

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil och 11,8 mg oteracil (som monokalium).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 70,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Kapseln har en ogenomskinlig vit underdel och en ogenomskinlig brun överdel märkt med "TC448" i grått.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Teysuno är avsett för vuxna för behandling av avancerad magsäckscancer när det ges i kombination med cisplatin (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Teysuno ska endast förskrivas av behörig läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter med antineoplastiska läkemedel.

Dosering

Rekommenderad standarddos av Teysuno vid administrering i kombination med cisplatin är 25 mg/m² (uttryckt som tegafurinneåll) två gånger dagligen, morgon och kväll, under 21 dagar i rad följt av 7 dagars vila (1 behandlingscykel). Denna behandlingscykel upprepas var 4:e vecka.

Standarddos och reducerade doser av Teysuno och cisplatin, samt beräkningar baserade på kroppsytå för doser av Teysuno som ges i kombination med cisplatin anges i tabell 1 respektive tabell 2. Patientens kroppsytå måste räknas om och dosen av Teysuno justeras i enlighet därmed om patientens vikt ökar eller minskar med ≥10 % i förhållande till den som användes för de tidigare beräkningarna av kroppsytan och om förändringen uppenbarligen inte har samband med vätskeretention.

Rekommenderad dos av cisplatin med denna regim är 75 mg/m² genom intravenös infusion som ges en gång var 4:e vecka. Behandlingen med cisplatin ska avbrytas efter 6 cykler utan att behandlingen med Teysuno avbryts. Om behandlingen med cisplatin avbryts före 6 cykler kan behandling med Teysuno enbart återupptas om kriterierna för omstart är uppfyllda.

Patienter som behandlas med Teysuno i kombination med cisplatin ska övervakas noggrant och laborietester, omfattande hematologi, leverfunktion, njurfunktion och serumelektrolyter, ska göras med täta mellanrum. Behandlingen ska avbrytas om progressiv sjukdom eller oacceptabel toxicitet observeras.

Se produktresumén för cisplatin när det gäller hyperhydrering före behandling.

Patienterna ska ges polikliniska recept på antiemetika och antidiarrémedel.

Doser av Teysuno

Tabell 1: Standarddos och tillåtna dosreduktioner för Teysuno och/eller cisplatin

Läkemedel	Standarddos (mg/m ²)		Dosreduktion 1 (mg/m ²)		Dosreduktion 2 (mg/m ²)
Teysono	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
och/eller					
cisplatin	75	→	60	→	45
^a Uttryckt som tegafurinneåll.					

Dosberäkningar för Teysuno

Tabell 2: Beräkningar av standarddos och reducerade doser baserade på kroppsytan (m²)

Dos av Teysuno	Varje dos i mg (varje dosering) ^a	Total daglig dos i mg ^a	Antal kapslar för varje dos (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/vit)	20 mg kapsel ^a (vit)
Standarddos^a: 25 mg/m²				
Kroppsytan ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
Kroppsytan = 2,10–2,29 m ²	55	110	1	2
Kroppsytan = 1,90–2,09 m ²	50	100	2	1
Kroppsytan = 1,70–1,89 m ²	45	90	3	0
Kroppsytan = 1,50–1,69 m ²	40	80	0	2
Kroppsytan = 1,30–1,49 m ²	35	70	1	1
Kroppsytan ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Första dosreduktionen^a: till 20 mg/m²				
Kroppsytan ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
Kroppsytan = 1,88–2,12 m ²	40	80	0	2
Kroppsytan = 1,63–1,87 m ²	35	70	1	1
Kroppsytan = 1,30–1,62 m ²	30	60	2	0
Kroppsytan ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Andra dosreduktionen^a: till 15 mg/m²				
Kroppsytan ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
Kroppsytan = 1,67–2,16 m ²	30	60	2	0
Kroppsytan = 1,30–1,66 m ²	20	40	0	1
Kroppsytan ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Beräkna kroppsytan med 2 decimaler.				
^a Uttryckt som tegafurinneåll.				

Justeringar under behandling

Allmänt

Toxicitet på grund av administrering av Teysuno ska hanteras med symtomatisk behandling och/eller avbrytande av behandling eller dosreduktion. Patienter som tar Teysuno ska informeras om riskerna och instrueras att omedelbart kontakta sin läkare om måttlig eller svår toxicitet uppstår.

Doser som hoppats över på grund av toxicitet ersätts inte och om patienten kräks efter att ha tagit en dos ska denna dos inte ersättas.

När dosen av Teysuno har reducerats ska den inte höjas igen.

Kriterier för dosmodifiering av Teysuno

Dosmodifieringar på grund av toxicitet ska ske enligt tabell 1, 3, 4 och 5. Högst två dosreduktioner i följd för varje läkemedel, så som beskrivs i tabell 1, kan göras vid toxicitet. Varje dosreduktion leder till ungefär 20–25 % reduktion av dosen. Se tabell 2 för information om antalet Teysuno kapslar som ska administreras för varje dosnivå. Angående minimikriterier för att återuppta behandling med Teysuno, se tabell 6.

Dosmodifieringar av Teysuno på grund av toxicitet när det används i kombination med cisplatin kan ske på två sätt.

Under en 4-veckors behandlingscykel

Teysuno ska endast ges dag 1 till 21 i varje cykel, dvs. behandling ska inte ges dag 22 till 28 i en cykel. Missade behandlingsdagar i en cykel då läkemedlet inte gavs på grund av toxicitet ska inte ersättas.

Under en behandlingscykel ska dosjustering genomföras för varje enskilt läkemedel som bedöms ha orsakssamband med toxiciteten, om en sådan distinktion kan göras. Om båda läkemedlen bedöms orsaka toxiciteten eller om det inte är möjligt att särskilja dem, så ska dosreduktion genomföras för båda i enlighet med rekommenderat dosreduktionsschema.

Vid initiering av efterföljande behandlingscykler

Om det är indicerat att skjuta upp behandlingen med antingen Teysuno eller cisplatin, ska administrering av båda läkemedlen då skjutas upp tills kraven för att starta om båda har uppfyllts, såvida inte behandlingen med ett av de två läkemedlen har upphört permanent.

Dosmodifieringar av Teysuno på grund av biverkningar i allmänhet, med undantag för hematologiska och renala toxiciteter

Tabell 3: Dosreduktionsschema för Teysuno vid behandlingsrelaterade toxiciteter i allmänhet, med undantag för hematologiska och renala toxiciteter

Toxicitetsgrader^a	Förändringar av dosen av Teysuno inom en 21-dagars behandlingscykel	Justering av dosen av Teysuno för nästa dos/nästa cykel
Grad 1		
All förekomst	Behåll behandling på samma dosnivå	Ingen
Grad 2^{b,c}		
All förekomst	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Ingen
Grad 3 eller högre^c		
Första förekomsten	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Reducera med 1 dosnivå i förhållande till tidigare nivå
Andra förekomsten	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Reducera med 1 dosnivå i förhållande till tidigare nivå
Tredje förekomsten	Avbryt behandling	Avbryt behandling
^a Enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0. ^b Vid illamående och/eller kräkningar av grad 2 ska den antiemetiska behandlingen optimeras innan behandling med Teysuno skjuts upp. ^c Efter den behandlande läkarens bedömning kan patienterna fortsätta med behandling utan dosreduktion eller avbrytande på grund av biverkningar (oavsett grad) som bedöms ha låg sannolikhet för att bli allvarliga eller livshotande (t.ex. alopeci, förändringar i sexuell funktion och torr hud).		

Dosmodifieringar på grund av renala toxiciteter

Kreatininclearance (CrCl) måste bestämmas för varje cykel före behandlingsstart dag 1.

Tabell 4: Dosmodifieringar av Teysuno och cisplatin relaterade till kreatininclearancevärden i början av en behandlingscykel

Kreatininclearance	Modifiering av dosen av Teysuno vid start av behandlingscykeln	Modifiering av dosen av cisplatin vid start av behandlingscykeln
≥50 ml/min	Ingen dosmodifiering	Ingen dosmodifiering
30–49 ml/min	Börja behandling med dosen reducerad en nivå	Börja cisplatinbehandling med 50 % dosreduktion i förhållande till den tidigare cykeln
<30 ml/min ^a	Skjut upp behandling tills kriteriet (≥30 ml/min) för att återuppta behandling uppfylls och starta därefter behandling med dosen reducerad en nivå	Skjut upp cisplatinbehandling tills kriteriet (≥30 ml/min) för att återuppta behandling uppfylls och starta därefter behandling med 50 % dosreduktion i förhållande till den tidigare behandlingscykeln
^a Teysuno-behandling rekommenderas inte för patienter med CrCl <30 ml/min såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna. Se ” <i>Dosmodifieringar för speciella populationer / Nedsatt njurfunktion</i> ” för vägledning.		

Dosmodifieringar på grund av hematologiska toxiciteter

Tabell 5: Hematologiska toxiciteter som medför att behandling med Teysuno ska skjutas upp

Enheter	Neutrofiler	Trombocyter	Hemoglobin	Modifiering av dosen av Teysuno
IE	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Skjut upp behandling tills kriteriet för att återuppta behandling uppfyllts (se tabell 6) och återuppta därefter behandling med dosen reducerad en nivå.

Kriterier för att återuppta behandling med Teysuno

Tabell 6: Minimikriterier för att återuppta behandling med Teysuno efter att den skjutits upp på grund av toxicitet

Icke-hematologiska	Hematologiska
Utgångsvärde eller grad 1	Trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/l$
Beräknad kreatininclearance ≥ 30 ml/min ^a	Neutrofiler $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2$ mmol/l
CrCl måste beräknas i början av varje cykel innan behandling med Teysuno påbörjas dag 1.	
^a Teysuno-behandling rekommenderas inte för patienter med CrCl <30 ml/min såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna. Se " <u>Dosmodifieringar för speciella populationer / Nedsatt njurfunktion</u> " för vägledning.	

Dosmodifieringar för speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

- Lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 51–80 ml/min)

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

- Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–50 ml/min)

Rekommenderad standarddos hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion är 20 mg/m² två gånger dagligen (uttryckt som tegafurinnehåll) (se avsnitten 4.8 och 5.2).

- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min)

Även om den dagliga exponeringen för 5-FU kan förväntas vara ungefär densamma hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som får en dos på 20 mg/m² en gång dagligen som hos patienter med normal njurfunktion som får 30 mg/m² två gånger dagligen (se avsnitt 5.2), rekommenderas inte användning av Teysuno på grund av möjligheten för högre incidens av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet, såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Uppgifter finns inte om användning av Teysuno hos patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter som är 70 år eller äldre (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Etnicitet

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med asiatisk etnicitet (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Teysuno för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Teysuno ska därför inte ges till barn eller ungdomar yngre än 18 år.

Administreringssätt

Kapslarna ska tas via munnen med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna (tegafur, gimeracil och oteracil) eller mot något hjälpämne som (anges i avsnitt 6.1).
- Tidigare svåra och oväntade reaktioner på behandling med fluoropyrimidin.
- Känd brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD).
- Graviditet och amning.
- Svår benmärgssuppression (svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni; se avsnitt 4.2, tabell 5).
- Patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys.
- Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner tillsammans med Teysuno.
- Behandling inom 4 veckor med DPD-hämmare, däribland sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger såsom brivudin.
- När det gäller kontraindikationer för cisplatin hänvisas till produktresumén för cisplatin.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosbegränsande toxiciteter omfattar diarré och dehydrering. De flesta biverkningar är reversibla och kan behandlas med symptomatisk terapi, doseringsavbrott och dosreduktioner.

Benmrgssuppression

Behandlingsrelaterad benmärgssuppression, inklusive neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi och pancytopeni, har rapporterats hos patienter som behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin. Patienter med lågt antal vita blodkroppar ska noggrant overvakas med avseende på infektion och risk för andra komplikationer av neutropeni och behandlas så som medicinskt indicerat (t.ex. med antibiotika, granulocyt-kolonistimulerande faktor [G-CSF]). Patienter med lågt antal trombocyter har okad risk för blödningar och ska noggrant overvakas. Dosen ska modifieras såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

ateraktivering av hepatit B

Administrering av Teysuno hos hepatit B -virusbrare, HBc-antigen-negativa och HBc-antikroppspositiva patienter eller HBs-antigen-negativa och HBs-antikroppspositiva patienter kan leda till ateraktivering av hepatit B.

Patienter bör testas för HBV-infektion innan behandling med Teysuno sätts in. Experter på leversjukdom och behandling av hepatit B br konsulteras innan behandlingen initieras hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive patienter med aktiv sjukdom) och för patienter som testar positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som kräver behandling med Teysuno ska overvakas noga för tecken och symptom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen, och uppföljande overvakning med leverfunktionstester eller virusmarkrer rekommenderas.

Diarré

Patienter med diarré br noggrant overvakas och ges vätske- och elektrolytersttning om de blir dehydrerade. Profylaktisk behandling mot diarré bör ges så som indicerat. Standardbehandling mot diarré (t.ex. loperamid) och intravenösa vätskor/elektrolyter ska initieras tidigt om diarré uppstår. Uppskjutande/justering av dos ska ske vid förekomst av diarré av grad 2 eller högre om symtomen kvarstår trots adekvat behandling.

Dehydrering

Dehydrering och eventuella associerade elektrolytrubbningar br förebyggas eller korrigeras vid uppkomst. Patienter med anorexi, asteni, illamående, kräkningar, diarré, stomatit och gastrointestinal obstruktion ska noggrant overvakas med avseende på tecken på dehydrering. Dehydrering ska behandlas aggressivt med rehydrering och andra lämpliga åtgärder. Om dehydrering av grad 2 (eller högre) inträffar ska behandlingen omedelbart uppskjutas och dehydreringen korrigeras. Behandlingen ska inte aterupptas förrän dehydrering och dess bakomliggande orsaker har korrigerats eller adekvat kontroll har uppnåtts. Dosmodifieringar ska vid behov tillämpas för den framkallade biverkningen (se avsnitt 4.2).

Renal toxicitet

Behandling med Teysuno i kombination med cisplatin kan vara förknippad med en övergående sänkning i glomerulär filtreringshastighet främst orsakad av prerenala faktorer (t.ex. dehydrering, elektrolytobalans osv.). Biverkningar av grad 3 eller högre, såsom okad kreatininnivå i blodet, minskad kreatininclearance, toxisk nefropati och akut njursvikt har alla rapporterats hos patienter som fått Teysuno i kombination med cisplatin (se avsnitt 4.8). För att upptäcka tidiga förändringar i njurfunktion under behandling ska njurparametrar noggrant overvakas (t.ex. serumkreatinin, CrCl). Om sänkt glomerulär filtreringshastighet observeras, ska dosen av Teysuno och/eller cisplatin justeras enligt tabell 4 och lämpliga stödåtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Dehydrering och diarré kan öka risken för renal toxicitet med cisplatin. Hyperhydrering (forcerad diures) ska administreras i enlighet med produktresumén för cisplatin för att minska risken för renal toxicitet i samband med cisplatinbehandling.

Gimeracil ökar exponeringen för 5-fluoruracil (5-FU) genom att hämma DPD, det primära enzymet för metabolisering av 5-FU. Gimeracil elimineras främst via njurarna (se avsnitt 5.2); hos patienter med njurinsufficiens minskar därför njurclearance av gimeracil och följaktligen ökar exponeringen för 5-FU. Behandlingsrelaterade toxiciteter kan förväntas öka när exponeringen för 5-FU ökar (se avsnitt 5.2).

Kraftigt nedsatt njurfunktion

Behandling med Teysuno rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion på grund av möjligheten för högre incidens av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet och möjligheten för högre än väntad exponering för 5-FU på grund av varierande njurfunktion hos dessa patienter, såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna (se avsnitten 4.2, 4.8 och 5.2).

Okulär toxicitet

De vanligaste behandlingsrelaterade okulära störningarna hos patienter i studier i Europa/USA (EU/USA), vilka behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin var lakrimala störningar (8,8 %), däribland ökad tårproduktion, torra ögon och förvärvad dakryostenos (se avsnitt 4.8).

De flesta okulära reaktioner försvinner eller förbättras genom uppskjutning av behandlingen med läkemedlet och insättning av lämplig behandling (instillering av artificiella tårar, antibiotikainnehållande ögondroppar, implantation av glas- eller silikonrör i tårpunkterna eller tårkanalerna och/eller användning av glasögon istället för kontaktlinser). Ansträngningar bör göras för att säkerställa tidig upptäckt av okulära reaktioner, däribland tidig oftalmologisk konsultation i händelse av ihållande eller synreducerande okulära symtom såsom tårflöde eller hornhinnesymtom.

Se produktresumén för cisplatin avseende ögonstörningar som observerats vid behandling med cisplatin.

Antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat

Patienter som får oral antikoagulationsbehandling med kumarinderivat måste få sitt antikoagulationssvar (INR [International Normalized Ratio] för protrombintid eller protrombintid [PT]) noggrant övervakat och dosen av antikoagulationsmedel justerad i enlighet därmed (se avsnitt 4.5). Användning av antikoagulationsmedel med kumarinderivat i kliniska prövningar har varit förknippad med förhöjt INR och gastrointestinala blödningar, blödningstendens, hematuri och anemi hos patienter som fått behandling med Teysuno.

DPD-inducerare

Om en DPD-inducerare ges tillsammans med Teysuno, kanske exponeringen för 5-FU inte uppnår effektiv nivå. Eftersom inga DPD-hämmare för närvarande är kända, kan interaktionen mellan en DPD-hämmare och Teysuno inte utvärderas.

Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

Teysuno har inte studerats hos magsäckscancerpatienter med MSI. Sambandet mellan 5-FU-känslighet och MSI hos patienter med magsäckscancer är oklart och sambandet mellan Teysuno och MSI vid magsäckscancer är inte känt.

Glukos-/galaktasintolerans/-malabsorption

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Andra orala fluoropyrimidiner

Det finns inga tillgängliga kliniska prövningar som jämför Teysuno med andra orala 5-FU-substanser. Därför kan inte Teysuno användas som ersättning för andra orala 5-FU-läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på vuxna eller pediatrika patienter.

Andra fluoropyrimidiner

Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner såsom kapecitabin, 5-FU, tegafur eller flucytosin kan leda till additiva biverkningar och är kontraindicerat. Minst 7 dagars washout-period rekommenderas mellan administrering av Teysuno och andra fluoropyrimidiner. Den washout-period som beskrivs i produktresumén för andra läkemedel innehållande fluoropyrimidiner ska följas om Teysuno ska administreras efter andra läkemedel innehållande fluoropyrimidiner.

Sorivudin och brivudin

Sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger såsom brivudin hämmar DPD irreversibelt, vilket resulterar i signifikant ökad exponering för 5-FU. Detta kan leda till ökade kliniskt signifikanta fluoropyrimidinrelaterade toxiciteter med potentiellt dödlig utgång. Teysuno får inte användas tillsammans med sorivudin eller brivudin, eller inom 4 veckor efter sista dosen av sorivudin eller brivudin.

CYP2A6-hämmare

Eftersom CYP2A6 är det viktigaste enzymet för omvandlingen av tegafur till 5-FU, bör samtidig administrering av en känd CYP2A6-hämmare och Teysuno undvikas, eftersom effekten av Teysuno kan reduceras (se avsnitt 5.2).

Folinat/folinsyra

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av folinsyra och Teysuno i kombination med cisplatin. Metaboliter av folinat/folinsyra bildar dock en ternär struktur med tymidylatsyntas och fluorodeoxiuridinmonofosfat (FdUMP), vilket kan öka cytotoxiciteten hos 5-FU. Försiktighet rekommenderas, eftersom folinsyra är känd för att öka aktiviteten hos 5-FU.

Nitroimidazoler, inklusive metronidazol och misonidazol

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av nitroimidazoler och Teysuno i kombination med cisplatin. Nitroimidazoler kan dock reducera clearance av 5-FU och därmed öka plasmanivåerna av 5-FU. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Metotrexat

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av metotrexat och Teysuno i kombination med cisplatin. Polyglutamerat metotrexat hämmar dock tymidylsyntas och dihydrofolatreduktas, vilket kan öka cytotoxiciteten hos 5-FU. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Klozapin

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av klozapin och Teysuno i kombination med cisplatin. På grund av möjliga additiva farmakodynamiska effekter (myelotoxicitet) bör dock försiktighet iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka risken för och svårighetsgraden av hematologisk toxicitet hos Teysuno.

Cimetidin

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av cimetidin och Teysuno i kombination med cisplatin. Samtidig administrering kan dock minska clearance och därmed öka plasmanivåerna av 5-FU. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat

Aktiviteten hos ett antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat ökades av Teysuno. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering av Teysuno och antikoagulationsbehandling med kumarin kan öka risken för blödningar (se avsnitt 4.4).

Fenytoin

Fluoropyrimidiner kan öka fenytoinkoncentrationen i plasma när det ges tillsammans med fenytoin och orsaka fenytointoxicitet. Täta kontroller av blod-/plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas om Teysuno och fenytoin ges samtidigt. Om det är indicerat, bör dosen av fenytoin justeras i enlighet med produktresumén för fenytoin. Om fenytointoxicitet utvecklas, ska lämpliga åtgärder vidtas.

Övriga

Baserat på icke-kliniska data kan allopurinol minska antitumöraktiviteten på grund av att fosforyleringen av 5-FU hämmas. Därför bör samtidig administrering av Teysuno undvikas.

Föda

Administrering av Teysuno i samband med måltid minskade exponeringen för oteracil och gimeracil, med mer uttalad effekt för oteracil än för gimeracil (se avsnitt 5.2). Teysuno ska tas med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor.

Fertila kvinnor ska informeras om att inte bli gravida under behandling med detta läkemedel.

Preventivmedel måste användas av både manliga och kvinnliga patienter under och upp till 6 månader efter avslutad behandling med Teysuno.

Graviditet

Teysuno är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Några fallrapporter om fosteravvikelse har förekommit. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Liksom andra fluoropyrimidiner orsakade Teysuno embryofetalitet och teratogenicitet hos djur (se avsnitt 5.3). Om patienten blir gravid under tiden hon får Teysuno ska behandlingen avbrytas och den potentiella risken för fostret förklaras. Genetisk rådgivning ska övervägas.

Amning

Teysuno är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är okänt om Teysuno eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att Teysuno eller dess metaboliter utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning måste avbrytas under behandling med Teysuno.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekten av Teysuno i kombination med cisplatin på human fertilitet. Icke-kliniska studier visade att Teysuno inte tycktes påverka fertiliteten hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

Se produktresumén för cisplatin angående effekterna av cisplatin på fertilitet, graviditet och amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teysuno har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom trötthet, yrsel, dimsyn och illamående är vanliga biverkningar av Teysuno i kombination med cisplatin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Den totala säkerhetsprofilen för Teysuno i kombination med cisplatin baseras främst på kliniska studiedata från 593 patienter med avancerad magsäckscancer, vilka behandlades med denna regim. Dessutom finns det erfarenhet efter marknadsföring från över 866 000 asiatiska (främst japanska) patienter.

Hos 593 patienter som behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin var de vanligaste allvarliga biverkningarna (grad 3 eller högre med en frekvens på minst 10 %) neutropeni, anemi och trötthet.

Tabell över biverkningar

Följande rubriker används för att klassificera biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar baseras på 593 patienter som behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i kliniska prövningar. Frekvenserna av medicinskt relevant sällsynta och mycket sällsynta biverkningar beräknas från övervakning efter marknadsföring av 866 000 patienter i Asien (främst Japan), vilka behandlats med Teysunobaserad terapi. Varje term presenteras endast i sin vanligaste kategori. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7: Rapporterade biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad i varje frekvensgrupp

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Infektioner och infestationer			Neutropen sepsis, septisk chock, sepsis, infektion, pneumoni, bakteriemi, luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, akut pyelonefrit, urinvägsinfektion, faryngit, nasofaryngit, rinit, tandinfektion, candidiasis, oral herpes, paronyki, furunkel	Återaktivering av hepatit B
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tumörblödning, cancersmärta	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni	Neutropen feber, lymfopeni	Pancytopeni, förlängd protrombintid, ökad INR (International Normalised Ratio), hypoprotrombinemi, förkortad protrombintid, granulocytos, leukocytos, eosinofili, lymfocytos, minskat antal monocyter, ökat antal monocyter, trombocytemi	Disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet			Överkänslighet	
Endokrina systemet			Adrenal blödning	
Metabolism och nutrition	Anorexi	Dehydrering, hypokalemi, hyponatremi, hypokalcemi, hypomagnesemi, hypoalbuminemi, hyperkalemi	Hyperglykemi, ökad nivå av alkaliskt fosfat i blodet, ökad nivå av laktatdehydrogenas i blodet, hypofosfatemi, hypermagnesemi, gikt, hypoproteinemi, hyperglobulinemi, hyperlipidemi, minskat oralt intag	
Psykiska störningar		Sömlöshet	Förvirringstillstånd, rastlöshet, personlighetsstörning, hallucination, ångest, depression, minskad libido, sexuell hämning	

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati	Yrsel, huvudvärk, dysgeusi	Cerebrovaskulär händelse, cerebellär infarkt, cerebrovaskulär störning, konvulsion, ischemisk stroke, synkope, hemipares, afasi, ataxi, metabolisk encefalopati, medvetandeförlust, akustikusneurit, minnesförsämring, balansrubbing, somnolens, tremor, ageusi, parosmi, brännande känsla, formikation	Leukoencefalopati, anosmi
Ögon		Synstörning, lakrimal störning, konjunktivit, korneapåverkan ^b	Ögonallergi, ögonlocksptos, ögonlockerytem	
Öron och balansorgan		Hörselnedsättning, dövhet	Vertigo, täppta öron, öronobehag	
Hjärtat			Hjärtsvikt, akut myokardinfarkt, perikardiell utgjutning, förmaksflimmer, angina pectoris, hjärtflimmer, takykardi, palpitationer,	
Blodkärl		Hypotoni, djup ventrombos, hypertoni	Trombos i höftartär, hypovolemisk chock, arteriell trombos i extremiteter, trombos, rodnad, trombos i bäckenven, tromboflebit, flebit, ytlig flebit, ortostatisk hypotoni, hematom, hyperemi, blodvallning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, epistaxis, hicka, hosta	Lungemboli, blödningar i luftvägarna, ansträngningssdyspné, faryngolaryngeal smärta, rinorré, faryngealt erytem, allergisk rinit, dysfoni, produktiv hosta, nästäppa	Interstitiell lungsjukdom

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Magtarm-kanalen	Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning	Gastrointestinal blödning, stomatit, gastrointestinal inflammation, flatulens, buksmärta, dysfagi, obehag i buken, dyspepsi, torr mun	Gastrointestinal perforation, esofagit, gastrointestinal infektion, ileus, gastrointestinal obstruktion, ascites, läppödem, esofagusspasm, magsår, gastroesofagal refluxsjukdom, refluxgastrit, retroperitoneal fibros, gastrointestinal störning, anal blödning, hemorrojder, hypersekretion av saliv, ulkning, salivkörtelstörning, keilit, aerofagi, eruktation, glossodyn, oral smärta, sköra tänder	Akut pankreatit
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi, ökad nivå av alaninamino-transferas, ökad nivå av aspartatamino-transferas	Onormalt leverfunktionstest, ökad nivå av gammaglutamyl-transferas,	Akut leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hand-fot syndrom, utslag, hyperpigmentering av huden, torr hud, klåda, alopeci	Exfoliativa utslag, hudexfoliation, nekrolytiskt migratoriskt erytem, blodblåsor, allergisk dermatit, hudreaktion, akneliknande dermatit, erytem, ökad tendens att få blåmärken, purpura, hyperhidros, nattsvettningar, nagelatropi, pigmenteringsrubbnings, missfärgad hud, hypertrikos	Toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighetsreaktion, nagelbesvär
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta	Muskelkramper, artralgi, extremitetssmärta, ryggsmärta, nacksmärta, skelettsmärta, ledsvullnad, obehag i extremiteterna, spända muskler, muskelsvaghet,	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Njursvikt, ökad kreatininnivå i blodet, minskad glomerulär filtreringshastighet, ökad ureannivå i blodet	Toxisk nefropati, oliguri, hematuri, nedsatt njurfunktion, pollakiuri, ökad kreatininnivå i blodet, minskad kreatininnivå i blodet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Eretil dysfunktion, ömma bröst, smärta i bröstvårtorna	

Organsystem ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, asteni	Slemhinneinflammation, pyrex, minskad vikt, perifert ödem, frossbrytningar	Flerorgansvikt, försämrat allmäntillstånd, smärta, ödem, smärta i bröstkorgen, obehag i bröstkorgen, allmänt ödem, ansiktsödem, lokal svullnad, lokalt ödem, viktökning, tidig mättnad, köldkänsla, reaktion vid injektionsstället, sjukdomskänsla	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Kontusion, mediciningsfel	
^a Biverkningar i organsystemklassen Undersökningar har omfördelats till kliniskt lämpliga organsystemklasser med avseende på deras målorgan. Olika MedDRA-termer som ansågs vara kliniskt likartade har samlats i en enda term. ^b inkl. korneal epiteldefekt, korneaerosion, kornealesion, korneagrumling, korneaperforation, keratit, punktkeratit, ulcerös keratit, Limbal stamcellsbrist, reducerad synskärpa, synförsämring, dimsyn.				

Andra kliniska studier med Teysuno i kombination med cisplatin

Även om studier på Teysuno i kombination med cisplatin, vilka genomfördes i Japan, använde doser och doseringsscheman som skiljde sig från denna regim var säkerhetsprofilen från dessa studier likartad och de vanligaste toxiciteterna var hematologiska och gastrointestinala biverkningar, trötthet och anorexi.

Erfarenhet efter marknadsföring från övervakning av patienter med magsäckscancer

Säkerhetsprofilen för Teysuno i en observationsstudie efter marknadsföring i Japan på 4 177 patienter som behandlades med Teysuno för avancerad magsäckscancer var generellt likartad den som sågs med denna regim i de japanska registreringsstudierna (dvs. de främsta toxiciteterna var leukocytopeni, anorexi och illamående/kräkningar).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Okulär toxicitet

Termerna för behandlingsrelaterade okulära toxiciteter har kombinerats enligt följande. Den enda biverkningen av grad 3 eller högre var reducerad synskärpa.

- Synstörningar omfattar biverkningarna dimsyn, diplopi, fotopsi, reducerad synskärpa och blindhet.
- Lakrimal störning omfattar biverkningarna ökad tårproduktion, torra ögon och förvärvad dakryostenos.
- Ögonstörningar omfattar biverkningarna ögonklåda, okulär hyperemi, ögonirritation, ögonbesvär och främmandekroppskänsla i ögonen.

Neuropati

Central och perifer neuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin. Termen perifer neuropati omfattar följande rapporterade biverkningar: perifer sensorisk neuropati, parestesi, hypestesi, perifer neuropati, polyneuropati, neurotoxicitet och dysestesi.

Speciella populationer

Äldre (se avsnitt 4.2)

Jämförelse av säkerheten mellan 71 patienter ≥ 70 år (äldre) och 450 patienter yngre än 70 år, vilka behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS-studien visade att incidensen av alla biverkningar av grad 3 eller högre (62 % mot 52 %), alla allvarliga biverkningar (30 % mot 19 %) och frekvensen av för tidigt avbrytande på grund av biverkningar från både Teysuno och cisplatin (21 % mot 12 %) föreföll vara högre hos patienter som var ≥ 70 år. En populationsfarmakokinetisk analys visade att exponeringen för 5-FU också tenderade att öka med åldern, men ökningen låg inom intervallet för individuell variation. Dessa förändringar med åldern var relaterade till förändringar i njurfunktion mätt med kreatininclearance (se avsnitt 5.2).

Kön

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet mellan män (n=382) och kvinnor (n=139) i FLAGS-studien.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3, 4.4 och 5.2)

Jämförelse av 218 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion vid studiestart (CrCl 51–80 ml/min) med 297 patienter med normal njurfunktion vid studiestart (CrCl > 80 ml/min), vilka behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS-studien, indikerade att det inte fanns några kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet mellan patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion.

I en studie som genomfördes på patienter med nedsatt njurfunktion var de vanligaste rapporterade biverkningarna diarré (57,6 %) illamående (42,4 %), kräkningar (36,4 %), trötthet (33,3 %) och anemi (24,2 %). I denna studie behandlades 7 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med Teysuno 20 mg/m² två gånger dagligen, medan 7 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion fick Teysuno 20 mg/m² en gång dagligen. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades under behandlingscykel 1 hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion. Incidensen av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet som observerades under alla behandlingscykler hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion var 28,6 % och hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion 44,4 %. Dosen för en av patienterna i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion minskades till 13,2 mg/m² en gång dagligen i början av behandlingscykel 12 på grund av en biverkning (grad 2 diarré) under behandlingscykel 11.

Pediatrisk population

Inga studier har genomförts med Teysuno ensamt eller i kombination med cisplatin hos pediatrika patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V.](#)

4.9 Överdoser

Den högsta singeldosen av Teysuno var 1 400 mg; denna patient utvecklade leukopeni (grad 3). Rapporterade tecken på akut överdosering omfattar illamående, kräkningar, diarré, mukos, gastrointestinal irritation, blödningar, benmärgsdepression och andningssvikt. Medicinsk behandling av överdosering bör omfatta sedvanlig terapeutisk och medicinsk stödbehandling i syfte att korrigera de aktuella kliniska manifestationerna och förhindra deras möjliga komplikationer.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter, ATC-kod: L01BC53.

Verkningsmekanism

Teysono är ett oralt läkemedel mot cancer som innehåller fluoropyrimidin. Det är en fast doskombination av tre aktiva substanser, tegafur, som efter absorption omvandlas till anticancersubstansen 5-FU i kroppen, gimeracil, en dihydropyrimidin dehydrogenas - (DPD) hämmare för att hindra degradation av 5-FU av kroppen, och oteracil, en orotatfosforibosyltransferashämmare som minskar aktiviteten hos 5-FU i normal gastrointestinal mukosa. Kombinationen tegafur, gimeracil och oteracil gavs molarförhållandet 1:0,4:1 som optimum för att bibehålla exponeringen för 5-FU och därmed upprätthålla antitumöraktiviteten, samtidigt som den toxicitet som är förknippad med 5-FU ensamt reducerades.

Tegafur är en prodrug till 5-FU med god oral biotillgänglighet. Efter oral administrering omvandlas tegafur successivt till 5-FU *in vivo*, främst genom CYP2A6-enzymaktivitet i levern. 5-FU metaboliseras av leverenzymet DPD. 5-FU aktiveras inuti cellerna genom fosforylering till sin aktiva metabolit, 5-fluorodeoxyuridinmonofosfat (FdUMP). FdUMP och reducerat folat binds till tymidylsyntas, vilket leder till bildning av ett ternärt komplex som hämmar DNA-syntesen. Dessutom införlivas 5-fluoruridintrifosfat (FUTP) i RNA, vilket medför att RNA-funktioner störs.

Gimeracil hämmar metabolismen av 5-FU genom att reversibelt och selektivt hämma DPD, det huvudsakliga metaboliska enzymet för 5-FU, så att högre plasmakoncentrationer av 5-FU uppnås vid administrering av en lägre dos av tegafur.

Efter oral administrering distribuerades oteracil i högre koncentrationer i normal vävnad i magtarmkanalen, medan betydligt lägre koncentrationer observerades i blod och tumörvävnad i djurstudier.

Farmakodynamiska effekter

I en dosupptrappingsstudie som jämförde tolerabiliteten av 5-FU i Teysuno och tegafur + gimeracil (ingen oteracil) kunde dosnivån 25 mg/m² inte uppnås i frånvaro av oteracil på grund av förekomsten av dosbegränsande toxiciteter (diarré av grad 3 hos 2 patienter, och hjärt- och andningsstillstånd hos 1 patient) i behandlingsarmen med tegafur + gimeracil. Den farmakokinetiska profilen för 5-FU var likartad i närvaro och i frånvaro av oteracil.

Genomsnittliga värden för maximal plasmakoncentration (C_{max}) och ytan under koncentration-tidskurvan (AUC) för 5-FU var ungefär 3 gånger högre efter administrering av Teysuno än efter administrering av enbart tegafur, trots 16 gånger lägre dos av Teysuno (50 mg tegafur) jämfört med tegafur ensamt (800 mg), och det tillskrivs gimeracils hämning av DPD. Maximal uracilkoncentration i plasma observerades vid 4 timmar med en återgång till utgångsnivåer inom ungefär 48 timmar efter dosering, vilket indikerar reversibilitet av gimeracils DPD-hämning.

En studie på effekten av Teysuno på kardiell repolarisation, vilken genomfördes på patienter med avancerad cancer, motsvarade definitionen för en negativ studie enligt ICH (International Conference on Harmonisation)-riktlinjer. Inga konsekventa samband sågs mellan absoluta värden för QTcF-intervall eller förändring från utgångsvärden och maximal plasmakoncentration av Teysunos komponenter.

Klinisk effekt och säkerhet

En fas I-studie fastställde nuvarande regim genom att utvärdera kohorter av Teysuno och cisplatin på 30 mg/m² och 60 mg/m² (observerade dosbegränsande toxiciteter var trötthet, samt diarré och dehydrering); 25 mg/m² och 60 mg/m²; samt 25 mg/m² och 75 mg/m². Trots avsaknaden av dosbegränsande toxiciteter i den sista kohorten höjdes inte dosen av cisplatin över 75 mg/m².

I fas III-studien FLAGS fanns det inget märkbart samband mellan AUC för 5-FU (Teyuno/cisplatin-armen) och koncentration av 5-FU (5-FU/cisplatin-armen) under cykel 1 och effektresultat för total överlevnad eller progressionsfri överlevnad (PFS).

En fas I-studie genomfördes för utvärdering av farmakokinetiken för Teysunos komponenter och deras metaboliter hos cancerpatienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. I denna studie mättes antitumöraktiviteten efter bästa totala tumörrespons. De flesta patienter (70,4 %) hade Stabil Sjukdom som bästa respons (baserad på Forskarens utvärdering enligt RECIST-kriterier) och 29,6 % av patienterna Progredierande Sjukdom som sin bästa totalrespons. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades under den första behandlingscykeln.

Avancerad magsäckscancer

Data från en multinationell (undantagande Asien), randomiserad, kontrollerad, öppen klinisk multicenterstudie i fas III (FLAGS) stödjer användningen av Teysuno i kombination med cisplatin för behandling av patienter med avancerad magsäckscancer. I denna studie randomiserades 521 patienter till behandling med Teysuno (25 mg/m² oralt två gånger dagligen i 21 dagar, följt av 7 dagars viloperiod) och cisplatin (75 mg/m² som intravenös infusion en gång var 4:e vecka); och 508 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (1 000 mg/m²/24 timmar som kontinuerlig intravenös infusion dag 1 till och med dag 5, upprepad var 4:e vecka) och cisplatin (100 mg/m² som en intravenös infusion dag 1, upprepad var 4:e vecka). Patientkaraktistika anges i tabell 8.

Tabell 8: Demografi och utgångskaraktistika för patienter i FLAGS-studien

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m² (n=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (n=508)
Kön, n (%)		
Man	382 (73)	347 (68)
Kvinna	139 (27)	161 (32)
Ålder, år		
Median (spridning)	59 (18–83)	60 (20–85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Etnicitet, n (%)		
Vit	447 (86)	438 (86)
Svart eller afroamerikan	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiat	4 (0,8)	4 (0,8)
Nordamerikansk indian eller alaskainuit	4 (0,8)	6 (1,2)
Övriga	61 (12)	53 (10)
Funktionsstatus enligt ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Placering av primär lesion, n (%)		
Magsäck	438 (84)	417 (82)
Gastroesofagal förbindelse	82 (16)	88 (17)
Båda	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatisk sjukdom, n (%)		
≥2 metastatiska platser	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

När det gäller det primära resultatmättet total överlevnad var Teysuno i kombination med cisplatin inte sämre än 5-FU i kombination med cisplatin (se tabell 9). Vid tidpunkten för primär analys var mediantiden för uppföljning av total överlevnad 18,3 månader i den fullständiga analysserien.

Tabell 9: Total överlevnad och progressionsfri överlevnad i FLAGS

Resultatmätt	Population	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Riskkvot [95 % KI]
		n	Mediantid [95 % KI], månader	n	Mediantid [95 % KI], månader	
Total överlevnad						
ITT (Intent-to-treat)		527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Fullständig analysserie		521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Progressionsfri överlevnad						
Fullständig analysserie		521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = confidence interval: Fullständig analysserie = alla randomiserade, behandlade patienter som analyserats så som bestämts (primär analyspopulation)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Teysuno för alla grupper av den pediatrika populationen för adenokarcinom i magsäcken (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för singeldos och multipeldoser av Teysuno i kombination med cisplatin utvärderades i tre studier. Ytterligare arton farmakokinetiska studier genomfördes genom att använda relevant regim som monoterapi. Alla studier genomfördes på cancerpatienter.

Absorption

Efter administrering av en singeldos på 50 mg Teysuno (uttryckt som tegafurinneåll) till människa (ungefär 30 mg/m² baserat på en kroppsytta på 1,56–2,10 m² för en typisk patient; n=14) var medianvärdet för T_{max} för Teysunos komponenter tegafur, gimeracil och oteracil 0,5, 1,0 respektive 2,0 timmar, och medelvärdet ± standardavvikelsen (SD) för AUC_{0-inf} och C_{max} var 14 595 ± 4 340 ng×timme/ml och 1 762 ± 279 ng/ml för tegafur, 1 884 ± 640 ng×timme/ml och 452 ± 102 ng/ml för gimeracil, 556 ± 281 ng×timme/ml och 112 ± 52 ng/ml för oteracil. Medianvärdet för T_{max} för 5-FU var 2,0 timmar och medelvärdet för AUC_{0-inf} och C_{max} var 842 ± 252 ng×timme/ml och 174 ± 58 ng/ml. Nivåerna av tegafur, gimeracil, oteracil och 5-FU var kvantifierbara till och med 10 timmar efter dosering. Efter administrering av doser på 30 mg/m² uppnås steady-state-förhållanden för tegafur, gimeracil, och oteracil senast dag 8.

Efter administrering av multipeldoser (30 mg/m², uttryckt som tegafurinneåll, två gånger dagligen i 14 dagar; n=10) var medianvärdet för T_{max} för tegafur, gimeracil och oteracil 0,8, 1,0 respektive 2,0 timmar, och motsvarande medelvärde ± SD för AUC_(0-12h) och C_{max} var 19 967 ± 6 027 ng×timme/ml och 2 970 ± 852 ng/ml för tegafur, 1 483 ± 527 ng×timme/ml och 305 ± 116 ng/ml för gimeracil och 692 ± 529 ng×timme/ml och 122 ± 82 ng/ml för oteracil. Medianvärdet för T_{max} för 5-FU var 2,0 timmar och medelvärdet för AUC_{0-inf} och C_{max} var 870 ± 405 ng×timme/ml respektive 165 ± 62 ng/ml.

Administrering av Teysuno vid födoåtag minskade AUC_{0-inf} för oteracil med ungefär 71 % och för gimeracil med ungefär 25 % jämfört med administrering vid fasta. Samtidig administrering av en protonpumpshämmare (PPI) minskade effekten av föda på den farmakokinetiska profilen för oteracil, men inte med tillräcklig marginal för att helt upphäva födoeffekten. Det förekom en 15 % minskning av AUC_{0-inf} för 5-FU vid födoåtag jämfört med vid fasta, och exponeringen för tegafur förändrades inte av föda (vilket alltså visar avsaknad av födoeffekt).

Genomsnittlig AUC_{0-inf} och C_{max} för 5-FU var ungefär 3 gånger större efter administrering av Teysuno (50 mg uttryckt som tegafurinneåll) än efter administrering av enbart tegafur (800 mg), medan värdena för AUC_{0-inf} och C_{max} för 5-FU-metaboliten α -fluor- β -alanin (FBAL) var ungefär 15 till 22 gånger lägre efter administrering av Teysuno än efter administrering av tegafur.

Komponenten oteracil i Teysuno påverkade inte de farmakokinetiska profilerna för 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL eller uracil. Komponenten gimeracil påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tegafur.

Distribution

Oteracil, gimeracil, 5-FU och tegafur var proteinbundna till 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % respektive 52,3 %. Proteinbindningen i humant serum var inte koncentrationsberoende i intervallet 0,1–1,0 μ g/ml för oteracil, gimeracil och 5-FU och i intervallet 1,2–11,8 μ g/ml för tegafur.

Det finns inga kliniska data på distributionen av radioaktivt märkta Teysunokomponenter. Även om det inte finns några intravenösa data tillgängliga för Teysuno hos människa kan distributionsvolymen grovt uppskattas från skenbar distributionsvolym och urinsekretionsdata till 16 l/m², 17 l/m² och 23 l/m² för tegafur, gimeracil respektive oteracil.

Biotransformation

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för tegafur är genom omvandling till 5-FU via CYP2A6 i levern, medan gimeracil var stabilt i humant leverhomogenat (S9-fraktion) med 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfat-litiumsalt (PAPS, en kofaktor till sulfotransferas) eller nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat (NADPH). Baserat på resultaten från *in vitro*-studier bryts en del av oteracil ned icke-enzymatiskt till 5-azauracil (5-AZU) av magsafterna och omvandlas därefter till cyanursyra i magtarmkanalen. 5-AZU och cyanursyra hämmar inte orotatfosforibosyltransferas enzymaktivitet. Endast en liten mängd oteracil metaboliseras i levern på grund av dess låga permeabilitet.

In vitro-utvärdering med hjälp av humana levermikrosomer indikerade att varken tegafur, gimeracil eller oteracil visade några relevanta hämmande effekter på enzymaktiviteterna hos de cytokrom P450-isoformer som testades (dvs. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4).

In vitro-utvärdering med hjälp av primära odlingar av humana hepatocyter indikerade att tegafur (0,7–70 µM), gimeracil (0,2–25 µM) och oteracil (0,04–4 µM) hade liten eller ingen induktiv effekt på metaboliska aktiviteter hos CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

Vid användning av plasmakoncentrationer av uracil för att utvärdera DPD-aktivitet i kliniska studier observerades inga tydliga förändringar i plasmakoncentrationerna av uracil efter administrering av en singeldos på 800 mg tegafur, medan plasmakoncentrationerna av uracil ökade markant efter administrering av en singeldos på 50 mg Teysuno (vilket speglar gimeracils DPD-hämning). Efter administrering av både singeldos (50 mg) och multipeldoser (30 mg/m² två gånger dagligen) av Teysuno till människa observerades maximala uracilkoncentrationer, vilket speglar DPD-hämning, ungefär 4 timmar efter dosering. En liknande hämning sågs efter singel- och multipeldosering. Plasmakoncentrationerna av uracil återgick till utgångsnivåer ungefär 48 timmar efter dosering, vilket indikerar att gimeracils DPD-hämning är reversibel.

Eliminering

Den skenbara terminala halveringstiden ($T_{1/2}$) för eliminering av 5-FU, vilken observerades efter administrering av Teysuno (innehållande tegafur, en prodrug till 5-FU), var längre (ungefär 1,6–1,9 timmar) än den som tidigare rapporterats efter intravenös administrering av 5-FU (10–20 minuter). Efter en singeldos av Teysuno varierade $T_{1/2}$ -värdena från 6,7 till 11,3 timmar för tegafur, från 3,1 till 4,1 timmar för gimeracil och från 1,8 till 9,5 timmar för oteracil.

Efter en singeldos av Teysuno utsöndrades ungefär 3,8–4,2 % administrerat tegafur, 65–72 % administrerat gimeracil och 3,6–3,9 % administrerat oteracil oförändrade i urinen. Av metaboliterna utsöndrades 9,5–9,7 % administrerat tegafur i urinen som 5-FU och ungefär 70–77 % som FBAL, vilket utgör ungefär 83–91 % av den administrerade dosen av Teysuno (totalt tegafur + 5-FU + FBAL). Gimeracil hade ingen effekt på njurclearance av tegafur, FBAL och 5-FU efter administrering av Teysuno jämfört med deras clearance efter administrering av tegafur ensamt.

Linearitet/icke-linearitet

I en japansk fas I-studie som använde 5 dosgrupper med doser som varierade från 25 till 200 mg/patient skedde en dosproportionell ökning i exponering för tegafur, gimeracil och oteracil. Ökningen i exponering för 5-FU tenderade dock att vara större än proportionell till den ökande dosen av tegafur.

Farmakokinetik i speciella populationer

En populationsfarmakokinetisk analys av Teysunos komponenter och metaboliter utvärderade inverkan av olika faktorer, däribland kön, ålder, föda, etnicitet (kaukasisk mot asiatisk), njurfunktion och leverfunktion hos 315 patienter. Njurfunktionen, som speglades av kreatininclearance, var den faktor som främst påverkade exponeringen för gimeracil och 5-FU. När njurfunktionen minskade skedde en ökning i steady-state-exponering för 5-FU. Denna analys visade också att den observerade tendensen till förändringar i farmakokinetik för Teysuno med stigande ålder var relaterad till förändrad njurfunktion mätt som kreatininclearance.

Nedsatt njurfunktion

I en fas I-studie med Teysuno som monoterapi, vilken undersökte farmakokinetiken för komponenter och metaboliter hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion, hade patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 51 till 80 ml/min), vilka fick samma monoterapidos på 30 mg/m² två

gånger dagligen (den högsta tolererade dosen för monoterapi) som patienter med normal njurfunktion ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), en ökning av genomsnittlig $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ för 5-FU i förhållande till den hos normala patienter. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$), vilka fick en reducerad dos på 20 mg/m^2 två gånger dagligen, visade ingen signifikant ökning av genomsnittlig $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ för 5-FU i förhållande till den hos den normala gruppen. Ökningen i exponering för 5-FU hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion i denna studie, tillsammans med resultaten av simulering i den populationsfarmakokinetiska analysen, tyder på att en dos av Teysuno på 25 mg/m^2 två gånger dagligen hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion kan uppnå plasmakoncentrationer av 5-FU likartade dem som erhålls hos patienter med normal njurfunktion, vilka får 30 mg/m^2 två gånger dagligen som monoterapi, och även hos dem med måttligt nedsatt njurfunktion, vilka får 20 mg/m^2 två gånger dagligen.

Efter administrering av en reducerad dos Teysuno 20 mg/m^2 en gång dagligen till gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), var singeldos- $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ och multipeldos- $\text{AUC}_{0-\tau}$ -värdena för 5-FU cirka två gånger högre i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion som fick 30 mg/m^2 två gånger dagligen. Den dagliga exponeringen för 5-FU kan därför förväntas vara likvärdig i dessa grupper, eftersom den dagliga exponeringen av patienterna i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion är baserad på administrering av Teysuno en gång dagligen, medan den dagliga exponeringen för 5-FU hos patienterna med normal njurfunktion är baserad på administrering av Teysuno två gånger dagligen. Det är emellertid att märka att exponeringen för 5-FU kan variera och vara högre än väntat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion på grund av varierande njurfunktion hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga signifikanta skillnader i AUC för 5-FU, tegafur, gimeracil eller oteracil efter administrering av antingen singeldos eller multipeldoser av Teysuno 30 mg/m^2 två gånger dagligen hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med dem med normal leverfunktion. Efter administrering av singeldos skedde en statistiskt signifikant minskning av C_{max} för 5-FU och gimeracil i gruppen med kraftigt nedsatt leverfunktion i förhållande till den normala gruppen, men denna skillnad observerades inte efter administrering av multipeldoser.

Etniska skillnader

En fas I-studie undersökte farmakokinetiken vid monoterapi med Teysuno hos asiatiska (kinesiska/malajiska) och kaukasiska (amerikanska) patienter. I överensstämmelse med den lägre CYP2A6-aktiviteten hos de asiatiska patienterna var AUC_{0-12} för tegafur högre och $T_{1/2}$ längre i den asiatiska gruppen jämfört med den kaukasiska gruppen. AUC_{0-12} -värdena för gimeracil och uracil var jämförbara mellan de två grupperna, vilket tyder på att DPD-hämningen var likartad i de asiatiska och kaukasiska grupperna. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i exponering för 5-FU mellan de två grupperna. AUC_{0-12} för oteracil i den asiatiska gruppen var ungefär hälften av den i den kaukasiska gruppen, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant på grund av den stora individuella variabiliteten.

Studier på japanska patienter har tytt på att CYP2A6*4-polymorfism har effekt på farmakokinetiken för Teysuno. Även om CYP2A6-varianter är förknippade med farmakokinetisk variabilitet hos tegafur är AUC för gimeracil, vilken påverkas av njurfunktion, den viktigaste bestämmande faktorn för den farmakokinetiska variabiliteten hos 5-FU. I fas III-studien (FLAGS) var AUC för tegafur signifikant högre hos patienter med CYP2A6*4-allelen, men ingen signifikant skillnad upptäcktes i AUC för 5-FU och i förekomsten av biverkningar. Därför tycks skillnader i CYP2A6-polymorfism mellan asiatiska och västerländska populationer inte vara den viktigaste bestämmande faktorn för skillnader i maximalt tolererad dos (MTD) mellan populationer. Begränsade tillgängliga data på CYP2A6*4/*4-genotyp hos japanska patienter som behandlats med Teysuno tyder dock på signifikant minskade 5-FU-nivåer i denna subpopulation. Inga dosråd kan ges för denna subpopulation. Denna CYP2A6*4-allel är ovanlig i den kaukasiska populationen.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska studier med Teysuno har genomförts på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser utförda på råtta, hund och apa gav förändringar som typiskt är förknippade med administrering av ett cancerläkemedel som framkallar cytotoxiska effekter på populationer av snabbt delande celler, såsom anemi, nedsatt funktion hos immunsystemet och magtarmkanalen, rubbad spermatogenes och atrofi hos de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen.

Behandling med Teysuno gav olika hud effekter hos råtta (keratos på trampdynor och svans) och hund (hudskorpor och huderosioner). Dessutom observerades hyperpigmentering av hud och ögon och hornhinneopacitet hos hund, samt katarakter hos råtta efter upprepad dosering. Dessa förändringar var reversibla.

Teysono tycks inte påverka fertiliteten hos han- eller honråttor, men administrering vid någon tidpunkt efter befruktning medförde en rad yttre, visceral och skeletala fostermissbildningar hos råtta och kanin. Det finns därför hög risk för utvecklingstoxicitet vid kliniska doser, främst på grund av tegafur (5-FU) och i mindre utsträckning på grund av oteracil.

Teysono var inte karcinogent hos vare sig råtta eller mus. Teysuno befanns inte vara mutagent när det testades i Ames *in vitro*-test. Teysuno var klastogent i lungceller från kinesisk hamster *in vitro* och var svagt klastogent i benmärg från mus *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatin
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Natriumlaurylsulfat
Talk

Bläck

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Indigokarmin (E132)
Karnaubavax
Blekt schellack
Glycerylmonooleat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga blister av PCTFE/PVC/Al innehållande 42 kapslar vardera. Varje förpackning innehåller antingen 42 kapslar, 84 kapslar eller 126 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Händerna ska tvättas efter att kapslarna har hanterats.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 Mars 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 19 November 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil och 15,8 mg oteracil (som monokalium).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 93,6 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel).

Kapseln har en ogenomskinlig, vit underdel och en ogenomskinlig, vit överdel märkt med "TC442" i grått.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Teysuno är avsett för vuxna för behandling av avancerad magsäckscancer när det ges i kombination med cisplatin (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Teysuno ska endast förskrivas av behörig läkare med erfarenhet av behandling av cancerpatienter med cancerläkemedel.

Dosering

Rekommenderad standarddos av Teysuno vid administrering i kombination med cisplatin är 25 mg/m² (uttryckt som tegafurinneåll) två gånger dagligen, morgon och kväll, under 21 dagar i rad följt av 7 dagars vila (1 behandlingscykel). Denna behandlingscykel upprepas var 4:e vecka.

Standarddos och reducerade doser av Teysuno och cisplatin, samt beräkningar baserade på kroppsytå för doser av Teysuno som ges i kombination med cisplatin anges i tabell 1 respektive tabell 2. Patientens kroppsytå måste räknas om och dosen av Teysuno justeras i enlighet därmed om patientens vikt ökar eller minskar med ≥10 % i förhållande till den som användes för de tidigare beräkningarna av kroppsytan och om förändringen uppenbarligen inte har samband med vätskeretention.

Rekommenderad dos av cisplatin med denna regim är 75 mg/m² genom intravenös infusion som ges en gång var 4:e vecka. Behandlingen med cisplatin ska avbrytas efter 6 cykler utan att behandlingen med Teysuno avbryts. Om behandlingen med cisplatin avbryts före 6 cykler kan behandling med Teysuno enbart återupptas om kriterierna för omstart är uppfyllda.

Patienter som behandlas med Teysuno i kombination med cisplatin ska övervakas noggrant och laborietester, omfattande hematologi, leverfunktion, njurfunktion och serumelektrolyter, ska göras

med täta mellanrum. Behandlingen ska avbrytas om progressiv sjukdom eller oacceptabel toxicitet observeras.

Se produktresumén för cisplatin när det gäller hyperhydrering före behandling.

Patienterna ska ges polikliniska recept på antiemetika och anti diarrémedel.

Doser av Teysuno

Tabell 1: Standarddos och tillåtna dosreduktioner för Teysuno och/eller cisplatin

Läkemedel	Standarddos (mg/m ²)		Dosreduktion 1 (mg/m ²)		Dosreduktion 2 (mg/m ²)
Teysono	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
och/eller					
cisplatin	75	→	60	→	45
^a Uttryckt som tegafurinneåll.					

Dosberäkningar för Teysuno

Tabell 2: Beräkningar av standarddos och reducerade doser baserade på kroppsytan (m²)

Dos av Teysuno	Varje dos i mg (varje dosering) ^a	Total daglig dos i mg ^a	Antal kapslar för varje dos (2 doser/dag)	
			15 mg kapsel ^a (brun/vit)	20 mg kapsel ^a (vit)
Standarddos^a: 25 mg/m²				
Kroppsytan ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
Kroppsytan = 2,10–2,29 m ²	55	110	1	2
Kroppsytan = 1,90–2,09 m ²	50	100	2	1
Kroppsytan = 1,70–1,89 m ²	45	90	3	0
Kroppsytan = 1,50–1,69 m ²	40	80	0	2
Kroppsytan = 1,30–1,49 m ²	35	70	1	1
Kroppsytan ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Första dosreduktionen^a: till 20 mg/m²				
Kroppsytan ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
Kroppsytan = 1,88–2,12 m ²	40	80	0	2
Kroppsytan = 1,63–1,87 m ²	35	70	1	1
Kroppsytan = 1,30–1,62 m ²	30	60	2	0
Kroppsytan ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Andra dosreduktionen^a: till 15 mg/m²				
Kroppsytan ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
Kroppsytan = 1,67–2,16 m ²	30	60	2	0
Kroppsytan = 1,30–1,66 m ²	20	40	0	1
Kroppsytan ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0
Beräkna kroppsytan med 2 decimaler.				
^a Uttryckt som tegafurinneåll.				

Justeringar under behandling

Allmänt

Toxicitet på grund av administrering av Teysuno ska hanteras med symtomatisk behandling och/eller avbrytande av behandling eller dosreduktion. Patienter som tar Teysuno ska informeras om riskerna och instrueras att omedelbart kontakta sin läkare om måttlig eller svår toxicitet uppstår.

Doser som hoppats över på grund av toxicitet ersätts inte och om patienten kräks efter att ha tagit en dos ska denna dos inte ersättas.

När dosen av Teysuno har reducerats ska den inte höjas igen.

Kriterier för dosmodifiering av Teysuno

Dosmodifieringar på grund av toxicitet ska ske enligt tabell 1, 3, 4 och 5. Högst två dosreduktioner i följd för varje läkemedel, så som beskrivs i tabell 1, kan göras vid toxicitet. Varje dosreduktion leder till ungefär 20–25 % reduktion av dosen. Se tabell 2 för information om antalet Teysuno kapslar som ska administreras för varje dosnivå. Angående minimikriterier för att återuppta behandling med Teysuno, se tabell 6.

Dosmodifieringar av Teysuno på grund av toxicitet när det används i kombination med cisplatin kan ske på två sätt.

Under en 4-veckors behandlingscykel

Teysuno ska endast ges dag 1 till 21 i varje cykel, dvs. behandling ska inte ges dag 22 till 28 i en cykel. Missade behandlingsdagar i en cykel då läkemedlet inte gavs på grund av toxicitet ska inte ersättas.

Under en behandlingscykel ska dosjustering genomföras för varje enskilt läkemedel som bedöms ha orsakssamband med toxiciteten, om en sådan distinktion kan göras. Om båda läkemedlen bedöms orsaka toxiciteten eller om det inte är möjligt att särskilja dem, så ska dosreduktion genomföras för båda i enlighet med rekommenderat dosreduktionsschema.

Vid initiering av efterföljande behandlingscykler

Om det är indicerat att skjuta upp behandlingen med antingen Teysuno eller cisplatin, ska administrering av båda läkemedlen då skjutas upp tills kraven för att starta om båda har uppfyllts, såvida inte behandlingen med ett av de två läkemedlen har upphört permanent.

Dosmodifieringar av Teysuno på grund av biverkningar i allmänhet, med undantag för hematologiska och renala toxiciteter

Tabell 3: Dosreduktionsschema för Teysuno vid behandlingsrelaterade toxiciteter i allmänhet, med undantag för hematologiska och renala toxiciteter

Toxicitetsgrader^a	Förändringar av dosen av Teysuno inom en 21-dagars behandlingscykel	Justering av dosen av Teysuno för nästa dos/nästa cykel
Grad 1		
All förekomst	Behåll behandling på samma dosnivå	Ingen
Grad 2^{b,c}		
All förekomst	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Ingen
Grad 3 eller högre^c		
Första förekomsten	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Reducera med 1 dosnivå i förhållande till tidigare nivå
Andra förekomsten	Skjut upp behandling till grad 0 eller 1	Reducera med 1 dosnivå i förhållande till tidigare nivå
Tredje förekomsten	Avbryt behandling	Avbryt behandling
^a Enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 3.0. ^b Vid illamående och/eller kräkningar av grad 2 ska den antiemetiska behandlingen optimeras innan behandling med Teysuno skjuts upp. ^c Efter den behandlande läkarens bedömning kan patienterna fortsätta med behandling utan dosreduktion eller avbrytande på grund av biverkningar (oavsett grad) som bedöms ha låg sannolikhet för att bli allvarliga eller livshotande (t.ex. alopeci, förändringar i sexuell funktion och torr hud).		

Dosmodifieringar på grund av renala toxiciteter

Kreatininclearance (CrCl) måste bestämmas för varje cykel före behandlingsstart dag 1.

Tabell 4: Dosmodifieringar av Teysuno och cisplatin relaterade till kreatininclearancevärden i början av en behandlingscykel

Kreatininclearance	Modifiering av dosen av Teysuno vid start av behandlingscykeln	Modifiering av dosen av cisplatin vid start av behandlingscykeln
≥50 ml/min	Ingen dosmodifiering	Ingen dosmodifiering
30–49 ml/min	Börja behandling med dosen reducerad en nivå	Börja cisplatinbehandling med 50 % dosreduktion i förhållande till den tidigare cykeln
<30 ml/min ^a	Skjut upp behandling tills kriteriet (≥30 ml/min) för att återuppta behandling uppfylls och starta därefter behandling med dosen reducerad en nivå	Skjut upp cisplatinbehandling tills kriteriet (≥30 ml/min) för att återuppta behandling uppfylls och starta därefter behandling med 50 % dosreduktion i förhållande till den tidigare behandlingscykeln
^a Teysuno-behandling rekommenderas inte för patienter med CrCl <30 ml/min såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna. Se ” <u>Dosmodifieringar för speciella populationer / Nedsatt njurfunktion</u> ” för vägledning.		

Dosmodifieringar på grund av hematologiska toxiciteter

Tabell 5: Hematologiska toxiciteter som medför att behandling med Teysuno ska skjutas upp

Enheter	Neutrofiler	Trombocyter	Hemoglobin	Modifiering av dosen av Teysuno
IE	$<0,5 \times 10^9/l$	$<25 \times 10^9/l$	4,0 mmol/l	Skjut upp behandling tills kriteriet för att återuppta behandling uppfyllts (se tabell 6) och återuppta därefter behandling med dosen reducerad en nivå.

Kriterier för att återuppta behandling med Teysuno

Tabell 6: Minimikriterier för att återuppta behandling med Teysuno efter att den skjutits upp på grund av toxicitet

Icke-hematologiska	Hematologiska
Utgångsvärde eller grad 1	Trombocytantal $\geq 100 \times 10^9/l$
Beräknad kreatininclearance $\geq 30 \text{ ml/min}^a$	Neutrofiler $\geq 1,5 \times 10^9/l$
	Hemoglobin $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$
CrCl måste beräknas i början av varje cykel innan behandling med Teysuno påbörjas dag 1.	
^a Teysuno-behandling rekommenderas inte för patienter med CrCl $<30 \text{ ml/min}$ såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna. Se ” Dosmodifieringar för speciella populationer / Nedsatt njurfunktion ” för vägledning.	

Dosmodifieringar för speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

- Lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 51–80 ml/min)

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

- Måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–50 ml/min)

Rekommenderad standarddos hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion är 20 mg/m^2 två gånger dagligen (uttryckt som tegafurinnehåll) (se avsnitten 4.8 och 5.2).

- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min)

Även om den dagliga exponeringen för 5-FU kan förväntas vara ungefär densamma hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som får en dos på 20 mg/m^2 en gång dagligen som hos patienter med normal njurfunktion som får 30 mg/m^2 två gånger dagligen, rekommenderas inte användning av Teysuno på grund av möjligheten för högre incidens av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet, såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Uppgifter finns inte om användning av Teysuno hos patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter som är 70 år eller äldre (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Etnicitet

Ingen justering av standarddosen rekommenderas hos patienter med asiatisk etnicitet (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Teysuno för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Teysuno ska därför inte ges till barn eller ungdomar yngre än 18 år.

Administreringsätt

Kapslarna ska tas via munnen med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna (tegafur, gimeracil och oteracil) eller mot något hjälpämne som (anges i avsnitt 6.1).
- Tidigare svåra och oväntade reaktioner på behandling med fluoropyrimidin.
- Känd brist på dihydropyrimidindehydrogenas (DPD).
- Graviditet och amning.
- Svår benmärgssuppression (svår leukopeni, neutropeni eller trombocytopeni; se avsnitt 4.2, tabell 5).
- Patienter med njursjukdom i slutfasen som kräver dialys.
- Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner tillsammans med Teysuno.
- Behandling inom 4 veckor med DPD-hämmare, däribland sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger såsom brivudin.
- När det gäller kontraindikationer för cisplatin hänvisas till produktresumén för cisplatin.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosbegränsande toxiciteter omfattar diarré och dehydrering. De flesta biverkningar är reversibla och kan behandlas med symtomatisk terapi, doseringsavbrott och dosreduktioner.

Benmargssuppression

Behandlingsrelaterad benmargssuppression, inklusive neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, anemi och pancytopeni, har rapporterats hos patienter som behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin. Patienter med lågt antal vita blodkroppar ska noggrant övervakas med avseende på infektion och risk för andra komplikationer av neutropeni och behandlas så som medicinskt indicerat (t.ex. med antibiotika, granulocyt-kolonistimulerande faktor [G-CSF]). Patienter med lågt antal trombocyter har ökad risk för blödningar och ska noggrant övervakas. Dosen ska modifieras såsom rekommenderas i avsnitt 4.2.

Återaktivering av hepatit B

Administrering av Teysuno hos hepatit B -virusbärare, HBc-antigen-negativa och HBc-antikroppspositiva patienter eller HBs-antigen-negativa och HBs-antikroppspositiva patienter kan leda till återaktivering av hepatit B.

Patienter bör testas för HBV-infektion innan behandling med Teysuno sätts in. Experter på leversjukdom och behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandlingen initieras hos patienter med positiv hepatit B-serologi (inklusive patienter med aktiv sjukdom) och för patienter som testar positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som kräver behandling med Teysuno ska övervakas noga för tecken och symptom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen, och uppföljande övervakning med leverfunktionstester eller virusmarkörer rekommenderas.

Diarré

Patienter med diarré bör noggrant övervakas och ges vätske- och elektrolytersättning om de blir dehydrerade. Profylaktisk behandling mot diarré bör ges så som indicerat. Standardbehandling mot diarré (t.ex. loperamid) och intravenösa vätskor/elektrolyter ska initieras tidigt om diarré uppstår. Uppskjutande/justering av dos ska ske vid förekomst av diarré av grad 2 eller högre om symptomen kvarstår trots adekvat behandling.

Dehydrering

Dehydrering och eventuella associerade elektrolytrubbningar bör förebyggas eller korrigeras vid uppkomst. Patienter med anorexi, asteni, illamående, kräkningar, diarré, stomatit och gastrointestinal obstruktion ska noggrant övervakas med avseende på tecken på dehydrering. Dehydrering ska behandlas aggressivt med rehydrering och andra lämpliga åtgärder. Om dehydrering av grad 2 (eller högre) inträffar ska behandlingen omedelbart uppskjutas och dehydreringen korrigeras. Behandlingen ska inte återupptas förrän dehydrering och dess bakomliggande orsaker har korrigerats eller adekvat kontroll har uppnåtts. Dosmodifieringar ska vid behov tillämpas för den framkallade biverkningen (se avsnitt 4.2).

Renal toxicitet

Behandling med Teysuno i kombination med cisplatin kan vara förknippad med en övergående sänkning i glomerulär filtreringshastighet främst orsakad av prerenala faktorer (t.ex. dehydrering, elektrolytobalans osv.). Biverkningar av grad 3 eller högre, såsom ökad kreatininnivå i blodet, minskad kreatininclearance, toxisk nefropati och akut njursvikt har alla rapporterats hos patienter som fått Teysuno i kombination med cisplatin (se avsnitt 4.8). För att upptäcka tidiga förändringar i njurfunktion under behandling ska njurparametrar noggrant övervakas (t.ex. serumkreatinin, CrCl).

Om sänkt glomerulär filtreringshastighet observeras, ska dosen av Teysuno och/eller cisplatin justeras enligt tabell 4 och lämpliga stödåtgärder vidtas (se avsnitt 4.2).

Dehydrering och diarré kan öka risken för renal toxicitet med cisplatin. Hyperhydrering (forcerad diures) ska administreras i enlighet med produktresumén för cisplatin för att minska risken för renal toxicitet i samband med cisplatinbehandling.

Gimeracil ökar exponeringen för 5-fluoruracil (5-FU) genom att hämma DPD, det primära enzymet för metabolisering av 5-FU. Gimeracil elimineras främst via njurarna (se avsnitt 5.2); hos patienter med njurinsufficiens minskar därför njurclearance av gimeracil och följaktligen ökar exponeringen för 5-FU. Behandlingsrelaterade toxiciteter kan förväntas öka när exponeringen för 5-FU ökar (se avsnitt 5.2).

Kraftigt nedsatt njurfunktion

Behandling med Teysuno rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion på grund av möjligheten för högre incidens av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet och möjligheten för högre än väntad exponering för 5-FU på grund av varierande njurfunktion hos dessa patienter, såvida inte fördelarna med behandlingen klart uppväger riskerna (se avsnitten 4.2, 4.8 och 5.2).

Okulär toxicitet

De vanligaste behandlingsrelaterade okulära störningarna hos patienter i studier i Europa/USA (EU/USA), vilka behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin var lakrimala störningar (8,8 %), däribland ökad tårproduktion, torra ögon och förvärvad dakryostenos (se avsnitt 4.8).

De flesta okulära reaktioner försvinner eller förbättras genom uppskjutning av behandlingen med läkemedlet och insättning av lämplig behandling (instillering av artificiella tårar, antibiotikainnehållande ögondroppar, implantation av glas- eller silikonrör i tårpunkterna eller tårkanalerna och/eller användning av glasögon istället för kontaktlinser). Ansträngningar bör göras för att säkerställa tidig upptäckt av okulära reaktioner, däribland tidig oftalmologisk konsultation i händelse av ihållande eller synreducerande okulära symtom såsom tårflöde eller hornhinnesymtom.

Se produktresumén för cisplatin avseende ögonstörningar som observerats vid behandling med cisplatin.

Antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat

Patienter som får oral antikoagulationsbehandling med kumarinderivat måste få sitt antikoagulationssvar (INR [International Normalized Ratio] för protrombintid eller protrombintid [PT]) noggrant övervakat och dosen av antikoagulationsmedel justerad i enlighet därmed (se avsnitt 4.5). Användning av antikoagulationsmedel med kumarinderivat i kliniska prövningar har varit förknippad med förhöjt INR och gastrointestinala blödningar, blödningstendens, hematuri och anemi hos patienter som fått behandling med Teysuno.

DPD-inducerare

Om en DPD-inducerare ges tillsammans med Teysuno, kanske exponeringen för 5-FU inte uppnår effektiv nivå. Eftersom inga DPD-hämmare för närvarande är kända, kan interaktionen mellan en DPD-hämmare och Teysuno inte utvärderas.

Mikrosatellitinstabilitet (MSI)

Teysuno har inte studerats hos magsäckscancerpatienter med MSI. Sambandet mellan 5-FU-känslighet och MSI hos patienter med magsäckscancer är oklart och sambandet mellan Teysuno och MSI vid magsäckscancer är inte känt.

Glukos-/galaktasintolerans/-malabsorption

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Andra orala fluoropyrimidiner

Det finns inga tillgängliga kliniska prövningar som jämför Teysuno med andra orala 5-FU-substanser. Därför kan inte Teysuno användas som ersättning för andra orala 5-FU-läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på vuxna eller pediatrika patienter.

Andra fluoropyrimidiner

Samtidig administrering av andra fluoropyrimidiner såsom kapecitabin, 5-FU, tegafur eller flucytosin kan leda till additiva biverkningar och är kontraindicerat. Minst 7 dagars washout-period rekommenderas mellan administrering av Teysuno och andra fluoropyrimidiner. Den washout-period som beskrivs i produktresumén för andra läkemedel innehållande fluoropyrimidiner ska följas om Teysuno ska administreras efter andra läkemedel innehållande fluoropyrimidiner.

Sorivudin och brivudin

Sorivudin eller dess kemiskt relaterade analoger såsom brivudin hämmar DPD irreversibelt, vilket resulterar i signifikant ökad exponering för 5-FU. Detta kan leda till ökade kliniskt signifikanta fluoropyrimidinrelaterade toxiciteter med potentiellt dödlig utgång. Teysuno får inte användas tillsammans med sorivudin eller brivudin, eller inom 4 veckor efter sista dosen av sorivudin eller brivudin.

CYP2A6-hämmare

Eftersom CYP2A6 är det viktigaste enzymet för omvandlingen av tegafur till 5-FU, bör samtidig administrering av en känd CYP2A6-hämmare och Teysuno undvikas, eftersom effekten av Teysuno kan reduceras (se avsnitt 5.2).

Folinat/folinsyra

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av folinsyra och Teysuno i kombination med cisplatin. Metaboliter av folinat/folinsyra bildar dock en ternär struktur med tymidylatsyntas och fluorodeoxiuridinmonofosfat (FdUMP), vilket kan öka cytotoxiciteten hos 5-FU. Försiktighet rekommenderas, eftersom folinsyra är känd för att öka aktiviteten hos 5-FU.

Nitroimidazoler, inklusive metronidazol och misonidazol

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av nitroimidazoler och Teysuno i kombination med cisplatin. Nitroimidazoler kan dock reducera clearance av 5-FU och därmed öka plasmanivåerna av 5-FU. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Metotrexat

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av metotrexat och Teysuno i kombination med cisplatin. Polyglutamerat metotrexat hämmar dock tymidylsyntas och dihydrofolatreduktas, vilket kan öka cytotoxiciteten hos 5-FU. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Klozapin

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av klozapin och Teysuno i kombination med cisplatin. På grund av möjliga additiva farmakodynamiska effekter (myelotoxicitet) bör dock försiktighet iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka risken för och svårighetsgraden av hematologisk toxicitet hos Teysuno.

Cimetidin

Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av cimetidin och Teysuno i kombination med cisplatin. Samtidig administrering kan dock minska clearance och därmed öka plasmanivåerna av 5-FU. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering kan öka toxiciteten hos Teysuno.

Antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat

Aktiviteten hos ett antikoagulationsmedel innehållande kumarinderivat ökades av Teysuno. Försiktighet bör iaktas, eftersom samtidig administrering av Teysuno och antikoagulationsbehandling med kumarin kan öka risken för blödningar (se avsnitt 4.4).

Fenytoin

Fluoropyrimidiner kan öka fenytoinkoncentrationen i plasma när det ges tillsammans med fenytoin och orsaka fenytointoxicitet. Täta kontroller av blod-/plasmanivåerna av fenytoin rekommenderas om Teysuno och fenytoin ges samtidigt. Om det är indicerat, bör dosen av fenytoin justeras i enlighet med produktresumén för fenytoin. Om fenytointoxicitet utvecklas, ska lämpliga åtgärder vidtas.

Övriga

Baserat på icke-kliniska data kan allopurinol minska antitumöraktiviteten på grund av att fosforyleringen av 5-FU hämmas. Därför bör samtidig administrering av Teysuno undvikas.

Föda

Administrering av Teysuno i samband med måltid minskade exponeringen för oteracil och gimeracil, med mer uttalad effekt för oteracil än för gimeracil (se avsnitt 5.2). Teysuno ska tas med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att inte bli gravida under behandling med detta läkemedel.

Preventivmedel måste användas av både manliga och kvinnliga patienter under och upp till 6 månader efter avslutad behandling med Teysuno.

Graviditet

Teysuno är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Några fallrapporter om fosteravvikelse har förekommit. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Liksom andra fluoropyrimidiner orsakade Teysuno embryoletalitet och teratogenicitet hos djur (se avsnitt 5.3). Om patienten blir gravid under tiden hon får Teysuno ska behandlingen avbrytas och den potentiella risken för fostret förklaras. Genetisk rådgivning ska övervägas.

Amning

Teysuno är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är okänt om Teysuno eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att Teysuno eller dess metaboliter utsöndras i mjölk (angående detaljer se avsnitt 5.3).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning måste avbrytas under behandling med Teysuno.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data på effekten av Teysuno i kombination med cisplatin på human fertilitet. Icke-kliniska studier visade att Teysuno inte tycktes påverka fertiliteten hos han- eller honråttor (se avsnitt 5.3).

Se produktresumén för cisplatin angående effekterna av cisplatin på fertilitet, graviditet och amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Teysuno har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom trötthet, yrsel, dimsyn och illamående är vanliga biverkningar av Teysuno i kombination med cisplatin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Den totala säkerhetsprofilen för Teysuno i kombination med cisplatin baseras främst på kliniska studiedata från 593 patienter med avancerad magsäckscancer, vilka behandlades med denna regim. Dessutom finns det erfarenhet efter marknadsföring från över 866 000 asiatiska (främst japanska) patienter.

Hos 593 patienter som behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin var de vanligaste allvarliga biverkningarna (grad 3 eller högre med en frekvens på minst 10 %) neutropeni, anemi och trötthet.

Tabell över biverkningar

Följande rubriker används för att klassificera biverkningarna efter frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvenserna mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar baseras på 593 patienter som behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i kliniska prövningar. Frekvenserna av medicinskt relevant sällsynta och mycket sällsynta biverkningar beräknas från övervakning efter marknadsföring av 866 000 patienter i Asien (främst Japan), vilka behandlats med Teysunobaserad terapi. Varje term presenteras endast i sin vanligaste kategori. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 7: Rapporterade biverkningar efter fallande allvarlighetsgrad i varje frekvensgrupp

Organ-system ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Infektioner och infestationer			Neutropen sepsis, septisk chock, sepsis, infektion, pneumoni, bakteriemi, luftvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, akut pyelonefrit, urinvägsinfektion, faryngit, nasofaryngit, rinit, tandinfektion, candidiasis, oral herpes, paronyki, furunkel	Återaktivering av hepatit B
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Tumörblödning, cancersmärta	
Blodet och lymfsystemet	Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni	Neutropen feber, lymfopeni,	Pancytopeni, förlängd protrombintid, ökad INR (International Normalised Ratio), hypoprotrombinemi, förkortad protrombintid, granulocytos, leukocytos, eosinofili, lymfocytos, minskat antal monocyter, ökat antal monocyter, trombocytemi	Disseminerad intravaskulär koagulation
Immunsystemet			Överkänslighet	
Endokrina systemet			Adrenal blödning	
Metabolism och nutrition	Anorexi	Dehydrering, hypokalemi, hyponatremi, hypokalcemi, hypomagnesemi, hypoalbuminemi, hyperkalemi	Hyperglykemi, ökad nivå av alkaliskt fosfat i blodet, ökad nivå av laktatdehydrogenas i blodet, hypofosfatemi, hypermagnesemi, gikt, hypoproteinemi, hyperglobulinemi, hyperlipidemi, minskat oralt intag	
Psykiska störningar		Sömlöshet	Förvirringstillstånd, rastlöshet, personlighetsstörning, hallucination, ångest, depression, minskad libido, sexuell hämning	
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati	Yrsel, huvudvärk, dysgeusi	Cerebrovaskulär händelse, cerebellär infarkt, cerebrovaskulär störning, konvulsion, ischemisk stroke, synkope, hemipares, afasi, ataxi, metabolisk encefalopati, medvetandeförlust, akustikusneurit, minnesförsämring, balansrubning, somnolens, tremor, ageusi, parosmi, brännande känsla, formikation	Leukoencefalopati, anosmi

Organ-system ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Ögon		Synstörning, lakrimal störning, konjunktivit, , korneapåverkan ^b	Ögonallergi, ögonlocksptos, ögonlockserytem	
Öron och balansorgan		Hörselnedsättning, dövhet	Vertigo, täppta öron, öronobehag	
Hjärtat			Hjärtsvikt, akut myokardinfarkt, perikardiell utgjutning, förmaksflimmer, angina pectoris, hjärtflimmer, takykardi, palpitationer	
Blodkärl		Hypotoni, djup ventrombos, hypertoni	Trombos i höftartär, hypovolemisk chock, arteriell trombos i extremiteter, trombos, rodnad, , trombos i bäckenven, tromboflebit, flebit, ytlig flebit, ortostatisk hypotoni, hematom, hyperemi, blodvallning	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, epistaxis, hicka, hosta	Lungemboli, blödningar i luftvägarna, ansträngnings dyspné, faryngolaryngeal smärta, rinorré, faryngealt erytem, allergisk rinit, dysfoni, produktiv hosta, nästäppa	Interstitiell lungsjukdom
Magtarm-kanalen	Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning	Gastrointestinal blödning, stomatit, gastrointestinal inflammation, flatulens, buksmärta, dysfagi, obehag i buken, dyspepsi, torr mun	Gastrointestinal perforation, esofagit, gastrointestinal infektion, ileus, gastrointestinal obstruktion, ascites, läppödem, esofagusspasm, magsår, gastroesofagal refluxsjukdom, refluxgastrit, retroperitoneal fibros, gastrointestinal störning, anal blödning, hemorrojder, hypersekretion av saliv, ulkning, salivkörtelstörning, keilit, aerofagi, eruktation, glossodyn, oral smärta, sköra tänder	Akut pankreatit
Lever och gallvägar		Hyperbilirubinemi, ökad nivå av alaninamino-transferas, ökad nivå av aspartatamino-transferas	Onormalt leverfunktionstest, ökad nivå av gammaglutamyltransferas,	Akut leversvikt
Hud och subkutan vävnad		Hand-fot syndrom, utslag, hyperpigmentering av huden, torr hud, klåda, alopeci	Exfoliativa utslag, hudexfoliation, nekrolytiskt migratoriskt erytem, blodblåsor, allergisk dermatit, hudreaktion, akneliknande dermatit, erytem, ökad tendens att få blåmärken, purpura, hyperhidros, nattsvettningar, nagelatrofi, pigmenteringsrubbnig, missfärgad hud, hypertrikos	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, ljuskänslighetsreaktion, nagelbesvär

Organ-system ^a	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta/ mycket sällsynta
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta	Muskelkramper, artralgi, extremitetssmärta, ryggsmärta, nacksmärta, skelettsmärta, ledsvullnad, obehag i extremiteterna, spända muskler, muskelsvaghet,	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Njursvikt, ökad kreatininnivå i blodet, minskad glomerulär filtreringshastighet, ökad ureanivå i blodet	Toxisk nefropati, oliguri, hematuri, nedsatt njurfunktion, pollakiuri, ökad kreatininnivå i blodet, minskad kreatininnivå i blodet	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erekttil dysfunktion, ömma bröst, smärta i bröstvärtorna	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, asteni	Slemhinneinflammation, pyrexia, minskad vikt, perifert ödem, frossbrytningar	Flerorgansvikt, försämrat allmäntillstånd, smärta, ödem, smärta i bröstkorgen, obehag i bröstkorgen, allmänt ödem, ansiktsödem, lokal svullnad, lokalt ödem, viktökning, tidig mättnad, köldkänsla, reaktion vid injektionsstället, sjukdomskänsla	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Kontusion, medicineringsfel	
^a Biverkningar i organsystemklassen Undersökningar har omfördelats till kliniskt lämpliga organsystemklasser med avseende på deras målorgan. Olika MedDRA-termer som ansågs vara kliniskt likartade har samlats i en enda term. ^b inkl. korneal epiteldefekt, korneaerosion, kornealesion, korneagrumling, korneaperforation, keratit, punktkeratit, ulcerös keratit, Limbal stamcellsbrist, reducerad synskärpa, synförsämring, dimsyn.				

Andra kliniska studier med Teysuno i kombination med cisplatin

Även om studier på Teysuno i kombination med cisplatin, vilka genomfördes i Japan, använde doser och doseringsscheman som skiljde sig från denna regim var säkerhetsprofilen från dessa studier likartad och de vanligaste toxiciteterna var hematologiska och gastrointestinala biverkningar, trötthet och anorexi.

Erfarenhet efter marknadsföring från övervakning av patienter med magsäckscancer

Säkerhetsprofilen för Teysuno i en observationsstudie efter marknadsföring i Japan på 4 177 patienter som behandlades med Teysuno för avancerad magsäckscancer var generellt likartad den som sågs med denna regim i de japanska registreringsstudierna (dvs. de främsta toxiciteterna var leukocytopeni, anorexi och illamående/kräkningar).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Okulär toxicitet

Termerna för behandlingsrelaterade okulära toxiciteter har kombinerats enligt följande. Den enda biverkningen av grad 3 eller högre var reducerad synskärpa.

- Synstörningar omfattar biverkningarna dimsyn, diplopi, fotopsi, reducerad synskärpa och blindhet.
- Lakrimal störning omfattar biverkningarna ökad tårproduktion, torra ögon och förvärvad dakryostenos.
- Ögonstörningar omfattar biverkningarna ögonklåda, okulär hyperemi, ögonirritation, ögonbesvär och främmandekroppskänsla i ögonen.

Neuropati

Central och perifer neuropati har rapporterats hos patienter som behandlats med Teysuno i kombination med cisplatin. Termen perifer neuropati omfattar följande rapporterade biverkningar: perifer sensorisk neuropati, parestesi, hypestesi, perifer neuropati, polyneuropati, neurotoxicitet och dysestesi.

Speciella populationer

Äldre (se avsnitt 4.2)

Jämförelse av säkerheten mellan 71 patienter ≥ 70 år (äldre) och 450 patienter yngre än 70 år, vilka behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS-studien visade att incidensen av alla biverkningar av grad 3 eller högre (62 % mot 52 %), alla allvarliga biverkningar (30 % mot 19 %) och frekvensen av för tidigt avbrytande på grund av biverkningar från både Teysuno och cisplatin (21 % mot 12 %) föreföll vara högre hos patienter som var ≥ 70 år. En populationsfarmakokinetisk analys visade att exponeringen för 5-FU också tenderade att öka med åldern, men ökningen låg inom intervallet för individuell variation. Dessa förändringar med åldern var relaterade till förändringar i njurfunktion mätt med kreatininclearance (se avsnitt 5.2).

Kön

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i säkerhet mellan män (n=382) och kvinnor (n=139) i FLAGS-studien.

Patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2, 4.3, 4.4 och 5.2)

Jämförelse av 218 patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion vid studiestart (CrCl 51–80 ml/min) med 297 patienter med normal njurfunktion vid studiestart (CrCl > 80 ml/min), vilka behandlades med Teysuno i kombination med cisplatin i FLAGS-studien, indikerade att det inte fanns några kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet mellan patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion.

I en studie som genomfördes på patienter med nedsatt njurfunktion var de vanligaste rapporterade biverkningarna diarré (57,6 %) illamående (42,4 %), kräkningar (36,4 %), trötthet (33,3 %) och anemi (24,2 %). I denna studie behandlades 7 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med Teysuno 20 mg/m² två gånger dagligen, medan 7 patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion fick Teysuno 20 mg/m² en gång dagligen. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades under behandlingscykel 1 hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion. Incidensen av biverkningar relaterade till störningar i blodet och lymfsystemet som observerades under alla behandlingscykler hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion var 28,6 % och hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion 44,4 %. Dosen för en av patienterna i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion minskades till 13,2 mg/m²

en gång dagligen i början av behandlingscykel 12 på grund av en biverkning (grad 2 diarré) under behandlingscykel 11.

Pediatrik population

Inga studier har genomförts med Teysuno ensamt eller i kombination med cisplatin hos pediatrika patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i Appendix V.

4.9 Överdoser

Den högsta singeldosen av Teysuno var 1 400 mg; denna patient utvecklade leukopeni (grad 3). Rapporterade tecken på akut överdosering omfattar illamående, kräkningar, diarré, mukositt, gastrointestinal irritation, blödningar, benmärgsdepression och andningssvikt. Medicinsk behandling av överdosering bör omfatta sedvanlig terapeutisk och medicinsk stödbehandling i syfte att korrigera de aktuella kliniska manifestationerna och förhindra deras möjliga komplikationer.

Det finns ingen känd antidot vid överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter, ATC-kod: L01BC53.

Verkningsmekanism

Teysono är ett oralt läkemedel mot cancer som innehåller fluoropyrimidin. Det är en fast doskombination av tre aktiva substanser, tegafur, som efter absorption omvandlas till anticancersubstansen 5-FU i kroppen, gimeracil, en dihydropyrimidin dehydrogenas - (DPD) hämmare för att hindra degradation av 5-FU av kroppen, och oteracil, en orotatfosforibosyltransferashämmare som minskar aktiviteten hos 5-FU i normal gastrointestinal mukosa. Kombinationen tegafur, gimeracil och oteracil gavs molarförhållandet 1:0,4:1 som optimum för att bibehålla exponeringen för 5-FU och därmed upprätthålla antitumöraktiviteten, samtidigt som den toxicitet som är förknippad med 5-FU ensamt reducerades.

Tegafur är en prodrug till 5-FU med god oral biotillgänglighet. Efter oral administrering omvandlas tegafur successivt till 5-FU *in vivo*, främst genom CYP2A6-enzymaktivitet i levern. 5-FU metaboliseras av leverenzymet DPD. 5-FU aktiveras inuti cellerna genom fosforylering till sin aktiva metabolit, 5-fluordeoxiuridinmonofosfat (FdUMP). FdUMP och reducerat folat binds till tymidylsyntas, vilket leder till bildning av ett ternärt komplex som hämmar DNA-syntesen. Dessutom införlivas 5-fluoruridintrifosfat (FUTP) i RNA, vilket medför att RNA-funktioner störs.

Gimeracil hämmar metabolismen av 5-FU genom att reversibelt och selektivt hämma DPD, det huvudsakliga metaboliska enzymet för 5-FU, så att högre plasmakoncentrationer av 5-FU uppnås vid administrering av en lägre dos av tegafur.

Efter oral administrering distribuerades oteracil i högre koncentrationer i normal vävnad i magtarmkanalen, medan betydligt lägre koncentrationer observerades i blod och tumörvävnad i djurstudier.

Farmakodynamiska effekter

I en dosupptrappingsstudie som jämförde tolerabiliteten av 5-FU i Teysuno och tegafur + gimeracil (ingen oteracil) kunde dosnivån 25 mg/m² inte uppnås i frånvaro av oteracil på grund av förekomsten av dosbegränsande toxiciteter (diarré av grad 3 hos 2 patienter, och hjärt- och andningsstillestånd hos 1 patient) i behandlingsarmen med tegafur + gimeracil. Den farmakokinetiska profilen för 5-FU var likartad i närvaro och i frånvaro av oteracil.

Genomsnittliga värden för maximal plasmakoncentration (C_{max}) och ytan under koncentration-tidskurvan (AUC) för 5-FU var ungefär 3 gånger högre efter administrering av Teysuno än efter administrering av enbart tegafur, trots 16 gånger lägre dos av Teysuno (50 mg tegafur) jämfört med tegafur ensamt (800 mg), och det tillskrivs gimeracils hämning av DPD. Maximal uracilkoncentration i plasma observerades vid 4 timmar med en återgång till utgångsnivåer inom ungefär 48 timmar efter dosering, vilket indikerar reversibilitet av gimeracils DPD-hämning.

En studie på effekten av Teysuno på kardiell repolarisation, vilken genomfördes på patienter med avancerad cancer, motsvarade definitionen för en negativ studie enligt ICH (International Conference on Harmonisation)-riktlinjer. Inga konsekventa samband sågs mellan absoluta värden för QTcF-intervall eller förändring från utgångsvärden och maximal plasmakoncentration av Teysunos komponenter.

Klinisk effekt och säkerhet

En fas I-studie fastställde nuvarande regim genom att utvärdera kohorter av Teysuno och cisplatin på 30 mg/m² och 60 mg/m² (observerade dosbegränsande toxiciteter var trötthet, samt diarré och dehydrering); 25 mg/m² och 60 mg/m²; samt 25 mg/m² och 75 mg/m². Trots avsaknaden av dosbegränsande toxiciteter i den sista kohorten höjdes inte dosen av cisplatin över 75 mg/m².

I fas III-studien FLAGS fanns det inget märkbart samband mellan AUC för 5-FU (Teyuno/cisplatin-armen) och koncentration av 5-FU (5-FU/cisplatin-armen) under cykel 1 och effektresultat för total överlevnad eller progressionsfri överlevnad (PFS).

En fas I-studie genomfördes för utvärdering av farmakokinetiken för Teysunos komponenter och deras metaboliter hos cancerpatienter med nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. I denna studie mättes antitumöraktiviteten efter bästa totala tumörrespons. De flesta patienter (70,4 %) hade Stabil Sjukdom som bästa respons (baserad på Forskarens utvärdering enligt RECIST-kriterier) och 29,6 % av patienterna Progredierande Sjukdom som sin bästa totalrespons. Inga dosbegränsande toxiciteter observerades under den första behandlingscykeln.

Avancerad magsäckscancer:

Data från en multinationell (undantagande Asien), randomiserad, kontrollerad, öppen klinisk multicenterstudie i fas III (FLAGS) stödjer användningen av Teysuno i kombination med cisplatin för behandling av patienter med avancerad magsäckscancer. I denna studie randomiserades 521 patienter till behandling med Teysuno (25 mg/m² oralt två gånger dagligen i 21 dagar, följt av 7 dagars viloperiod) och cisplatin (75 mg/m² som intravenös infusion en gång var 4:e vecka); och 508 patienter randomiserades till behandling med 5-FU (1 000 mg/m²/24 timmar som kontinuerlig intravenös infusion dag 1 till och med dag 5, upprepade var 4:e vecka) och cisplatin (100 mg/m² som en intravenös infusion dag 1, upprepade var 4:e vecka). Patientkaraktistika anges i tabell 8.

Tabell 8: Demografi och utgångskaraktistika för patienter i FLAGS-studien

	Teysuno + cisplatin 75 mg/m² (n=521)	5-FU + cisplatin 100 mg/m² (n=508)
Kön, n (%)		
Man	382 (73)	347 (68)
Kvinna	139 (27)	161 (32)
Ålder, år		
Median (spridning)	59 (18–83)	60 (20–85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Etnicitet, n (%)		
Vit	447 (86)	438 (86)
Svart eller afroamerikan	5 (1,0)	7 (1,4)
Asiat	4 (0,8)	4 (0,8)
Nordamerikansk indian eller alaskainuit	4 (0,8)	6 (1,2)
Övriga	61 (12)	53 (10)
Funktionsstatus enligt ECOG, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Placering av primär lesion, n (%)		
Magsäck	438 (84)	417 (82)
Gastroesofagal förbindelse	82 (16)	88 (17)
Båda	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastatisk sjukdom, n (%)		
≥2 metastatiska platser	497 (95)	488 (96)
	340 (65)	327 (64)

När det gäller det primära resultatmättet total överlevnad var Teysuno i kombination med cisplatin inte sämre än 5-FU i kombination med cisplatin (se tabell 9). Vid tidpunkten för primär analys var mediantiden för uppföljning av total överlevnad 18,3 månader i den fullständiga analysserien.

Tabell 9: Total överlevnad och progressionsfri överlevnad i FLAGS

Resultatmätt	Population	Teysuno + cisplatin		5-FU + cisplatin		Riskkvot [95 % KI]
		n	Mediantid [95 % KI], månader	n	Mediantid [95 % KI], månader	
Total överlevnad						
ITT (Intent-to-treat)		527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Fullständig analysserie		521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Progressionsfri överlevnad						
Fullständig analysserie		521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = confidence interval: Fullständig analysserie = alla randomiserade, behandlade patienter som analyserats så som bestämts (primär analyspopulation)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för Teysuno för alla grupper av den pediatrika populationen för adenokarcinom i magsäcken (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för singeldos och multipeldoser av Teysuno i kombination med cisplatin utvärderades i tre studier. Ytterligare arton farmakokinetiska studier genomfördes genom att använda relevant regim som monoterapi. Alla studier genomfördes på cancerpatienter.

Absorption

Efter administrering av en singeldos på 50 mg Teysuno (uttryckt som tegafurinneåll) till människa (ungefär 30 mg/m² baserat på en kroppsytta på 1,56–2,10 m² för en typisk patient; n=14) var medianvärdet för T_{max} för Teysunos komponenter tegafur, gimeracil och oteracil 0,5, 1,0 respektive 2,0 timmar, och medelvärdet ± standardavvikelsen (SD) för AUC_{0-inf} och C_{max} var 14 595 ± 4 340 ng×timme/ml och 1 762 ± 279 ng/ml för tegafur, 1 884 ± 640 ng×timme/ml och 452 ± 102 ng/ml för gimeracil, 556 ± 281 ng×timme/ml och 112 ± 52 ng/ml för oteracil. Medianvärdet för T_{max} för 5-FU var 2,0 timmar och medelvärdet för AUC_{0-inf} och C_{max} var 842 ± 252 ng×timme/ml och 174 ± 58 ng/ml. Nivåerna av tegafur, gimeracil, oteracil och 5-FU var kvantifierbara till och med 10 timmar efter dosering. Efter administrering av doser på 30 mg/m² uppnås steady-state-förhållanden för tegafur, gimeracil, och oteracil senast dag 8.

Efter administrering av multipeldoser (30 mg/m², uttryckt som tegafurinneåll, två gånger dagligen i 14 dagar; n=10) var medianvärdet för T_{max} för tegafur, gimeracil och oteracil 0,8, 1,0 respektive 2,0 timmar, och motsvarande medelvärde ± SD för AUC_(0-12h) och C_{max} var 19 967 ± 6 027 ng×timme/ml och 2 970 ± 852 ng/ml för tegafur, 1 483 ± 527 ng×timme/ml och 305 ± 116 ng/ml för gimeracil och 692 ± 529 ng×timme/ml och 122 ± 82 ng/ml för oteracil. Medianvärdet för T_{max} för 5-FU var 2,0 timmar och medelvärdet för AUC_{0-inf} och C_{max} var 870 ± 405 ng×timme/ml respektive 165 ± 62 ng/ml.

Administrering av Teysuno vid födointag minskade AUC_{0-inf} för oteracil med ungefär 71 % och för gimeracil med ungefär 25 % jämfört med administrering vid fasta. Samtidig administrering av en protonpumpshämmare (PPI) minskade effekten av föda på den farmakokinetiska profilen för oteracil, men inte med tillräcklig marginal för att helt upphäva födoeffekten. Det förekom en 15 % minskning av AUC_{0-inf} för 5-FU vid födointag jämfört med vid fasta, och exponeringen för tegafur förändrades inte av föda (vilket alltså visar avsaknad av födoeffekt).

Genomsnittlig AUC_{0-inf} och C_{max} för 5-FU var ungefär 3 gånger större efter administrering av Teysuno (50 mg uttryckt som tegafurinneåll) än efter administrering av enbart tegafur (800 mg), medan värdena för AUC_{0-inf} och C_{max} för 5-FU-metaboliten α -fluor- β -alanin (FBAL) var ungefär 15 till 22 gånger lägre efter administrering av Teysuno än efter administrering av tegafur.

Komponenten oteracil i Teysuno påverkade inte de farmakokinetiska profilerna för 5-FU, tegafur, gimeracil, FBAL eller uracil. Komponenten gimeracil påverkade inte den farmakokinetiska profilen för tegafur.

Distribution

Oteracil, gimeracil, 5-FU och tegafur var proteinbundna till 8,4 %, 32,2 %, 18,4 % respektive 52,3 %. Proteinbindningen i humant serum var inte koncentrationsberoende i intervallet 0,1–1,0 μ g/ml för oteracil, gimeracil och 5-FU och i intervallet 1,2–11,8 μ g/ml för tegafur.

Det finns inga kliniska data på distributionen av radioaktivt märkta Teysunokomponenter. Även om det inte finns några intravenösa data tillgängliga för Teysuno hos människa kan distributionsvolymen grovt uppskattas från skenbar distributionsvolym och urinsekretionsdata till 16 l/m², 17 l/m² och 23 l/m² för tegafur, gimeracil respektive oteracil.

Biotransformation

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för tegafur är genom omvandling till 5-FU via CYP2A6 i levern, medan gimeracil var stabilt i humant leverhomogenat (S9-fraktion) med 3'-fosfoadenosin-5'-fosfosulfat-litiumsalt (PAPS, en kofaktor till sulfotransferas) eller nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat (NADPH). Baserat på resultaten från *in vitro*-studier bryts en del av oteracil ned icke-enzymatiskt till 5-azauracil (5-AZU) av magsafterna och omvandlas därefter till cyanursyra i magtarmkanalen. 5-AZU och cyanursyra hämmar inte orotatfosforibosyltransferas enzymaktivitet. Endast en liten mängd oteracil metaboliseras i levern på grund av dess låga permeabilitet.

In vitro-utvärdering med hjälp av humana levermikrosomer indikerade att varken tegafur, gimeracil eller oteracil visade några relevanta hämmande effekter på enzymaktiviteterna hos de cytokrom P450-isoformer som testades (dvs. CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4).

In vitro-utvärdering med hjälp av primära odlingar av humana hepatocyter indikerade att tegafur (0,7–70 µM), gimeracil (0,2–25 µM) och oteracil (0,04–4 µM) hade liten eller ingen induktiv effekt på metaboliska aktiviteter hos CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5.

Vid användning av plasmakoncentrationer av uracil för att utvärdera DPD-aktivitet i kliniska studier observerades inga tydliga förändringar i plasmakoncentrationerna av uracil efter administrering av en singeldos på 800 mg tegafur, medan plasmakoncentrationerna av uracil ökade markant efter administrering av en singeldos på 50 mg Teysuno (vilket speglar gimeracils DPD-hämning). Efter administrering av både singeldos (50 mg) och multipeldoser (30 mg/m² två gånger dagligen) av Teysuno till människa observerades maximala uracilkoncentrationer, vilket speglar DPD-hämning, ungefär 4 timmar efter dosering. En liknande hämning sågs efter singel- och multipeldosering. Plasmakoncentrationerna av uracil återgick till utgångsnivåer ungefär 48 timmar efter dosering, vilket indikerar att gimeracils DPD-hämning är reversibel.

Eliminering

Den skenbara terminala halveringstiden ($T_{1/2}$) för eliminering av 5-FU, vilken observerades efter administrering av Teysuno (innehållande tegafur, en prodrug till 5-FU), var längre (ungefär 1,6–1,9 timmar) än den som tidigare rapporterats efter intravenös administrering av 5-FU (10–20 minuter). Efter en singeldos av Teysuno varierade $T_{1/2}$ -värdena från 6,7 till 11,3 timmar för tegafur, från 3,1 till 4,1 timmar för gimeracil och från 1,8 till 9,5 timmar för oteracil.

Efter en singeldos av Teysuno utsöndrades ungefär 3,8–4,2 % administrerat tegafur, 65–72 % administrerat gimeracil och 3,6–3,9 % administrerat oteracil oförändrade i urinen. Av metaboliterna utsöndrades 9,5–9,7 % administrerat tegafur i urinen som 5-FU och ungefär 70–77 % som FBAL, vilket utgör ungefär 83–91 % av den administrerade dosen av Teysuno (totalt tegafur + 5-FU + FBAL). Gimeracil hade ingen effekt på njurclearance av tegafur, FBAL och 5-FU efter administrering av Teysuno jämfört med deras clearance efter administrering av tegafur ensamt.

Linearitet/icke-linearitet

I en japansk fas I-studie som använde 5 dosgrupper med doser som varierade från 25 till 200 mg/patient skedde en dosproportionell ökning i exponering för tegafur, gimeracil och oteracil. Ökningen i exponering för 5-FU tenderade dock att vara större än proportionell till den ökande dosen av tegafur.

Farmakokinetik i speciella populationer

En populationsfarmakokinetisk analys av Teysunos komponenter och metaboliter utvärderade inverkan av olika faktorer, däribland kön, ålder, föda, etnicitet (kaukasisk mot asiatisk), njurfunktion och leverfunktion hos 315 patienter. Njurfunktionen, som speglades av kreatininclearance, var den faktor som främst påverkade exponeringen för gimeracil och 5-FU. När njurfunktionen minskade skedde en ökning i steady-state-exponering för 5-FU. Denna analys visade också att den observerade tendensen till förändringar i farmakokinetik för Teysuno med stigande ålder var relaterad till förändrad njurfunktion mätt som kreatininclearance.

Nedsatt njurfunktion

I en fas I-studie med Teysuno som monoterapi, vilken undersökte farmakokinetiken för komponenter och metaboliter hos patienter med normal och nedsatt njurfunktion, hade patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (CrCl 51 till 80 ml/min), vilka fick samma monoterapidos på 30 mg/m² två

gång dagligen (den högsta tolererade dosen för monoterapi) som patienter med normal njurfunktion ($\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$), en ökning av genomsnittlig $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ för 5-FU i förhållande till den hos normala patienter. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} 30\text{--}50 \text{ ml/min}$), vilka fick en reducerad dos på 20 mg/m^2 två gånger dagligen, visade ingen signifikant ökning av genomsnittlig $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ för 5-FU i förhållande till den hos den normala gruppen. Ökningen i exponering för 5-FU hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion i denna studie, tillsammans med resultaten av simulering i den populationsfarmakokinetiska analysen, tyder på att en dos av Teysuno på 25 mg/m^2 två gånger dagligen hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion kan uppnå plasmakoncentrationer av 5-FU likartade dem som erhålls hos patienter med normal njurfunktion, vilka får 30 mg/m^2 två gånger dagligen som monoterapi, och även hos dem med måttligt nedsatt njurfunktion, vilka får 20 mg/m^2 två gånger dagligen.

Efter administrering av en reducerad dos Teysuno 20 mg/m^2 en gång dagligen till gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), var singeldos- $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ och multipeldos- $\text{AUC}_{0-\tau}$ -värdena för 5-FU cirka två gånger högre i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med dem med normal njurfunktion som fick 30 mg/m^2 två gånger dagligen. Den dagliga exponeringen för 5-FU kan därför förväntas vara likvärdig i dessa grupper, eftersom den dagliga exponeringen av patienterna i gruppen med kraftigt nedsatt njurfunktion är baserad på administrering av Teysuno en gång dagligen, medan den dagliga exponeringen för 5-FU hos patienterna med normal njurfunktion är baserad på administrering av Teysuno två gånger dagligen. Det är emellertid att märka att exponeringen för 5-FU kan variera och vara högre än väntat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion på grund av varierande njurfunktion hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga signifikanta skillnader i AUC för 5-FU, tegafur, gimeracil eller oteracil efter administrering av antingen singeldos eller multipeldoser av Teysuno 30 mg/m^2 två gånger dagligen hos patienter med lindrigt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion jämfört med dem med normal leverfunktion. Efter administrering av singeldos skedde en statistiskt signifikant minskning av C_{max} för 5-FU och gimeracil i gruppen med kraftigt nedsatt leverfunktion i förhållande till den normala gruppen, men denna skillnad observerades inte efter administrering av multipeldoser.

Etniska skillnader

En fas I-studie undersökte farmakokinetiken vid monoterapi med Teysuno hos asiatiska (kinesiska/malajiska) och kaukasiska (amerikanska) patienter. I överensstämmelse med den lägre CYP2A6-aktiviteten hos de asiatiska patienterna var AUC_{0-12} för tegafur högre och $T_{1/2}$ längre i den asiatiska gruppen jämfört med den kaukasiska gruppen. AUC_{0-12} -värdena för gimeracil och uracil var jämförbara mellan de två grupperna, vilket tyder på att DPD-hämningen var likartad i de asiatiska och kaukasiska grupperna. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i exponering för 5-FU mellan de två grupperna. AUC_{0-12} för oteracil i den asiatiska gruppen var ungefär hälften av den i den kaukasiska gruppen, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant på grund av den stora individuella variabiliteten.

Studier på japanska patienter har tytt på att CYP2A6*4-polymorfism har effekt på farmakokinetiken för Teysuno. Även om CYP2A6-varianter är förknippade med farmakokinetisk variabilitet hos tegafur är AUC för gimeracil, vilken påverkas av njurfunktion, den viktigaste bestämmande faktorn för den farmakokinetiska variabiliteten hos 5-FU. I fas III-studien (FLAGS) var AUC för tegafur signifikant högre hos patienter med CYP2A6*4-allelen, men ingen signifikant skillnad upptäcktes i AUC för 5-FU och i förekomsten av biverkningar. Därför tycks skillnader i CYP2A6-polymorfism mellan asiatiska och västerländska populationer inte vara den viktigaste bestämmande faktorn för skillnader i maximalt tolererad dos (MTD) mellan populationer. Begränsade tillgängliga data på CYP2A6*4/*4-genotyp hos japanska patienter som behandlats med Teysuno tyder dock på signifikant minskade 5-FU-nivåer i denna subpopulation. Inga dosråd kan ges för denna subpopulation. Denna CYP2A6*4-allel är ovanlig i den kaukasiska populationen.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska studier med Teysuno har genomförts på barn.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade doser utförda på råtta, hund och apa gav förändringar som typiskt är förknippade med administrering av ett cancerläkemedel som framkallar cytotoxiska effekter på populationer av snabbt delande celler, såsom anemi, nedsatt funktion hos immunsystemet och magtarmkanalen, rubbad spermatogenes och atrofi hos de manliga och kvinnliga reproduktionsorganen.

Behandling med Teysuno gav olika hud effekter hos råtta (keratos på trampdynor och svans) och hund (hudskorpor och huderosioner). Dessutom observerades hyperpigmentering av hud och ögon och hornhinneopacitet hos hund, samt katarakter hos råtta efter upprepad dosering. Dessa förändringar var reversibla.

Teysono tycks inte påverka fertiliteten hos han- eller honråttor, men administrering vid någon tidpunkt efter befruktning medförde en rad yttre, visceral och skeletala fostermissbildningar hos råtta och kanin. Det finns därför hög risk för utvecklingstoxicitet vid kliniska doser, främst på grund av tegafur (5-FU) och i mindre utsträckning på grund av oteracil.

Teysono var inte karcinogent hos vare sig råtta eller mus. Teysuno befanns inte vara mutagent när det testades i Ames *in vitro*-test. Teysuno var klastogent i lungceller från kinesisk hamster *in vitro* och var svagt klastogent i benmärg från mus *in vivo*.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatin
Titandioxid (E171)
Natriumlaurylsulfat
Talk

Bläck

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Indigokarmin (E132)
Karnaubavax
Blekt schellack
Glycerylmonooleat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga blister av PCTFE/PVC/Al innehållande 14 kapslar vardera, antingen 42 kapslar) eller 84 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Händerna ska tvättas efter att kapslarna har hanterats.

Ej använt läkemedel eller avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 14 Mars 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 19 November 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSAT**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nederländerna

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg hårda kapslar
tegafur/gimeracil/oteracil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 15 mg tegafur; 4,35 mg gimeracil och 11,8 mg oteracil (som salt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar

42 kapslar

84 kapslar

126 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Group BV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg hårda kapslar
tegafur/gimeracil/oteracil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil och 15,8 mg oteracil (som salt).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar

42 kapslar

84 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Group BV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg hårda kapslar tegafur/gimeracil/oteracil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Teysuno är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Teysuno
3. Hur du tar Teysuno
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Teysuno ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Teysuno är och vad det används för

Teysuno innehåller de aktiva innehållsämnen tegafur gimeracil och oteracil.

Teysuno tillhör läkemedelsklassen fluoropyrimidiner som kallas ”antineoplastiska medel” som stoppar cancercellers tillväxt.

Teysuno ordinerar av läkare för behandling av vuxna med framskriden magsäckscancer och tas tillsammans med cisplatin, som är ett annat cancerläkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Teysuno

Ta inte Teysuno

- om du är allergisk mot tegafur, gimeracil, oteracil eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar andra cancerläkemedel som innehåller fluoropyrimidin, såsom fluorouracil och capecitabin eller har fått svåra och oväntade reaktioner mot fluoropyrimidiner
- om du har känd ärftlig brist på enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)
- om du är gravid eller ammar
- om du har en allvarlig blodsjukdom
- om du har en njursjukdom som kräver dialys
- om du för närvarande behandlas eller under de senaste 4 veckorna har behandlats med sorivudin, brivudin eller virushämmande medel tillhörande en liknande läkemedelsklass

Varningar och försiktighet

- Tala med läkare innan du tar Teysuno om du har:
 - blodsjukdomar
 - njursjukdom
 - mag- och/eller tarmproblem, såsom smärta, diarré, kräkningar och uttorkning
 - ögonproblem, såsom ”torra ögon” eller ökad tårbildning

- eller har haft infektion i levern med hepatit B-virus, eftersom läkaren kan vilja övervaka dig mer noggrant

Barn och ungdomar

Teysuno rekommenderas ej för barn under 18 år.

Andra läkemedel och Teysuno

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du måste vara särskilt försiktig om du tar något av följande:

- andra fluoropyrimidinbaserade läkemedel, såsom svampmedlet flucytosin, Teysuno kan inte ersättas med andra fluoropyrimidinbaserade läkemedel som tas via munnen.
- virushämmande medel såsom brivudin eller sorivudin
- hämmare av enzymet CYP2A6 som aktiverar Teysuno, såsom tranylcypromin och metoxalen
- folinsyra (används ofta vid kemoterapi med metotrexat)
- blodförtunnande läkemedel: antikoagulationsmedel som innehåller kumarinderivat, såsom warfarin
- läkemedel för behandling av kramper eller skakningar, såsom fenytoin
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol

Teysuno med mat och dryck

Teysuno ska tas minst en timme före eller en timme efter måltid.

Graviditet och amning

Innan du påbörjar behandlingen måste du tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du är gravid eller om du planerar att bli gravid. Du får inte ta Teysuno om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Under och upp till 6 månader efter behandling med Teysuno måste du använda preventivmedel. Om du blir gravid under denna tid måste du tala om det för läkaren.

Du får inte amma om du tar Teysuno.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Var försiktig när du kör bil eller använder maskiner, eftersom Teysuno kan göra att du blir trött, illamående eller får dimsyn. Tala med läkare om du är osäker.

Teysuno innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Teysuno

Ta alltid Teysuno enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren talar om vilken dos du måste ta, när den ska tas och hur länge du måste ta den. Dosen av Teysuno bestäms av läkaren baserat på din vikt och längd. Läkaren kan minska dosen om du får biverkningar som är alltför svåra.

Teysuno kapslar ska sväljas med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid. Teysuno måste tas två gånger dagligen (morgon och kväll).

Teysuno kapslar tas vanligtvis i 21 dagar följt av 7 dagars viloperiod (när inga kapslar tas). Denna 28-dagarsperiod är en behandlingscykel. Cyklerna upprepas.

Teysuno ges tillsammans med ett annat cancerläkemedel som kallas cisplatin. Behandlingen med cisplatin avbryts efter 6 behandlingscykler. Behandlingen med Teysuno kan fortsätta efter att behandlingen med cisplatin har avbrutits.

Om du har tagit för stor mängd av Teysuno

Kontakta omedelbart läkare om du har tagit för många kapslar.

Om du har glömt att ta Teysuno

Ta inte den glömda dosen alls och ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Fortsätt istället enligt ditt vanliga doseringsschema och tala med läkaren.

Om du slutar att ta Teysuno

Det uppstår inga biverkningar för att behandlingen med Teysuno avbryts. Om du använder blodförtunnande läkemedel eller epilepsiläkemedel kan avbrytande av behandling med Teysuno kräva att läkaren justerar dosen av dina läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Teysuno orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Även om patienterna själva lätt kan identifiera en del symtom som biverkningar, krävs ett blodprov för att identifiera vissa andra symtom. Läkaren kommer att diskutera detta med dig, samt förklara möjliga risker och fördelar med din behandling.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) omfattar:

- **Diarré, illamående, kräkningar, förstoppning**
 - Om du får diarré fler än 4 gånger per dag eller mitt i natten eller om du får ont i munnen och diarré, **sluta att ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**
 - Om du får diarré ska du undvika fiberrik, fet och kryddstark mat.
 - Drink mycket vätska mellan måltiderna för att ersätta förlorad vätska och förhindra uttorkning, låg blodvolym och obalans av salter eller andra ämnen i blodet.
 - Se till att du berättar för läkaren om du blir illamående och kräker upp en dos läkemedel. Ersätt inte dosen som har kräkts upp.
 - Om du kräks fler än två gånger på 24 timmar, **sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**
 - För att hjälpa till att hantera illamående och kräkningar:
 - Ligg ner eller ta djupa andetag när du känner dig illamående
 - Undvik åtsittande kläder
- **Lågt antal röda blodkroppar** som ger anemi:
 - Du kan få symtom såsom kalla händer och fötter, blekhet, yrsel, trötthet, andfåddhet.
 - Om du får några av ovan nämnda symtom, så försök att inte arbeta för hårt och sov och vila mycket.
- **Lågt antal vita blodkroppar** som ger ökad risk för svåra lokala infektioner (t.ex. i mun, lungor, urin) eller blodinfektioner:
 - Du kan få symtom såsom feber, frossbrytningar, hosta, ont i halsen.
 - Om du får feber med 38,5 °C eller högre, **sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**
 - För att förebygga infektion ska du undvika platser med mycket folk, gurgla dig när du kommer hem och tvätta händerna före måltider, samt före och efter toalettbesök.
- **Lågt antal blodplättar** som ger ökad risk för blödningar:
 - Om du får blödning i huden, munnen (orsakat av tandborstning), näsan, luftvägarna, magsäcken, tarmen osv. **sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**

- För att förebygga blödningar ska du undvika hårt arbete eller ansträngande aktiviteter så att skador och blåmärken förhindras. Bär löst sittande kläder för att skydda huden. Borsta tänderna och snyt dig försiktigt.
- **Aptitlöshet (anorexi)** kan leda till viktnedgång och uttorkning
 - Du kan bli uttorkad om du inte äter och/eller dricker tillräckligt med vatten.
 - Om du blir uttorkad kan du få symtom såsom torr mun, svaghet, torr hud, yrsel, kramper.
 - Försök att äta ofta och små måltider. Undvik fet och starkt luktande mat. Även om du inte känner dig hungrig ska du fortsätta att äta så mycket du kan för att upprätthålla god näringstillförsel.
 - Om du känner dig trött och har feber med aptitlöshet ska du omedelbart kontakta läkare.
- **Nervstörningar**
 - Du kan få domningar, stickningar, smärta, onormal känsla, muskelsvaghet, skakningar eller rörelsesvårigheter.
- **Svaghet och trötthet**, som kan vara biverkningar orsakade av andra läkemedel.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 av 100 användare) omfattar:

- **Nerver:** huvudvärk, yrsel, sömnlighet, smakförändringar
- **Ögon:** ögonproblem, obehag av ökad eller minskad tårbildning, synproblem, allvarlig påverkan på ögats yta (hornhinnan) inkluderande ytliga eller djupare sår (korneaerosion).
- **Öron:** hörselproblem
- **Blodkärl:** högt eller lågt blodtryck, blodproppar i ben och lungor
- **Lungor och näsgångar:** andfåddhet, hosta
- **Tarm och mun:** torr mun, sår i mun, hals och matstrupe, hicka, buksmärta, magbesvär, magsäcks- eller tarminflammation, sår igenom hela väggen i magsäck, tunntarm och tjocktarm.
- **Lever:** gula ögon och gul hud, förändringar av blodprover som visar leverfunktionen
- **Hud:** håravfall, klåda, hudutslag eller dermatit, hudreaktion, torr hud, hand- och fotreaktion (smärta, svullnad och rodnad på händer och/eller fötter), pigmenterade hudfläckar
- **Njurar:** minskad urinmängd, förändringar av blodprover som visar njurfunktionen, nedsatt njurfunktion och njursvikt
- **Övrigt:** frossbrytningar, viktökning, svullnad i specifika områden och smärta i muskler och skelett

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 av 1 000 användare) omfattar:

- **Psykiska störningar:** ser och hör sådant som inte finns, personlighetsförändring, oförmåga att sitta stilla, förvirring, nervositet, depression, sexuell funktionsstörning
- **Nerver:** röststörningar, oförmåga att tala och förstå ord, minnesproblem, ostadig gång, balansproblem, ensidig svaghet i kroppen, sömnlighet, nervinflammation, förvrängt luktsinne, funktionsstörning i hjärnan, svimning, förlust av medvetandet, stroke, kramper
- **Ögon:** kliande och röda ögon, allergiska reaktioner i ögonen, hängande övre ögonlock
- **Öron:** yrsel, täppta öron, obehag i öronen
- **Hjärtat:** oregelbundna eller snabba hjärtslag, smärta i bröstkorgen, vätskeansamling runt hjärtat, hjärtinfarkt, hjärtsvikt
- **Blodkärl:** veninflammation, blodvallningar
- **Lungor och näsgångar:** rinnande näsa, röststörningar, täppt näsa, rött svalg, hösnuva
- **Tarm och mun:** vätska i buken, gastroesofagal refluxsjukdom, ökad salivsekretion, onormalt mycket rapningar, läppinflammation, mag-tarmstörningar, smärta i munnen, onormala muskelsammandragningar i matstrupen, blockering av magsäck och tarm, magsår, retroperitoneal fibros, tänder som lätt spricker eller går sönder, svårigheter att svälja, salivkörtelstörningar, hemorrojder
- **Hud:** bleknande hudfärg, fjällande hud, kraftig kroppsbehåring, nagelkrampning, kraftig svettning
- **Allmänt:** försämrat allmäntillstånd, viktökning, rodnad och svullnad på injektionsstället, cancersmärta och blödningar, flerorgansvikt

- **Förändringar av blodprover:** högt blodsocker, höga blodfetter, förändringar i blodets koagulationstid, högt antal blodkroppar, låg eller hög proteinnivå
- **Övrigt:** täta urineringar, blod i urinen, nacksmärta, ryggsmärta, bröstsmärta, spända muskler eller muskelkramp, ledsvullnad, obehag i armar och ben, muskelsvaghet, ledinflammation och ledsmärta

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 av 10 000 användare) och mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 10 000 användare) omfattar:

- akut leversvikt
- infektion i bukspottkörteln
- nedbrytning av muskler
- förlust av luktsinnet
- solallergi
- allmänt spridda blodproppar och blödningar
- sjukdom som påverkar den vita substansen i hjärnan
- allvarlig sjukdom med blåsor på huden, i munnen, och på könsorganen
- återfall (återaktivering) av hepatit B-infektion när du tidigare har haft hepatit B (en leverinfektion)

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare.

Om några biverkningar blir allvarliga, sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Teysuno ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen (efter Utg.dat) och blistret (efter EXP).Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är tegafur, gimeracil och oteracil. Varje hård kapsel innehåller 15 mg tegafur, 4,35 mg gimeracil och 11,8 mg oteracil (som monokalium).
- Övriga innehållsämnen är
Kapselinnehåll: laktosmonohydrat, magnesiumstearat
Kapselskal: gelatin, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171), natriumlaurylsulfat, talk

Bläck: röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), indigokarmin (E132), karnaubavax, blekt shellac, glycerylmonooleat

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De hårda kapslarna har en vit underdel och en ogenomskinlig brun överdel märkt med ”TC448” i grått. De tillhandahålls i blisterer innehållande 14 kapslar vardera.

Varje förpackning innehåller antingen 42 kapslar, 84 kapslar eller 126 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederländerna

Tillverkare

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/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/Τέλ/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)2 241 26710/26711
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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se.

Bipacksedel: information till användaren

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg hårda kapslar tegafur/gimeracil/oteracil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Teysuno är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Teysuno
3. Hur du tar Teysuno
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Teysuno ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Teysuno är och vad det används för

Teysuno innehåller de aktiva innehållsämnen tegafur gimeracil och oteracil.

Teysuno tillhör läkemedelsklassen fluoropyrimidiner som kallas ”antineoplastiska medel” som stoppar cancercellers tillväxt.

Teysuno ordinerar av läkare för behandling av vuxna med framskriden magsäckscancer och tas tillsammans med cisplatin, som är ett annat cancerläkemedel.

2. Vad du behöver veta innan du tar Teysuno

Ta inte Teysuno

- om du är allergisk mot tegafur, gimeracil, oteracil eller mot något annat innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar andra cancerläkemedel som innehåller fluoropyrimidin, såsom fluorouracil och kapecitabin eller har fått svåra och oväntade reaktioner mot fluoropyrimidiner
- om du har känd ärftlig brist på enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD)
- om du är gravid eller ammar
- om du har en allvarlig blodsjukdom
- om du har en njursjukdom som kräver dialys
- om du för närvarande behandlas eller under de senaste 4 veckorna har behandlats med sorivudin, brivudin eller virushämmande medel tillhörande en liknande läkemedelsklass

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Teysuno om du har:

- blodsjukdomar
- njursjukdom
- mag- och/eller tarmproblem, såsom smärta, diarré, kräkningar och uttorkning
- ögonproblem, såsom ”torra ögon” eller ökad tårbildning

- eller har haft infektion i levern med hepatit B-virus, eftersom läkaren kan vilja övervaka dig mer noggrant

Barn och ungdomar

Teysuno rekommenderas ej för barn under 18 år.

Andra läkemedel och Teysuno

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du måste vara särskilt försiktig om du tar något av följande:

- andra fluoropyrimidinbaserade läkemedel, såsom svampmedlet flucytosin. Teysuno kan inte ersättas med andra orala fluoropyrimidinbaserade läkemedel som tas via munnen.
- virushämmande medel såsom brivudin eller sorivudin
- hämmare av enzymet CYP2A6 som aktiverar Teysuno, såsom tranylcypromin och metoxalen
- folinsyra (används ofta vid kemoterapi med metotrexat)
- blodförtunnande läkemedel: antikoagulationsmedel som innehåller kumarinderivat, såsom warfarin
- läkemedel för behandling av kramper eller skakningar, såsom fenytoin
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol

Intag av Teysuno med mat och dryck

Teysuno ska tas minst en timme före eller en timme efter måltid.

Graviditet och amning

Innan du påbörjar behandlingen måste du tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du är gravid eller om du planerar att bli gravid. Du får inte ta Teysuno om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Under och upp till 6 månader efter behandling med Teysuno måste du använda preventivmedel. Om du blir gravid under denna tid måste du tala om det för läkaren.

Du får inte amma om du tar Teysuno.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Var försiktig när du kör bil eller använder maskiner, eftersom Teysuno kan göra att du blir trött, illamående eller får dimsyn. Tala med läkare om du är osäker.

Teysuno innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Teysuno

Ta alltid Teysuno enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Läkaren talar om vilken dos du måste ta, när den ska tas och hur länge du måste ta den. Dosen av Teysuno bestäms av läkaren baserat på din vikt och längd. Läkaren kan minska dosen om du får biverkningar som är alltför svåra.

Teysuno kapslar ska sväljas med vatten minst 1 timme före eller 1 timme efter måltid. Teysuno måste tas två gånger dagligen (morgon och kväll).

Teysuno kapslar tas vanligtvis i 21 dagar följt av 7 dagars viloperiod (när inga kapslar tas). Denna 28-dagarsperiod är en behandlingscykel. Cyklerna upprepas.

Teysuno ges tillsammans med ett annat cancerläkemedel som kallas cisplatin. Behandlingen med cisplatin avbryts efter 6 behandlingscykler. Behandlingen med Teysuno kan fortsätta efter att behandlingen med cisplatin har avbrutits.

Om du har tagit för stor mängd av Teysuno

Kontakta omedelbart läkare om du har tagit för många kapslar.

Om du har glömt att ta Teysuno

Ta inte den glömda dosen alls och ta inte dubbel dos för att kompensera för blömd dos. Fortsätt istället enligt ditt vanliga doseringsschema och tala med läkaren.

Om du slutar att ta Teysuno

Det uppstår inga biverkningar för att behandlingen med Teysuno avbryts. Om du använder blodförtunnande läkemedel eller epilepsiläkemedel kan avbrytande av behandling med Teysuno kräva att läkaren justerar dosen av dina läkemedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Teysuno orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Även om patienterna själva lätt kan identifiera en del symtom som biverkningar, krävs ett blodprov för att identifiera vissa andra symtom. Läkaren kommer att diskutera detta med dig, samt förklara möjliga risker och fördelar med din behandling.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) omfattar:

- **Diarré, illamående, kräkningar, förstoppning**
 - Om du får diarré fler än 4 gånger per dag eller mitt i natten eller om du får ont i munnen och diarré, **sluta att ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**
 - Om du får diarré ska du undvika fiberrik, fet och kryddstark mat.
 - Drick mycket vätska mellan måltiderna för att ersätta förlorad vätska och förhindra uttorkning, låg blodvolym och obalans av salter eller andra ämnen i blodet.
 - Se till att du berättar för läkaren om du blir illamående och kräker upp en dos läkemedel. Ersätt inte dosen som har kräkts upp.
 - Om du kräks fler än två gånger på 24 timmar, **sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**
 - För att hjälpa till att hantera illamående och kräkningar:
 - Ligg ner eller ta djupa andetag när du känner dig illamående
 - Undvik åtsittande kläder
- **Lågt antal röda blodkroppar** som ger anemi:
 - Du kan få symtom såsom kalla händer och fötter, blekhet, yrsel, trötthet, andfåddhet.
 - Om du får några av ovan nämnda symtom, så försök att inte arbeta för hårt och sov och vila mycket.
- **Lågt antal vita blodkroppar** som ger ökad risk för svåra lokala infektioner (t.ex. i mun, lungor, urin) eller blodinfektioner:
 - Du kan få symtom såsom feber, frossbrytningar, hosta, ont i halsen.
 - Om du får feber med 38,5 °C eller högre, **sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**
 - För att förebygga infektion ska du undvika platser med mycket folk, gurgla dig när du kommer hem och tvätta händerna före måltider, samt före och efter toalettbesök.
- **Lågt antal blodplättar** som ger ökad risk för blödningar:
 - Om du får blödning i huden, munnen (orsakat av tandborstning), näsan, luftvägarna, magsäcken, tarmen osv. **sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.**

- För att förebygga blödningar ska du undvika hårt arbete eller ansträngande aktiviteter så att skador och blåmärken förhindras. Bär löst sittande kläder för att skydda huden. Borsta tänderna och snyt dig försiktigt.
- **Aptitlöshet (anorexi)** kan leda till viktminskning och uttorkning
 - Du kan bli uttorkad om du inte äter och/eller dricker tillräckligt med vatten.
 - Om du blir uttorkad kan du få symtom såsom torr mun, svaghet, torr hud, yrsel, kramper.
 - Försök att äta ofta och små måltider. Undvik fet och starkt luktande mat. Även om du inte känner dig hungrig ska du fortsätta att äta så mycket du kan för att upprätthålla god näringstillförsel.
 - Om du känner dig trött och har feber med aptitlöshet ska du omedelbart kontakta läkare.
- **Nervstörningar**
 - Du kan få domningar, stickningar, smärta, onormal känsla, muskelsvaghet, skakningar eller rörelsesvårigheter.
- **Svaghet och trötthet**, som kan vara biverkningar orsakade av andra läkemedel.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 av 100 användare) omfattar:

- **Nerver:** huvudvärk, yrsel, sömnlighet, smakförändringar
- **Ögon:** ögonproblem, obehag av ökad eller minskad tårbildning, synproblem, allvarlig påverkan på ögats yta (hornhinnan) inkluderande ytliga eller djupare sår (korneaerosion).
- **Öron:** hörselproblem
- **Blodkärl:** högt eller lågt blodtryck, blodproppar i ben och lungor
- **Lungor och näsgångar:** andfåddhet, hosta
- **Tarm och mun:** torr mun, sår i mun, hals och matstrupe, hicka, buksmärta, magbesvär, magsäcks- eller tarminflammation, sår igenom hela väggen i magsäck, tunntarm och tjocktarm.
- **Lever:** gula ögon och gul hud, förändringar av blodprover som visar leverfunktionen
- **Hud:** håravfall, klåda, hudutslag (eller dermatit, hudreaktion), torr hud, hand- och fotreaktion (smärta, svullnad och rodnad på händer och/eller fötter), pigmenterade hudfläckar
- **Njurar:** minskad urinmängd, förändringar av blodprover som visar njurfunktionen, nedsatt njurfunktion och njursvikt
- **Övrigt:** frossbrytningar, viktökning, svullnad i specifika områden och smärta i muskler och skelett

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 av 1 000 användare) omfattar:

- **Psykiska störningar:** ser och hör sådant som inte finns, personlighetsförändring, oförmåga att sitta stilla, förvirring, nervositet, depression, sexuell funktionsstörning
- **Nerver:** röststörningar, oförmåga att tala och förstå ord, minnesproblem, ostadig gång, balansproblem, ensidig svaghet i kroppen, sömnlighet, nervinflammation, förvrängt luktsinne, funktionsstörning i hjärnan, svimning, förlust av medvetandet, stroke, kramper
- **Ögon:** kliande och röda ögon, allergiska reaktioner i ögonen, hängande övre ögonlock
- **Öron:** yrsel, täppta öron, obehag i öronen
- **Hjärtat:** oregelbundna eller snabba hjärtslag, smärta i bröstkorgen, vätskeansamling runt hjärtat, hjärtinfarkt, hjärtsvikt
- **Blodkärl:** veninflammation, blodvallningar
- **Lungor och näsgångar:** rinnande näsa, röststörningar, täppt näsa, rött svalg, hösnuva
- **Tarm och mun:** vätska i buken, gastroesofagal refluxsjukdom, ökad salivsekretion, onormalt mycket rapningar, läppinflammation, mag-tarmstörningar, smärta i munnen, onormala muskelsammandragningar i matstrupen, blockering av magsäck och tarm, magsår, retroperitoneal fibros, tänder som lätt spricker eller går sönder, svårigheter att svälja, salivkörtelstörningar, hemorrojder
- **Hud:** bleknande hudfärg, fjällande hud, kraftig kroppsbehåring, nagelkrampning, kraftig svettning
- **Allmänt:** försämrat allmäntillstånd, viktökning, rodnad och svullnad på injektionsstället, cancersmärta och blödningar, flerorgansvikt

- **Förändringar av blodprover:** högt blodsocker, höga blodfetter, förändringar i blodets koagulationstid, högt antal blodkroppar, låg eller hög proteinnivå
- **Övrigt:** täta urineringar, blod i urinen, nacksmärta, ryggsmärta, bröstsmärta, spända muskler eller muskelkramp, ledsvullnad, obehag i armar och ben, muskelsvaghet, ledinflammation och ledsmärta

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 1 till 10 av 10 000 användare) och mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 10 000 användare) omfattar:

- akut leversvikt
- infektion i bukspottkörteln
- nedbrytning av muskler
- förlust av luktsinnet
- solallergi
- allmänt spridda blodproppar och blödningar
- sjukdom som påverkar den vita substansen i hjärnan
- allvarlig sjukdom med blåsor på huden, i munnen och på könsorganen
- återfall (återaktivering) av hepatit B-infektion när du tidigare har haft hepatit B (en leverinfektion)
-

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare.

Om några biverkningar blir allvarliga, sluta ta Teysuno och kontakta omedelbart läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Teysuno ska förvaras

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen (efter Utg.dat) och blistret (efter EXP).Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda förvaringsanvisningar.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är tegafur, gimeracil och oteracil.
Varje hård kapsel innehåller 20 mg tegafur, 5,8 mg gimeracil och 19,6 mg oteracil (som monokalium).
- Övriga innehållsämnen är
Kapselinnehåll: laktosmonohydrat, magnesiumstearat
Kapselskal: gelatin, titandioxid (E171), natriumlaurylsulfat, talk

Bläck: röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), indigokarmin (E132), karnaubavax, blekt shellac, glycerylmonooleat

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De hårda kapslarna har en vit underdel och en vit överdel märkt med "TC442" i grått. De tillhandahålls i blisterar innehållande 14 kapslar vardera.

Varje förpackning innehåller antingen 42 kapslar eller 84 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Nordic Group BV
Siriusdreef 22
2132 WT Hoofddorp
Nederländerna

Tillverkare

Nordic Pharma
Tolweg 15
3741 LM Baarn
Nederländerna

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Deutschland

Nordic Pharma

Nederland

Nordic Pharma BV

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

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

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/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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se.

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för gimeracil/oteracilmonokalium/tegafur är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på kumulativ granskning av fall av hepatit B-återaktivering från data efter godkännande för försäljning samt ett fall från kliniska prövningar kan ett möjligt samband mellan Teysuno och förekomst av hepatit B-återaktivering inte uteslutas. PRAC ansåg därför att uppdateringar av produktinformationen för att inkludera denna negativa läkemedelsreaktion var nödvändiga, och som en konsekvens av detta återspeglas HBV-återaktivering i avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén och bipacksedeln.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för gimeracil/oteracilmonokalium/tegafur anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller gimeracil/oteracilmonokalium/tegafur är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.