin etter 6 behandlingssykluser. Du kan fortsette med Teysuno etter at du har sluttet med cisplatin.

Dersom du tar for mye Teysuno

Hvis du ta flere kapsler enn du skal, må du kontakte lege umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Teysuno

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. I stedet skal du fortsette med din doseringsplan og snakke med legen din.

Dersom du avbryter behandling med Teysuno

Det er ingen bivirkninger som følger avbrytelse av behandling med Teysuno. I tilfelle du bruker blodfortynnende midler eller legemidler mot anfall (kramper) kan avbrytelse av Teysuno-behandlingen medføre at legen må justere dosen på disse legemidlene.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Teysuno forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Mens det er lett for pasientene å identifisere enkelte symptomer som bivirkninger, kan det være påkrevet med en blodprøve for å påvise andre symptomer. Legen din vil diskutere dette med deg og forklare mulig risiko og nytte av behandlingen.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppleves av flere enn 1 av 10 personer) omfatter:

- **Diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse**
 - o Hvis du opplever diaré mer enn 4 ganger om dagen eller midt på natten eller hvis du opplever sår munn samtidig med diaréen skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
 - o Hvis du opplever diaré, unngå fiberrik, fettrik og krydret mat.
 - o Drikk rikelig med væske mellom måltidene for å erstatte tapt væske og unngå dehydrering, lavt blodvolum og ubalanse i salter eller kjemiske stoffer i blodet.
 - o Hvis du får kvalme og kaster opp en dose av legemidlet skal du fortelle legen det. Du skal ikke erstatte en dose som er kastet opp med en ny dose.
 - o Hvis du kaster opp mer enn 2 ganger i løpet av 24 timer, skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
 - o For å lindre kvalme og oppkast:
 - Legg deg ned eller ta noen dype åndedrag hvis du føler deg kvalm
 - Unngå stramme klær
- **Lavt antall røde blodceller** som fører til anemi:
 - o Du kan ha symptomer slik som kalde hender og føtter, se blek ut, være svimmel, trett (fatigue) og andpusten.
 - o Hvis du opplever noen av de symptomene som er nevnt ovenfor skal du forsøke å ikke anstrenge deg så mye og få tilstrekkelig hvile og søvn.
- **Lavt antall hvite blodceller** som kan føre til økt risiko for lokale betennelser (for eksempel i munn, lunger, urinveier) eller infeksjoner i blodet.
 - o Du kan få symptomer som feber, frysninger, hoste, sår hals.
 - o Hvis du får feber på 38,5 ° C eller mer, skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
 - o For å forhindre infeksjoner skal du holde deg unna overfylte steder, gurgle munn og svelg når du kommer hjem, vaske hender før måltid og før og etter at du har vært på toalettet.
- **Lavt antall trombocytter** som fører til økt blødningsrisiko:
 - o Hvis du blør fra huden, munnen (på grunn av tannpuss), nese, luftveier, mage, tarm etc, skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**
 - o For å forhindre blødninger skal du unngå hardt arbeid og anstrengende idrett for å forhindre skader og skrubbsår. Gå med løse og ledige klær for å beskytte huden. Puss tenner og nese forsiktig.

- **Appetittap (anoreksi)** kan føre til vekttap og dehydrering
 - o Du kan bli dehydrert hvis du ikke spiser og/eller drikker nok vann.
 - o Hvis du blir dehydrert kan du få symptomer slik som tørr munn, svakhet, tørr hud, svimmelhet og kramper.
 - o Prøv å spise hyppige små måltider. Unngå fet mat som lukter sterkt. Selv om du ikke er sulten skal du fortsette å spise så mye som du kan for å få i deg nok næring.
 - o Hvis du føler deg trett og har feber samtidig med appetittap skal du kontakte lege umiddelbart.
- **Nervelidelser:** Du kan oppleve nummenhet, prikking, smerte, unormale fornemmelser, svake muskler, risting eller bevegelsvansker.
- **Svakhet og tretthet (fatigue)** som kan være bivirkninger på grunn av andre legemidler.

Vanlige bivirkninger (kan oppleves av 1 til 10 av 100 personer) omfatter:

- **Nerver:** hodepine, svimmelhet, søvnighet, smaksforandringer
- **Øye:** øye problemer, ubehag på grunn av økt eller redusert tåreflod, synsproblemer, alvorlig sykdom med blommer på øynene, slitasje på "overflatehinnen" på øyet (erosjon i hornhinnen).
- **Øre:** hørselsproblemer
- **Blodkar:** høyt eller lavt blodtrykk, blodpropp i ben eller lunge
- **Luftveier:** andpustenhet
- **Mage og munn:** sår i munnen, halsen eller spiserøret, hikke, magesmerter, fordøyelsvansker, betennelse i mage eller tarm, perforasjon av mage, tynntarm eller tykktarm.
- **Lever:** gule øyne og gul hud, forandringer i blodprøver som viser hvordan leveren virker.
- **Hud:** håravfall, kløe, utslett (eller dermatitt, hudreaksjon), tørr hud, hånd-og-fotreaksjon (smerte, hevelse og rødhet på hender og/eller føtter), pigmenterte hudpartier.
- **Nyre:** redusert urinvolum, forandringer i blodprøver som viser hvordan nyrene virker, nedsatt nyrefunksjon og nyresvikt
- **Andre:** frysninger, vektreduksjon, hevelse i spesielle områder og smerter i muskler og skjelett

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppleves av 1 til 10 av 1 000 personer) omfatter:

- **Mentalt:** hører og ser neon ting som ikke er der, personlighetsforandring, ute av stand til å sitte stille, forvirring, nervøsitet, depresjon, seksuell dysfunksjon
- **Nerver:** stemmeforstyrrelser, ute av stand til å snakke og forstå ord, hukommelsvansker, ustødig gange, balanseproblemer, svakhet på den ene side av kroppen, søvnighet, nervebetennelse, forandret luktesans, nedsatt hjernefunksjon, besvimelser, bevissthetstap, slag, anfall
- **Øye:** kløende og røde øyne, allergiske øyereaksjoner, nedfall av øvre øyelokk
- **Øre:** vertigo (spinnende fornemmelse), øretetthet, ubehag i øret
- **Hjerte:** uregelmessige eller hurtige hjerteslag, brystsmerte, oppsamling av overflødig væske rundt hjertet, hjerteinfarkt, hjertesvikt
- **Blodkar:** betennelse i vene (blodåre), hetetokter
- **Luftveier:** rennende nese, stemmeforstyrrelse, nesetetthet, rødhet i svelget, hørsnue
- **Mage og munn:** væske i buken, gastroøsofagal reflukssykdom, økt spyttsekresjon, utstrakt raping og gulping, leppebetennelse, gastrointestinal lidelse, smerter i munnen, unormale sammentrekninger av musklene i spiserøret, blokkering av mage og tarm, magesår, økt mengde bindevev bak bukhinnen, tenner som sprekker lett eller går i stykker, svelgevansker, lidelser i spyttkjertel
- **Hud:** tap av hudfarge, hud som flasser av, økt behåring av kroppen, krymping av negler, kraftig svetting
- **Generelt:** forverret allmenntilstand, vektøkning, rødhet og hevelse på injeksjonsstedet, kreftsmerte og blødning, svikt i flere organer
- **Forandringer i blodprøver:** høyt blodsukker, høyt lipidnivå i blodet, forandringer i koagulasjonstid, stort antall blodceller, lavt eller høyt proteinnivå
- **Andre:** hyppig vannlating, blod i urinen, nakkesmerter, ryggsmarter, brystsmarter, muskelstivhet eller kramper, hevelse i ledd, ubehag i ledd, leddgikt og smerte

Sjeldne bivirkninger (kan oppleves av 1 til 10 av 10 000 personer) og svært sjeldne bivirkninger (kan oppleves av færre enn 1 av 10 000 personer) omfatter:

- akutt leversvikt
- infeksjon i bukspyttkjertel
- nedbrytning av muskler
- tap av luktesans
- solallergi
- utbredte blodpropper og blødninger
- sykdom som påvirker den hvite massen i hjernen
- alvorlig sykdom med blemmedannelse på hud, munn og kjønnsdeler
- tilbakefall (reaktivering) av hepatitt B-infeksjon når du tidligere har hatt hepatitt B (en leverinfeksjon)

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Hvis noen av bivirkningene blir alvorlige skal du **avbryte behandlingen med Teysuno og kontakte lege umiddelbart.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Teysuno

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken (etter Utløpsdato) og blisterpakningen (etter EXP). Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Teysuno

- Virkestoffer er tegafur, gimeracil og oteracil.
Hver harde kapsel inneholder 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil og 15,8 mg oteracil (som monokalium).
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold: Laktosemonohydrat, magnesiumstearat
Kapselskjell: gelatin, titandioksid (E171), natriumlaurylsulfat, talkum
Blekk: jernoksid rødt (E172), jernoksid gult, Indigokarmin (E132), carnaubavoks, bleket skjellakk, glyserolmonooleat

Hvordan Teysuno ser ut og innholdet i pakningen

De harde kapslene har en hvit bunn og en hvit topp påtrykt ”TC442” i grått. De leveres i blisterpakninger med 14 kapsler i hver pakning.

Hver pakning inneholder 42 kapsler eller 84 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederland

Tilvirkere

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nederland

QPharma AB
Agneslundsvagen 27
P.O. Box 590
SE-201 25 Malmö
Sverige

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Nordic Pharma
Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224
info@nordicpharma.be

Lietuva

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Tél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

България

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Luxembourg/Luxemburg

Nordic Pharma
Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224
info@nordicpharma.be

Česká republika

{ NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Magyarország

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Danmark

Nordic Drugs
Tlf: +45 70 20 08 40
info@nordicdrugs.dk

Malta

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Tél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Deutschland

Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Nederland

Nordic Pharma BV
Tel: +31 (0)35 54 80 580
info@nordicpharma.nl

Eesti

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: +30 210 6136332
info@aenorasis.gr

España

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

France

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Hrvatska

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ireland

Nordic Pharma Ireland
Tel: +353 (0)1 400 4141
info@nordicpharma.ie

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Nordic Pharma
Tel: +39 (0)2 753 2629
info@nordicpharma.it

Κύπρος

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Latvija

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Norge

Nordic Drugs
Tlf: +46 40-36 66 00
info@nordicdrugs.no

Österreich

Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Polska

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Portugal

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

România

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Slovenija

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Slovenská republika

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Suomi/Finland

Nordic Drugs
Puh/Tel: +358 (0)10 231 1040
info@nordicdrugs.fi

Sverige

Nordic Drugs AB
Tel: +46 (0)40 36 66 00
info@nordicdrugs.se

United Kingdom

Nordic Pharma
Tel: +44 (0) 118 207 9160
info@nordicpharma.co.uk

De tte pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg IV

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for
markedsføringstillatelse(n)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for gimeracil/oteracilmonokalium/tegafur har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på den samlede gjennomgangen av tilfellene med reaktivering av hepatitt B fra data etter markedsføring og ett tilfelle fra kliniske studier, kan det ikke utelukkes en mulig tilknytning mellom Teysuno og forekomst av reaktivering av hepatitt B. PRAC anså det derfor nødvendig å oppdatere produktinformasjonen for å ta med denne bivirkningen, og reaktivering av HBV er nå inkludert i kapittel 4.4 og 4.8 i preparatomtalen og i pakningsvedlegget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for gimeracil/oteracilmonokalium/tegafur mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder gimeracil/oteracilmonokalium/tegafur er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelse(n).